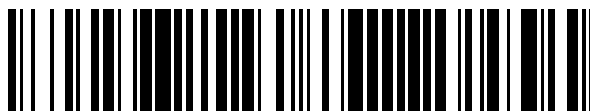


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 337**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08759563 .3**
96 Fecha de presentación: **14.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2148876**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE PIRAZOLONA COMO INHIBIDORES DE PDE4.**

30 Prioridad:
16.05.2007 EP 07108314

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.02.2012

73 Titular/es:
**NYCOMED GMBH
BYK-GULDEN-STRASSE 2
78467 KONSTANZ, DE**

72 Inventor/es:
**SCHMIDT, Beate;
SCHEUFLER, Christian;
VOLZ, Jürgen;
FETH, Martin P.;
HUMMEL, Rolf-Peter;
HATZELMANN, Armin;
ZITT, Christof;
WOHLSSEN, Andrea;
MARX, Degenhard;
KLEY, Hans-Peter;
OCKERT, Deborah;
HEUSER, Anke;
CHRISTIAANS, Johannes A. M.;
STERK, Geert Jan y
MENGE, Wiro M. P. B.**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 374 337 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolona como inhibidores de PDE4.

Campo de aplicación de la invención

5 La invención se refiere a nuevos derivados de pirazolona, que se usan en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

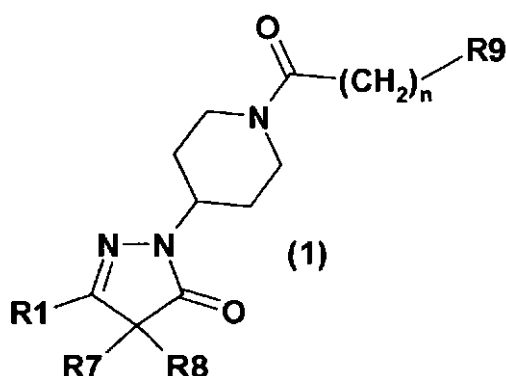
Antecedentes técnicos conocidos

10 En la solicitud de patente internacional WO98/31674 se describen derivados de ftalazinona como inhibidores de PDE4. En las solicitudes de patentes internacionales WO02/064584, WO02/085906, WO2004/017974, WO2004/018449, WO2004/018451, WO2004/018457, WO2005/075456 y WO2005/075457 se describen derivados de ftalazinona o de piridazinona con un sustituyente piperidinílico como inhibidores de PDE4. En la solicitud de patente europea EP0126651 se describen 2,4-dihidro-5-[fenil (sustituido)]-4,4-disustituido-3H-pirazol-3-onas y 2,4-dihidro-5-[fenil (sustituido)]-4,4-disustituido-3H-pirazol-3-tionas para uso como agentes cardiotónicos y antihipertensivos. En el documento USP2903460 se describen derivados de pirazolona con un sustituyente piperidinílico como compuestos analgésicos y antipiréticos.

15 Descripción de la invención

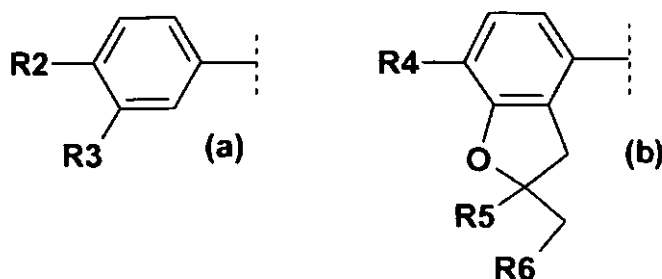
Ahora se ha encontrado que los derivados de pirazolona, que se describen con mayor detalle más abajo, tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

La invención se refiere a un compuesto de fórmula 1



20 en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



en las que

25 R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2, y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2; o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

30

R7 es alquilo de C1-3, y

R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros enlazado a espiro,

5 R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, isoindol-1,3-dion-2-ílico, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-ílico, pirrolidin-2-on-1-ílico, piperidin-2,6-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-1-óxido-3,5-dion-4-ílico y tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-dion-4-ílico; y

n es 1 ó 2;

10 o un estereoisómero del compuesto.

Alquilo de C1-3 es un radical alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos son los radicales propilo, etilo y metilo.

Alquilo de C1-2 es un radical alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos son los radicales etilo y metilo.

15 Alcoxi de C1-2 es un radical que, además del átomo de oxígeno, contiene un radical alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos son los radicales etoxi y metoxi.

20 Alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor es, por ejemplo, el radical perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi, de los cuales se prefiere el radical difluorometoxi. "Predominantemente", a este respecto, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi de C1-2 están sustituidos por átomos de flúor.

Cicloalcoxi de C3-5 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi o ciclopentiloxi.

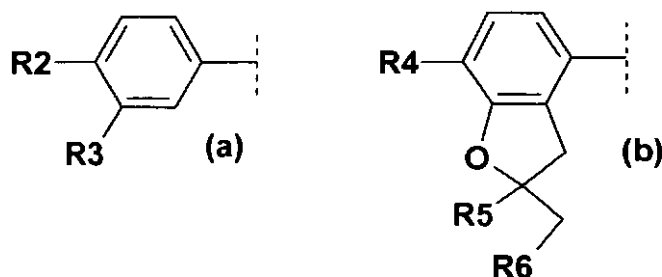
Cicloalquil C3-5-metoxi representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi o ciclopentilmetoxi.

Como anillos hidrocarbonados de 5 ó 6 miembros enlazados a espiro se pueden mencionar el anillo ciclopentano y ciclohexano.

25 Como anillos hidrocarbonados de 3, 4, 5 ó 6 miembros enlazados a espiro se pueden mencionar el anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



30 en las que

35 R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2, y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2; o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

R7 es alquilo de C1-3, y

40 R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros enlazado a espiro,

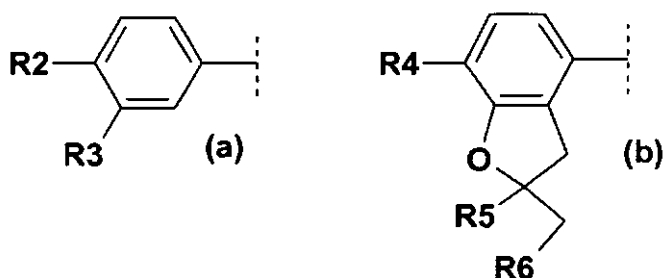
R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, isoindol-1,3-dion-2-ílico, pirrolidin-2-on-1-ílico, piperidin-2,6-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-1-óxido-3,5-dion-4-ílico y tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-dion-4-ílico; y

5 n es 1 ó 2;

o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



10 en las que

R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2, y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

15

R7 es alquilo de C1-3, y

R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

20

R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, isoindol-1,3-dion-2-ílico, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-ílico, pirrolidin-2-on-1-ílico, piperidin-2,6-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-1-óxido-3,5-dion-4-ílico y tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-dion-4-ílico; y

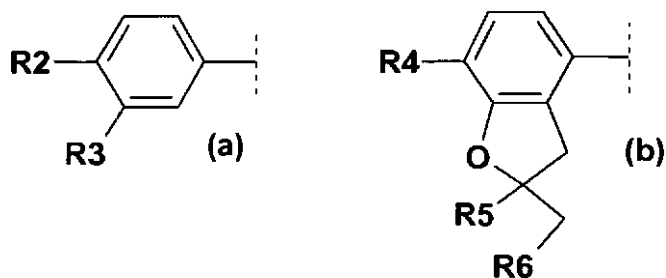
25

n es 1 ó 2;

o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



30

en las que

R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2 y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

R7 es alquilo de C1-3, y

R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

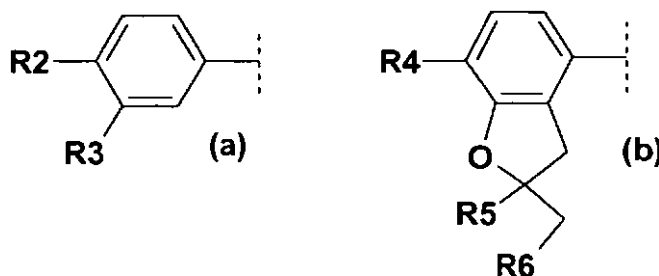
R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, isoindol-1,3-dion-2-ílico, pirrolidin-2-on-1-ílico, piperidin-2,6-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-1-óxido-3,5-dion-4-ílico y tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-dion-4-ílico; y

n es 1 ó 2;

o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



en las que

R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es metilo, y R6 es hidrógeno, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

R7 es alquilo de C1-3, y

R8 es alquilo de C1-3;

R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico y tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-dion-4-ílico; y

n es 1 ó 2;

o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula 1, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)

en las que

R2 es metoxi; R3 es metoxi; R4 es metoxi; R5 es metilo; R6 es hidrógeno, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

R7 es metilo;

R8 es metilo;

5 R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico y tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico; y

n es 1.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), y R2, R3, R7, R8, R9 y n son como se definen anteriormente.

10 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), R2 es metoxi, R3 es metoxi y R7, R8, R9 y n son como se definen anteriormente.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), R7 es metilo, R8 es metilo, y R2, R3, R9 y n son como se definen anteriormente.

15 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), R2 es metoxi, R3 es metoxi, R7 es metilo, R8 es metilo, y R9 y n son como se definen anteriormente.

20 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), n es 1, y R2, R3, R7, R8 y R9 son como se definen anteriormente.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), R2 es metoxi, R3 es metoxi, n es 1, y R7, R8 y R9 son como se definen anteriormente.

25 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), R2 es metoxi, R3 es metoxi, R7 es metilo, R8 es metilo, n es 1, y R9 es como se define anteriormente.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), R9 es morfolin-3,5-dion-4-ilo, y R2, R3, R7, R8 y n son como se definen anteriormente.

30 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), R9 es morfolin-3,5-dion-4-ilo, n es 1 y R2, R3, R7 y R8 son como se definen anteriormente.

35 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), R9 es pirrolidin-2,5-dion-1-ilo, y R2, R3, R7, R8 y n son como se definen anteriormente.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), R9 es pirrolidin-2,5-dion-1-ilo, n es 1 y R2, R3, R7 y R8 son como se definen anteriormente.

40 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), y R4, R5, R6, R7, R8, R9 y n son como se definen anteriormente.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, y R7, R8 y R9 son como se definen anteriormente.

45 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo de ciclopentano enlazado a espiro, y R7, R8 y R9 son como se definen anteriormente.

50 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R7 es metilo, R8 es metilo, y R4, R5, R6, R9 y n son como se definen anteriormente.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R7 es metilo, R8 es metilo, y R9 y n son como se definen anteriormente.

5 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo de ciclopentano enlazado a espiro, R7 es metilo, R8 es metilo y R9 y n son como se definen anteriormente.

10 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), n es 1, y R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se definen anteriormente.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, n es 1, y R7, R8 y R9 son como se definen anteriormente.

15 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo de ciclopentano enlazado a espiro, n es 1, y R7, R8 y R9 son como se definen anteriormente.

20 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R7 es metilo, R8 es metilo, n es 1, y R9 es como se define antes.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo de ciclopentano enlazado a espiro, R7 es metilo, R8 es metilo, n es 1, y R9 es como se define antes.

25 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R9 es morfolin-3,5-dion-4-ilo, y R4, R5, R6, R7, R8 y n son como se definen anteriormente.

30 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R9 es morfolin-3,5-dion-4-ilo, n es 1, y R4, R5, R6, R7 y R8 son como se definen anteriormente.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R9 es pirrolidin-2,5-dion-1-ilo, y R4, R5, R6, R7, R8 y n son como se definen anteriormente.

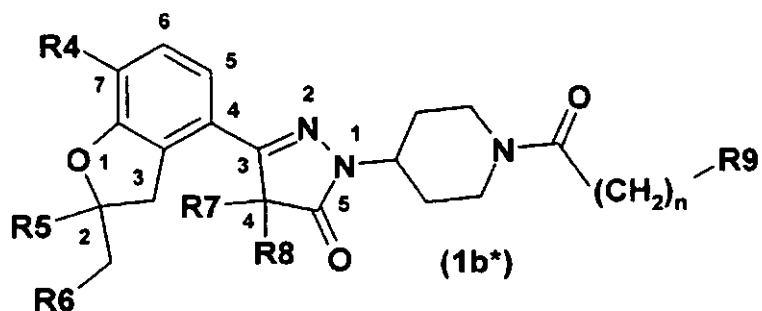
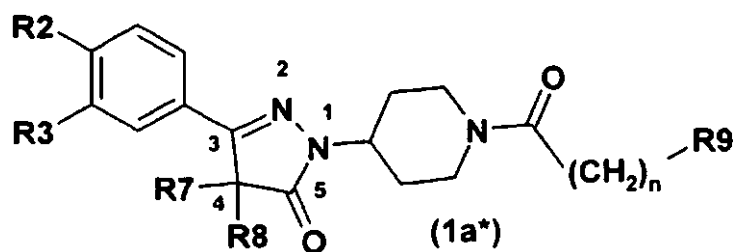
35 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en el que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R9 es pirrolidin-2,5-dion-1-ilo, n es 1, y R4, R5, R6, R7 y R8 son como se definen anteriormente.

Se entenderá que la invención cubre todas las combinaciones de grupos sustituyentes citados aquí anteriormente. En particular, la invención cubre todas las combinaciones de grupos preferidos descritos aquí.

40 Los compuestos de la invención pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto, se incluyen en el alcance de la invención todos los solvatos de los compuestos de fórmula 1 y sus estereoisómeros. Los hidratos son un ejemplo preferido de dichos solvatos.

45 Los compuestos de fórmula 1 según la invención incluyen estereoisómeros. En el caso de que R7 y R8 representen grupos diferentes y/o R5 y -CH₂R6 representen grupos diferentes, los compuestos según la invención tienen uno o dos centros estereogénicos. Cada uno de dichos centros estereogénicos puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (según Cahn, Ingold y Prelog).

En consecuencia, los estereoisómeros (4R) y (4S) en caso de un compuesto de fórmula 1a*, y los estereoisómeros (2R, 4R), (2R, 4S), (2S, 4R) y (2S, 4R) en caso de un compuesto de fórmula 1b*

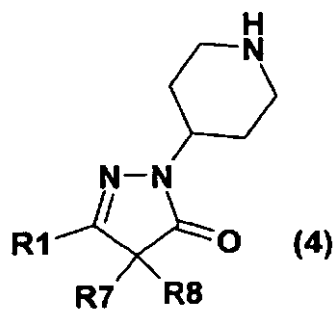


son parte de la invención (los números se refieren a los átomos indicados en las fórmulas 1a* y 1b*).

5 La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente, independientes de la relación, incluyendo los racematos.

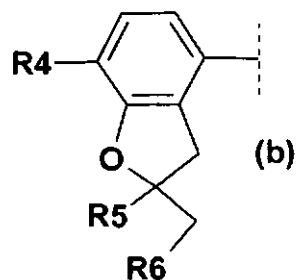
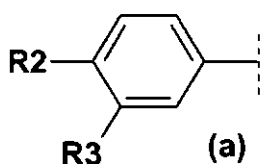
La invención se refiere además a compuesto de fórmula 4 que son intermedios clave en el procedimiento para producir los compuestos de fórmula 1 según la invención como se describe en lo sucesivo.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de fórmula 4,



10 en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



en las que

- R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2, y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;
- R7 es alquilo de C1-3, y
- R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

una sal del mismo, un estereoisómero del mismo, o una sal del estereoisómero del mismo.

- Las sales de los compuestos de fórmula 4, o las sales de los estereoisómeros de los mismos, incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, y sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales con bases farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables y las sales con bases usadas habitualmente en farmacia.

- Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a, hidroclozuros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, trifluoroacetatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, sulfosalicilatos, maleatos, lauratos, malatos, lactatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartratos, estearatos, bencenosulfonatos (besilatos), toluenosulfonatos (tosilatos), metanosulfonatos (mesilatos) y 3-hidroxi-2-naftoatos. De estos, se prefieren los hidroclozuros.

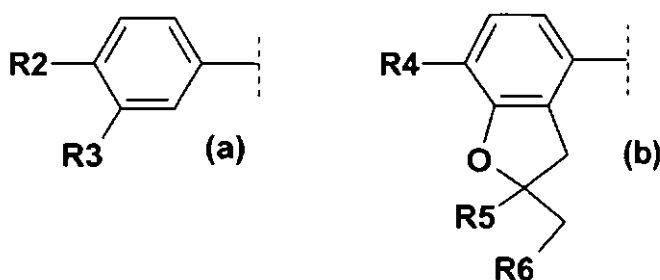
Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina y guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua y, particularmente, sales solubles en agua.

- Los compuestos de fórmula 4, las sales, los estereoisómeros, y las sales de los estereoisómeros de los mismos, pueden contener, por ejemplo, cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto, se incluyen en el alcance de la invención todos los solvatos de los compuestos de fórmula 4, así como los solvatos de las sales, de los estereoisómeros y de las sales de los estereoisómeros de los compuestos de fórmula 4.

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 4, en la que

- R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



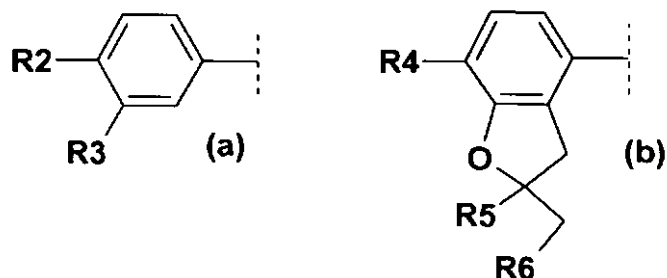
en las que

- R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2 y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;
- R7 es alquilo de C1-3, y
- R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

una sal del mismo, un estereoisómero del mismo, o una sal del estereoisómero del mismo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 4, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



5 en las que

R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es metilo, y R6 es hidrógeno, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

10

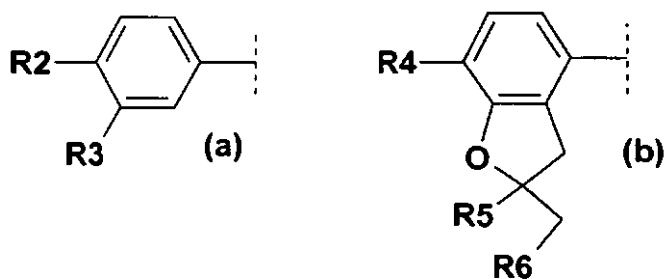
R7 es alquilo de C1-3, y

R8 es alquilo de C1-3;

una sal del mismo, un estereoisómero del mismo, o una sal del estereoisómero del mismo.

15 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula 4, en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



en las que

R2 es metoxi; R3 es metoxi; R4 es metoxi; R5 es metilo; R6 es hidrógeno, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

20

R7 es metilo;

R8 es metilo;

o una sal del mismo.

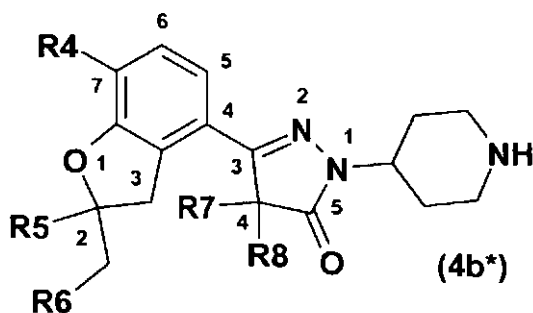
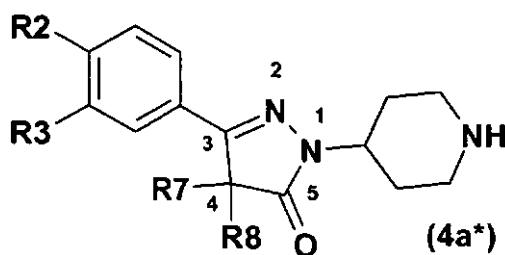
25 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 4, en la que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a), R2 es metoxi, R3 es metoxi, R7 es metilo y R8 es metilo, o una sal del mismo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 4, en la que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 es metilo, R6 es hidrógeno, R7 es metilo y R8 es metilo, o una sal del mismo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 4, en la que R1 representa un derivado fenílico de fórmula (b), R4 es metoxi, R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo de ciclopentano enlazado a espiro, R7 es metilo y R8 es metilo, o una sal del mismo.

5 Los compuestos de fórmula 4 incluyen estereoisómeros. En caso de que R7 y R8 representen grupos diferentes, y/o R5 y -CH₂R6 representen grupos diferentes, los compuestos de fórmula 4 tienen uno o dos centros estereogénicos. Cada uno de dichos centros estereogénicos puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (según Cahn, Ingold y Prelog).

10 En consecuencia, los estereoisómeros (4R) y (4S), en caso de un compuesto de fórmula 4a*, y los estereoisómeros (2R, 4R), (2R, 4S), (2S, 4R) y (2S, 4R), en caso de un compuesto de fórmula 4b*



son parte de la invención (los números se refieren a los átomos indicados en las fórmulas 4a* y 4b*).

15 La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente independientes de la relación, incluyendo los racematos.

Los compuestos de fórmula 1 y los compuestos de fórmula 4 según la invención se pueden preparar según lo siguiente.

20 Como se muestra en el esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula 1, en la que R1, R7, R8 y R9 tienen los significados mencionados anteriormente, y n es 1, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 2 con un compuesto de fórmula R9-H, en la que R9 tiene los significados mencionados anteriormente, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona, etanol, 2-propanol, 1-propanol, butanol, acetonitrilo o tetrahidrofurano, preferiblemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio o diisopropiletilamina, y preferiblemente usándose temperatura elevada hasta el punto de ebullición del disolvente.

25 Los compuestos de fórmula 2, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 4 con cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano o acetonitrilo, preferiblemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina, preferiblemente a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente.

30 Los compuestos de fórmula 1, en la que R1, R7, R8 y R9 tienen los significados mencionados anteriormente, y n es 2, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 3 con un compuesto de fórmula R9-H, en la que R9 tiene los significados mencionados anteriormente, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona, metanol, etanol, tetrahidrofurano, diclorometano o tolueno, preferiblemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio,

diisopropiletilamina o trietilamina, y preferiblemente usándose una temperatura elevada hasta el punto de ebullición del disolvente.

5 Los compuestos de fórmula 3, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 4 con un cloruro de prop-2-enoilo en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo o tetrahidrofurano, preferiblemente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente.

10 Los compuestos de fórmula 4, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 5 con un derivado de piperidina activado en la posición 4 y protegido en la posición 1, tal como, por ejemplo, 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo o 4-(metanosulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o dioxano, en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, etóxido sódico, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, y preferiblemente a temperatura elevada, tal como, por ejemplo, 80 a 150°C.

15 Como alternativa, los compuestos de fórmula 4, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula 6 con dihidrocloruro de piperidin-4-il-hidrazina en un sistema de disolvente de metanol/agua, preferiblemente a temperaturas elevadas, especialmente en el punto de ebullición del sistema de disolvente que se use.

20 Los compuestos de fórmula 5, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden obtener haciendo reaccionar un éster de ácido α,α -disustituido- β -oxobencenopropiónico apropiadamente sustituido de fórmula 6 con hidrato de hidrazina en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, un alcohol como etanol o metanol, preferiblemente a temperatura elevada, especialmente en el punto de ebullición del disolvente que se use. El éster del ácido α,α -disustituido- β -oxobencenopropiónico puede ser un éster de alquilo de C1-4; se prefiere particularmente – como se muestra en el esquema de reacción 1 – el éster metílico.

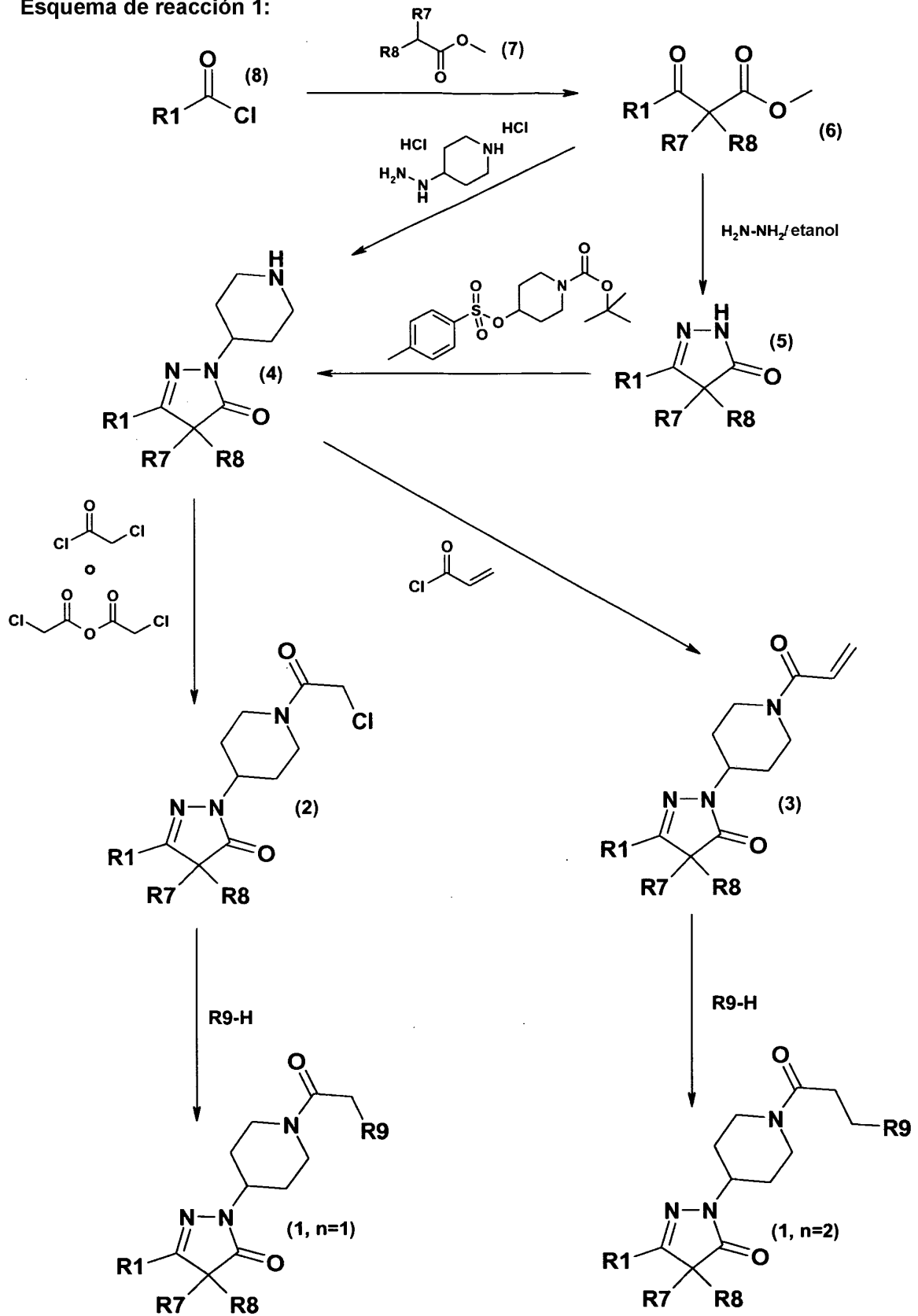
25 Los compuestos de fórmula 6, en la que R1, R7 y R8 tienen los significados mencionados anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un derivado de ácido benzoico activado de fórmula 8, en la que R1 tiene los significados mencionados anteriormente, con un éster de fórmula 7, en la que R7 y R8 tienen los significados mencionados anteriormente, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, N,N-dimetilformamida o 1-metil-pirrolidin-2-ona, en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, diisopropilamido de litio, butil-litio o hidruro de sodio, a temperaturas bajas, preferiblemente por debajo de -40°C. Los ésteres adecuados de fórmula 7 son, por ejemplo, 2-metilpropionato de metilo, 2-metilbutanoato de metilo, 2-etilbutanoato de metilo, 2-metilpentanoato de metilo y ciclopentanocarboxilato de metilo.

30 Los ésteres de fórmula 7 están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica.

35 Los derivados de ácido benzoico activados de fórmula 8 se pueden obtener, por ejemplo, según los procedimientos descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO 92/12961, WO 94/02465, WO 95/01338 y WO 96/03399.

En la solicitud de patente europea EP 0126651 se describe una ruta sintética alternativa a los compuestos de fórmula 5.

Esquema de reacción 1:



Los compuestos de fórmula 1 se pueden convertir en compuestos adicionales de fórmula 1 mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo,

- un compuesto de fórmula 1, en la que R9 es un anillo tiomorfolin-1-oxido-3,5-dion-4-ílico o un anillo tiomorfolin-1,1-dioxido-3,5-dion-4-ílico, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula 1 en la que R9 es un anillo tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico mediante una reacción de oxidación, por ejemplo usando ácido 3-cloroperbenzoico en diclorometano como oxidante.

5 Una posibilidad adicional para preparar compuestos de fórmula 1 es usar un grupo temporalmente protector, a fin de introducir un sustituyente específico al final de una secuencia de reacción. Este método se puede usar ventajosamente, por ejemplo, para introducir grupos alcoxi diferentes en la posición del sustituyente R3. Los ejemplos 5, 6 y 7 se han preparado usando tal método; aquí, el grupo bencílico sirvió como un grupo temporalmente protector para un grupo hidroxilo en la posición R3.

10 La persona experta en la técnica sabe que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores a fin de permitir que la reacción transcurra específicamente en el centro de reacción deseado. En T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000, por ejemplo, se encuentra una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados.

15 Los compuestos según la invención se aíslan y purifican de manera conocida per se, por ejemplo separando mediante destilación el disolvente a vacío y recristalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado, o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tal como cromatografía en columna en un material soporte adecuado.

20 Las sales de los compuestos de fórmula 4, y sus estereoisómeros, se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una cetona, tal como acetona, metilacetona o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol, un éster alifático de bajo peso molecular, tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo, o agua) que contiene el ácido o base deseado, o al que se añade entonces el ácido o base deseado. El ácido o base se puede emplear en la preparación de la sal, dependiendo de si está implicado un ácido mono- o polibásico o una base, y dependiendo de qué sal se desee, en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de ella. Las sales se obtienen filtrando, volviendo a precipitar, precipitando con un no disolvente para la sal, o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, que, a su vez, se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente inaceptables, que se pueden obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento en la fabricación a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por la persona experta en la técnica.

35 Los diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos según la invención se pueden obtener, por ejemplo, mediante síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis, y dividiendo las mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis. Preferiblemente, los compuestos diastereoméricos puros y enantioméricos puros de la invención se obtienen usando en la síntesis compuestos de partida quirales.

40 Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden dividir en los enantiómeros puros y diastereómeros puros por métodos conocidos por una persona experta en la técnica. Preferiblemente, las mezclas diastereoméricas se separan mediante cristalización, en particular mediante cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos, y eliminando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, se pueden usar, por ejemplo, ácidos quirales, para separar bases enantioméricas, y se pueden usar bases quirales, para separar ácidos enantioméricos, vía la formación de sales diastereoméricas. Adicionalmente, se pueden formar derivados diastereoméricos, tales como ésteres diastereoméricos, a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando como agentes auxiliares quirales ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente. Adicionalmente, para separar mezclas enantioméricas se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden dividir usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle. Otros compuestos según la invención, cuya separación no se describe explícitamente, se pueden preparar de forma análoga.

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos, y sus estereoisómeros, representan realizaciones preferidas de la invención.

55 Ejemplos

Se usan las siguientes abreviaturas: min: minutos, h: hora(s), DCM: diclorometano, THF: tetrahidrofurano, EA: acetato de etilo, DMF: N,N-dimetilformamida, P. f.: punto de fusión, RT: temperatura ambiente (20 a 25°C), MS: espectrometría de masas, y calc.: calculado.

Productos finales

1. 4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolin-3,5-diona

5 1,0 g de 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A1), 0,5 g de morfolin-3,5-diona y 1,0 g de K₂CO₃ en 20 ml de DMF se calentaron durante 17 h a 80-100°C. La DMF se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en 70 ml de DCM, se lavó cuatro veces con 30 ml de agua y 20 ml de H₂SO₄ 0,5 M. La capa de DCM se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El producto del título se cristalizó en éter dietílico.

P. f. 156-157°C.

2. 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

10 Se suspendieron 7,4 g de 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A1) y 3,6 g de succinimida en 50 ml de 2-propanol, y se calentó hasta 50°C. Se añadieron 5,1 g de carbonato de potasio en porciones durante 1h. Después de añadir carbonato de potasio, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 50°C, y después 3-4 h a 75°C hasta que la reacción se completó. Después de agitar durante 3-4 h a 75°C, el calentamiento se apagó, y la mezcla se dejó enfriar lentamente hasta RT. Se añadieron 100 ml de agua, la mezcla se agitó durante 0,5 h a RT, y el producto cristalizado se filtró. El producto se secó a 50°C en un secador de vacío.

15

P. f. 218-220°C

3. 1-(2-{4-[3-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

20 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1, usando 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A2) y succinimida como compuestos de partida.

P. f. 211-213°C

4. 1-[2-(4-{3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

25 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1, usando 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-[3-(ciclopropil-metoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A3) y succinimida como compuestos de partida.

P. f. 104-109°C

5. 1-[2-(4-{3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

30 Una mezcla de 1 g de 1-(2-{4-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona (compuesto A4), 0,7 g de bromometilciclopropano y 1 g de carbonato de potasio en 100 ml de acetonitrilo se puso a reflujo durante 8 h, después de lo cual el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el EA se evaporó. El residuo se cristalizó en acetato de etilo.

35 P. f. 129-131°C

6. 1-[2-(4-{3-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

40 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 5, usando 1-(2-{4-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona (compuesto A4) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano como compuestos de partida.

P. f. 101-106°C

7. 1-(2-{4-[3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

45 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 5, usando 1-(2-{4-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona (compuesto A4) y yodoetano como compuestos de partida.

P. f. 186-187°C

8. 1-(2-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

5 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1, usando 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A5) y succinimida como compuestos de partida.

P. f. 214-215°C

9. 1-(2-{4-[3-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

10 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1, usando 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A6) y succinimida como compuestos de partida.

P. f. 220-222°C

10. 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

15 El compuesto del título se puede preparar de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1 usando 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A7) y succinimida como compuestos de partida.

11. 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

20 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1, usando 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A8) y succinimida como compuestos de partida.

P. f. 167-169°C

12. 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

25 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1, usando 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A9) y succinimida como compuestos de partida.

P. f. 121-124°C

13. 1-(2-{4-[4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2,3-diazaspiro[4,4]non-3-en-2-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona

30 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1, usando 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2,3-diazaspiro[4,4]non-3-en-1-ona (compuesto A10) y succinimida como compuestos de partida.

P. f. 186-189°C

14. 2-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

35 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1, usando 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A1) y ftalimida como compuestos de partida.

P. f. 209-211°C

15. 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil)-piperidin-2,6-diona

40 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1, usando 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A1) y 2,6-dioxopiperidina como compuestos de partida.

P. f. 146-149°C

16. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

45 Una mezcla de 0,5 g de hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1), 0,24 g de cloruro de (2-oxo-pirrolidin-1-il)acetilo y 0,5 ml de trietilamina en 50 ml de diclorometano se agitó durante 30 min., y se lavó subsiguientemente con carbonato de sodio acuoso. Después de secar sobre

sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [sílice, acetato de etilo/metanol: 6:1 (Vol/Vol)]. Se cristalizó en éter dietílico.

P. f. 125-131°C

5 17. 4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)tio-morfolin-3,5-diona

10 Una mezcla de 1 g de hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-glicilpiperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto F1), 0,3 g de trietilamina, 0,34 g de 2,6-dioxotiomorfolina y 0,83 g de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida en 5 ml de diclorometano se calentó en una tapa cerrada durante 10 min. a 150°C en un microondas. Después de enfriar hasta RT, se añadieron 100 ml de DCM, y la mezcla resultante se lavó con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio y evaporar el disolvente, el compuesto del título se purificó mediante cromatografía en columna [sílice, acetato de etilo]. El compuesto del título se cristalizó en éter dietílico.

P. f. 121-124°C

15 18. 1,1-dióxido de 4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)tiomorfolin-3,5-diona

Una disolución de 0,5 g de 4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)tiomorfolin-3,5-diona (compuesto 17) en 20 ml de DCM se enfrió hasta 0°C, y después se añadieron 0,57 g de ácido 3-cloroperbenzoico. La mezcla resultante se agitó durante otros 20 min. y subsiguientemente se lavó con carbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó. El compuesto del título se cristalizó en acetato de etilo.

20 P. f. 146-148°C

19. 1-(3-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-pirrolidin-2,5-diona

25 Una mezcla de 1 g de hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1), 0,5 g de cloruro de prop-2-enoilo y 1 ml de trietilamina en 100 ml de DCM se agitó durante 30 min., y subsiguientemente se lavó con carbonato de sodio acuoso. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el solvato se evaporó, el residuo se disolvió en DMF, se añadieron 1 g de carbonato de potasio y 0,3 g de succinimida, y la mezcla resultante se calentó durante 4 h a 70°C. El disolvente se eliminó mediante evaporación, el residuo se disolvió en EA, y se lavó con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio y evaporar el disolvente, el compuesto del título se cristalizó en éter dietílico. P. f. 207-209°C

30 20. 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

35 Se calentaron a reflujo durante 10 h 0,5 g de 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto A1), 0,16 g de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona y 0,7 g de K₂CO₃ en 20 ml de acetonitrilo. El acetonitrilo se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en 70 ml de acetato de etilo y se lavó cuatro veces con 30 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El producto del título se aisló mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo hasta acetato de etilo/metanol 4:1).

P. f. 178°C

Compuestos de partida

A1. 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

40 Se disolvieron 157,1 g de hidrocloreuro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1) en 1000 ml de DCM y 130 ml trietilamina y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió una disolución de 75 g de anhídrido cloroacético en 200 ml de DCM, el baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó a RT hasta que se consumió el material de partida (60 min). La mezcla de reacción se lavó con 400 ml de agua, 200 ml de Na₂CO₃ 1 M (dos veces), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El compuesto del título se purificó mediante filtración sobre sílice en EA, y se cristalizó en éter dietílico.

P. f. 146-148°C

Alternativa:

50 Se suspendieron 430 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1; síntesis alternativa 2) y 215 g de carbonato de potasio en 6,5 l de DCM. La mezcla se calentó a reflujo, y se añadieron gota a gota 162 g de cloruro de cloroacetilo durante 1 h. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h, y después se añadieron 30 g de carbonato de potasio y otros 36 g de cloruro de cloroacetilo. Después

- de 1 h de tiempo de reacción adicional a reflujo, la reacción estaba terminada. Se añadieron a la mezcla 116 g de ácido acético durante 10 min., después la mezcla se enfrió hasta 20°C, y durante el enfriamiento se añadieron 3 l de agua. La capa orgánica se separó de la capa acuosa; la capa orgánica se lavó dos veces con 1,5 l de agua. Las capas acuosas combinadas se extrajeron dos veces con 0,5 l de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, y se separaron por destilación 6 l a vacío. Después se añadieron 2,5 l de terc-butilmetiléter, y la disolución se concentró a vacío hasta que comenzó la cristalización (se separaron por destilación alrededor de 0,8 litros). La suspensión se enfrió y se agitó toda la noche. La suspensión se filtró, y el sólido se secó a vacío a 50°C.
- 5
- P. f. 146,5-148,5°C
- A2. 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona
- 10 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo A1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B2) y anhídrido cloroacético como compuestos de partida. MS [M+H] calc.: 436 encontrado: 436
- A3. 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona
- 15 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo A1, usando hidrocloreto de 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B3) y anhídrido cloroacético como compuestos de partida.
- MS [M+H]: calc.: 484 encontrado: 484
- A4. 1-(2-[4-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona
- 20
- Etapa 3: Una mezcla de 5,5 g de 1-[2-(4-[3-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il)-2-oxoetil]pirrolidin-2,5-diona (véase más abajo), 0,2 g de Pd al 10%/C y 3 g de formiato de amonio en 150 ml de metanol se puso a reflujo durante 10 min. Tras enfriar hasta RT, la mezcla se filtró sobre Hyflo, y la disolución se evaporó. El residuo se lavó con EA y se secó.
- 25 P. f. 136-139°C
- Etapa 2: 1-[2-(4-[3-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona
- 30 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo 1, usando 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (véase más abajo) y succinimida como compuestos de partida.
- P. f. 212-214°C
- Etapa 1: 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona
- 35 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo A1, usando hidrocloreto de 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B4) y anhídrido cloroacético como compuestos de partida.
- P. f. 93-97°C
- A5. 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona
- 40 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo A1, usando hidrocloreto de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B5) y anhídrido cloroacético como compuestos de partida.
- P. f. 205-207°C
- A6. 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona
- 45 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo A1, usando hidrocloreto de 5-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B6) y anhídrido cloroacético como compuestos de partida.
- P. f. 208-213°C

A7. 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

El compuesto del título se puede preparar de forma análoga a como se describe para el Ejemplo A1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto B7) y anhídrido cloroacético como compuestos de partida.

5 A8. 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para A1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-2-piperidin-4-il-4-propil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto B8) y anhídrido cloroacético como compuestos de partida.

MS [M+H] calc.: 436 encontrado: 436

10 A9. 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para A1, usando hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto B9) y anhídrido cloroacético como compuestos de partida.

MS [M+H] calc.: 422 encontrado: 422

A10. 2-[1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-diazaspiro[4,4]non-3-en-1-ona

15 Preparada de forma análoga a como se describe para A1, usando hidrocloreto de 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-piperidin-4-il-2,3-diazaspiro[4,4]non-3-en-1-ona (compuesto B10) y anhídrido cloroacético como compuestos de partida.

MS [M+H] calc.: 434 encontrado: 434

B1. Hidrocloreto de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Alternativa 1: Preparación del compuesto del título a partir del compuesto C1:

20 Se suspendieron 20 g NaH (60% en aceite mineral) en 500 ml de DMF seca bajo un manto de nitrógeno seco. Se añadieron 124 g de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto C1) en porciones y se agitaron durante 30 min. adicionales a RT. La disolución se volvió ligeramente amarilla. Se añadieron 168 g de 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto E1) en 150 ml de DMF en una porción, y la mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado (140°C) y se calentó durante 1,0 h. La mezcla se enfrió hasta 25 50°C (parte del toluenosulfonato de sodio cristaliza), se añadieron 1000 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 200 ml de acetato de etilo (cinco veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de agua (cinco veces), 50 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El aceite obtenido se disolvió en 300 ml de etanol, y se añadieron 300 ml de H₂SO₄ 1 M y se calentaron a reflujo durante 60 min. El etanol se eliminó a vacío, se añadieron 200 ml de agua y se lavaron con 100 ml de DCM (cinco veces). La capa acuosa se basificó con 40 g de 30 NaOH en 250 ml de agua y se extrajo con 200 ml de diclorometano (tres veces), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El aceite se suspendió en 300 ml de etanol con 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calentó hasta que éste se disolvió. El enfriamiento en hielo provoca precipitación. P. f. 217-220°C

Alternativa 2: Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona a partir del compuesto D1:

35 Se disolvieron 1000 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D1) en 10,5 l de metanol. Se añadieron rápidamente 2500 g de hidrocloreto de piperidin-4-il-hidrazina, disueltos en 4 l de agua. La mezcla se calentó hasta reflujo, y se mantuvo a la temperatura de reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C, se añadieron 10 l de agua, y después se separó el metanol mediante destilación a vacío. La disolución acuosa se dejó reposar toda la noche a RT. La disolución se enfrió, y se añadió hidróxido sódico acuoso 40 (c = 10 moles/l) (alrededor de 2 l) durante 4 a 5 h manteniendo la temperatura por debajo de 20°C y debiendo estar el pH por encima de 13. El producto cristaliza durante la adición del hidróxido sódico. La mezcla se agitó 1 h a 10°C, se filtró sobre una prensa de filtro y se lavó con 0,5 l de agua. El producto se secó a 50°C en un secador de aire circulante.

P. f. 119-122°C

45 B2. Hidrocloreto de 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto C2) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida.

P. f. 221-224°C

B3. Hidrocloruro de 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto C3) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida.

P. f. 236-237°C

B4. Hidrocloruro de 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto C4) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida.

P. f. 243°C (con descomposición)

B5. Hidrocloruro de 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto C5) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida.

P. f. >260°C

B6. Hidrocloruro de 5-(7-metoxi-3*H*-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(7-metoxi-3*H*-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto C6) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida.

P. f. 212°C (con descomposición)

B7. Hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

El compuesto del título se puede preparar de forma análoga a como se describe para B1 (Alternativa 1) usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto C7) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida.

B8. Hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-2-piperidin-4-il-4-propil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto C8) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida.

P. f. 147-152°C

B9. Hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (compuesto C9) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida.

P. f. 214-216°C

B10. Hidrocloruro de 4-(3,4-dimetoxifenil)-2-piperidin-4-il-2,3-diazaspiro[4,4]non-3-en-1-ona

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo B1 (Alternativa 1) usando 4-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-diazaspiro[4,4]non-3-en-1-ona (compuesto C10) y 4-(toluen-4-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto E1) como compuestos de partida.

P. f. 235°C (con descomposición)

C1. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Se disolvieron 192 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D1) en 600 ml de etanol, se añadieron 145 ml de hidrato de hidrazina, y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla se concentró a vacío, se resuspendió en 400 ml de etanol y se concentró nuevamente. Los sólidos pusieron a reflujo

durante 60 min en 400 ml de etanol, se enfriaron hasta RT y se filtraron. El producto se lavó con 50 ml de etanol seguido de 100 ml de éter dietílico y se secó a vacío a 50°C.

P. f. 193-194°C

C2. 5-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

5 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo C1 usando 3-(3,4-dietoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D2) e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P. f. 121-122°C

C3. 5-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

10 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo C1 usando 3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D3) e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P. f. 83-85°C

C4. 5-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

15 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo C1 usando metil 3-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (compuesto D4) e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P. f. 201-206°C

C5. 5-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

20 Se disolvieron 1,1 g de diisopropilamina en 50 ml de THF bajo un manto de nitrógeno seco y se enfriaron hasta 0°C, y se añadieron gota a gota 7,5 ml de n-BuLi (1,6M in hexane). A continuación, la mezcla se enfrió hasta menos 40°C, usando un baño de acetona/N₂, y se añadieron 1,2 g de 2-metilpropionato de metilo. La mezcla resultante se agitó durante 15 min. adicionales a menos 40°C, después de lo cual se añadieron gota a gota 2,6 g de cloruro de 7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-carbonilo disueltos en 50 ml de THF en 60 min., tiempo durante el cual la temperatura se mantuvo por debajo de -40°C. El baño de enfriamiento se retiró, y la agitación se continuó durante 60 min a RT. Se añadieron 10 ml de 4M ácido clorhídrico, el THF se eliminó a vacío, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La disolución de acetato de etilo se lavó subsiguientemente con 50 ml de agua, 50 ml de carbonato de sodio 1M y 50 ml de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en etanol, se añadieron 2,4 g de hidrato de hidrazina, y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 18 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración y se secó. P. f. 202-205°C

25 C6. 5-(7-metoxi-3*H*-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

30 Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo C5 usando cloruro de 7-metoxi-2,2-espirociclopentil-2,3-dihidrobencofuran-4-carbonilo, 2-metilpropanoato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P. f. 214-215°C

C7. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

35 El compuesto del título se puede preparar de forma análoga a como se describe para el Ejemplo C5 usando cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo, 2-etilbutanoato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

C8. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-4-propil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo C5 usando cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo, 2-metilpentanoato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

40 P. f. 119-120°C

C9. 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo C5 usando cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo, 2-metilbutanoato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P. f. 145-146°C

45 C10. 4-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-diazaspiro[4,4]non-3-en-1-ona

Preparada de forma análoga a como se describe para el Ejemplo C5 usando cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo, ciclopentancarboxilato de metilo e hidrato de hidrazina como compuestos de partida.

P. f. 200-202°C

D1. 3-(3,4-dimetoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

5 Se disolvieron 124 ml de diisopropilamina en 500 ml de THF bajo un manto de nitrógeno seco y se enfriaron hasta 0°C, y se añadieron gota a gota 550 ml de n-BuLi (1,6M en hexano). A continuación, la mezcla se enfrió hasta menos 40°C, usando un baño de acetona/N₂, y se añadieron 100 ml de 2-metilpropionato de metilo. La mezcla resultante se agitó durante 15 min. adicionales a menos 40°C, después de lo cual se añadieron gota a gota 160,5 g de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo disueltos en 750 ml de THF en 60 min. tiempo durante el cual la temperatura se mantuvo por debajo de -40°C. El baño de enfriamiento se retiró, y la agitación se continuó durante 60 min. a RT. Se añadieron 150 ml de ácido clorhídrico 4M y la capa de THF se separó y se lavó con 100 ml de agua, 200 ml de carbonato de sodio 1 M y 100 ml de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío.

10 RMN (CDCl₃): δ = 1,56 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, 1H, J = 1,4, 8,4 Hz) 7,99 (d, 1H, J = 1,4 Hz).

15 D2. 3-(3,4-dietoxifenil)-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo D1 usando 2-metilpropanato de metilo y cloruro de 3,4-dietoxibenzoilo como compuestos de partida.

RMN (CDCl₃): δ = 1,31-1,54 (dt, 6H, J = 5,6 Hz), 1,56 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,07 (m, 6H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, 1H, J = 1,4, 8,4 Hz) 7,99 (d, 1H, J = 1,4 Hz).

20 D3. 3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo D1 usando 2-metilpropanato de metilo y cloruro de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoilo como compuestos de partida.

RMN (CDCl₃): δ = 1,20-1,33 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 6H), 1,46 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,82 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,30 (s, 0,4H), 6,68 (s, 0,6H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, 1H, J = 1,4, 8,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 1,4 Hz).

25 D4. 3-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo

Preparado de forma análoga a como se describe para el Ejemplo D1 usando 2-metilpropanato de metilo y cloruro de 3-benciloxi-4-metoxibenzoilo como compuestos de partida.

RMN (CDCl₃): 1,46 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,12 (2, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,55 (m, 7H).

E1. 4-(toluen-4-sulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30 Se disolvieron 201 g de 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 160 ml de trietilamina y 6,0 g de 4-dimetilaminopiridina en 750 ml de DCM. Se añadieron 191 g de cloruro de 4-toluenosulfonilo, y la mezcla se puso a reflujo durante 7 h. La mezcla se enfrió en hielo y se acidificó con 100 ml de H₂SO₄ 1M; la capa orgánica se lavó con 300 ml de agua (dos veces), 250 ml de disolución 1 M de Na₂CO₃ (dos veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío.

35 P. f. 98-101°C

F1. Hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-glicilpiperidin-4-il)-4,4-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

40 Etapa 2: Una disolución de 4 g de (2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (véase más abajo) y 7 ml de ácido trifluoroacético en 50 ml de diclorometano se agitó a RT durante 16 h después de lo cual la mezcla se lavó con carbonato de sodio acuoso. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se añadió una disolución de ácido clorhídrico en éter. El precipitado se separó por filtración y se secó.

P. f. 70-74°C

45 Etapa 1: (2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo: Una mezcla de 5 g de hidrocloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-piperidin-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (compuesto B1), 1,9 ml de trietilamina y 2,5 g de N-BOC-glicina en 25 ml de DCM se agitó hasta que se completó la disolución (alrededor de 15 min.). Se añadieron 3,9 g de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y la mezcla resultante se agitó a RT durante 3 h. Después de lavar con carbonato de sodio 1 M, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [sílice, acetato de etilo]. El compuesto del título se cristalizó en éter dietílico.

P. f. 146-148°C

Utilidad comercial

Los compuestos de fórmula 1 y los estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1 según la invención se denominan en lo sucesivo como los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención tienen propiedades farmacéuticas valiosas, que los hacen comercialmente utilizables. En particular, como inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4), son adecuados, por un lado, como compuestos terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias, teniendo en cuenta su acción dilatadora, pero también teniendo en cuenta su acción elevadora del ritmo respiratorio o de la frecuencia respiratoria), y para la eliminación de la disfunción eréctil teniendo en cuenta su acción vasculodilatadora, pero, por otro lado, especialmente para el tratamiento de trastornos, en particular de naturaleza inflamatoria, por ejemplo de las vías respiratorias, de la piel, del intestino, de los ojos, del SNC y de las articulaciones, que están mediados por mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas), derivados del ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis tumoral (TNF), o radicales libres de oxígeno, y proteasas. En este contexto, los compuestos según la invención se distinguen por propiedades valiosas y deseables, tales como, por ejemplo, una elevada eficacia, una elevada selectividad, una baja toxicidad, una biodisponibilidad superior en general (por ejemplo, buena absorción entérica), una ventana terapéutica superior, una farmacocinética superior (por ejemplo, semivida), ausencia de efectos secundarios significativos, y otros efectos beneficiosos relacionados con su idoneidad terapéutica y farmacéutica.

En consecuencia, la invención se refiere además a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, especialmente enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4.

En particular, la invención se refiere a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades:

enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como, pero sin limitarse a, bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar;

enfermedades que se basan en reacciones inmunológicas falsas, alérgicas y/o crónicas en la región de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como, pero sin limitarse a, rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; enfermedades dermatológicas, especialmente de naturaleza proliferativa, inflamatoria y alérgica, tales como, pero sin limitarse a, psoriasis (vulgar), eccema de contacto tóxico y alérgico, eccema atópico (eccema), eccema seborreico, liquen simple, quemadura solar, prurito en el área anogenital, alopecia circunscrita, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y extendidas, acné endógeno y exógeno, rosácea, y otros trastornos proliferativos, inflamatorios y alérgicos de la piel;

enfermedades que se basan en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, tales como, por ejemplo, enfermedades del tipo artrítico como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras patologías artríticas;

enfermedades fibrósicas, tales como, pero sin limitarse a, fibrosis cística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática y fibrosis renal;

hepatitis vírica, alcohólica o aguda y fulminante inducida por fármacos, esteatosis hepática (estrato-hepatitis alcohólica o no alcohólica);

enfermedades del sistema inmunitario, tales como, pero sin limitarse a, SIDA, esclerosis múltiple, reacciones de rechazo inverso, rechazo de alotransplante;

caquexia, caquexia por cáncer, caquexia por SIDA;

tipos de choque, tales como, pero sin limitarse a, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por bacterias gramnegativas, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome disneico del adulto);

enfermedades en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa;

enfermedades del corazón que se pueden tratar mediante inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardíaca;

enfermedades que se pueden tratar teniendo en cuenta la acción relajante de tejidos de los inhibidores de PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil, cólicos de los riñones y de los uréteres en relación con cálculos renales, o acción oncolítica (para tratar parto prematura); glomerulonefritis;

diabetes insípida, diabetes mellitus (de tipo I y, en particular, tipo II); cáncer (en particular leucemia linfocítica y mielocítica); osteoporosis;

5 afecciones asociadas con inhibición metabólica cerebral, tales como, pero sin limitarse a, senilidad cerebral, demencia senil (demencia de Alzheimer), alteración de la memoria asociada con enfermedad de Parkinson o demencia multiinfarto;

y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como, pero sin limitarse a, depresiones, estados de ansiedad, lesión de la médula espinal, esquizofrenia o demencia arteriosclerótica.

Preferiblemente, la invención se refiere además a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades:

10 enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar;

rinitis alérgica;

artritis reumatoide;

enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eccema);

15 inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y diabetes mellitus (de tipo I y, en particular, tipo II).

20 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe la fosfodiesterasa de tipo 4, en particular una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4, preferiblemente una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias, tales como, pero sin limitarse a, bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar.

25 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de rinitis alérgica.

Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de enfermedades dermatológicas, tales como, pero sin limitarse a, psoriasis o dermatitis atópica (eccema).

30 Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como, pero sin limitarse a, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Así mismo, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus (tipo I y, en particular, tipo II).

35 La invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica, que comprende al menos uno de los compuestos de la invención, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno o dos de los compuestos de la invención. Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno de los compuestos de la invención.

40 En una realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto de los ejemplos según la presente invención, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica según la invención inhibidora de la fosfodiesterasa de tipo 4, especialmente para el tratamiento o profilaxis de enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4, en particular para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

45 La invención también engloba composiciones farmacéuticas según la invención, como se define anteriormente, para el tratamiento o profilaxis de una o más de las siguientes enfermedades: enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias, tales como bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar; rinitis alérgica; artritis reumatoide; enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eccema); e inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y
50 colitis ulcerosa; y diabetes mellitus (de tipo I y, en particular, tipo II).

Dependiendo de la enfermedad particular a tratar o prevenir, se pueden coadministrar opcionalmente agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad, con los compuestos según esta invención.

5 En una realización preferida, al menos uno de los compuestos de la invención se coadministra con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos y agentes antidiabéticos.

10 A este respecto, el “agente terapéutico” incluye los corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos y antidiabéticos en forma de los compuestos libres, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus derivados farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, pero sin limitarse a, derivados de éster, N-óxidos, etc.), sus solvatos (hidratos), y los estereoisómeros de los compuestos, sales, derivados y solvatos.

15 La coadministración de al menos uno de los compuestos de la invención con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos y agentes antidiabéticos, puede tener lugar en forma de una combinación fija, una combinación no fija, o un kit de partes.

20 Una “combinación fija” se define como una combinación en la que el compuesto de la invención y el agente terapéutico destinado a la coadministración están presentes en una unidad de dosificación o en una única entidad. Un ejemplo de una combinación fija es una composición farmacéutica en la que el compuesto de la invención y el agente terapéutico están presentes en mezcla para la administración simultánea. Otro ejemplo de una combinación fija es una composición farmacéutica en la que el compuesto de la invención y el compuesto terapéutico están presentes en una unidad de dosificación sin estar en mezcla.

25 Una “combinación no fija” o “kit de partes” se define como una combinación en la que el compuesto de la invención y el agente terapéutico están presentes en más de una unidad de dosificación. En una combinación no fija o un kit de partes, el compuesto de la invención y el compuesto terapéutico se proporcionan como formulaciones separadas. Se pueden envasar y presentar juntos como componentes separados de un paquete de combinación para el uso simultáneo, secuencial o separado en terapia de combinación. En caso de la administración secuencial o separada del compuesto de la invención y del agente terapéutico, el compuesto de la invención se puede administrar antes o después de la administración del agente terapéutico.

30 El tipo de formulación del compuesto de la invención y del agente terapéutico de una combinación no fija o un kit de partes puede ser idéntico, similar, es decir, tanto el compuesto de la invención como el agente terapéutico se formulan en comprimidos o cápsulas separadas, o puede ser diferente, es decir, adecuado para diferentes formas de administración, tal como, por ejemplo, el compuesto de la invención se formula como un comprimido o cápsula, y el agente terapéutico se formula como un polvo, disolución o suspensión.

35 En consecuencia, la invención se refiere adicionalmente a una combinación fija, a una combinación no fija o a un kit de partes que comprende al menos uno de los compuestos de la invención, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos y agentes antidiabéticos, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

40 Las combinaciones mencionadas anteriormente de un compuesto de la invención y un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, y antibióticos, son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas de las vías respiratorias. Las combinaciones de un compuesto de la invención y un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, antagonistas del receptor H1 y antagonistas del receptor de leucotrienos, pueden asimismo ser útiles para el tratamiento sistémico o tópico de enfermedades dermatológicas. Las combinaciones de un compuesto de la invención y un agente antidiabético son útiles para el tratamiento de diabetes mellitus (tipo I, en particular, tipo II).

45 En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un corticosteroide y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

un compuesto de la invención y budesonida,
 un compuesto de la invención y fluticasona,
 un compuesto de la invención y beclometasona,
 un compuesto de la invención y mometasona,
 5 un compuesto de la invención y acetónido de triamcinolona, o
 un compuesto de la invención y ciclesonida,
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

10 En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de fluticasona es 17-propionato de fluticasona. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de beclometasona es dipropionato de beclometasona. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de mometasona es furoato de mometasona.

15 En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno del ejemplo de la invención), un anticolinérgico y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

un compuesto de la invención y bromuro de glicopirronio,
 un compuesto de la invención y bromuro de aclidinio,
 un compuesto de la invención y bromuro de tiotropio, o
 un compuesto de la invención y bromuro de ipratropio,
 20 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, el estereoisómero de bromuro de glicopirronio es bromuro de (R,R)-glicopirronio. En una realización preferida, se usa bromuro de tiotropio en forma de su monohidrato.

25 En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un agonista de β_2 -adrenorreceptores y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

un compuesto de la invención y salbutamol,
 un compuesto de la invención y milveterol,
 30 un compuesto de la invención e indacaterol,
 un compuesto de la invención y carmoterol,
 un compuesto de la invención y salmeterol, o
 un compuesto de la invención y formoterol,
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

35 En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de salbutamol es sulfato de salbutamol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de milveterol es hidrocloreto de milveterol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de carmoterol es hidrocloreto de carmoterol. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de salmeterol es xinafoato de salmeterol. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de formoterol es hemifumarato de formoterol monohidratado. En otra realización preferida, el estereoisómero de formoterol es R,R-formoterol. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de R,R-formoterol es L-tartrato de R,R-formoterol.

45 En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista del receptor H1 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

- un compuesto de la invención y azelastina,
- un compuesto de la invención y olopatadina,
- un compuesto de la invención y loratadina,
- un compuesto de la invención y desloratadina, o
- 5 un compuesto de la invención y cetirizina,
- y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de azelastina es hidrocloreuro de azelastina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de olapatadina es hidrocloreuro de olapatadina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de cetirizina es dihidrocloreuro de cetirizina. En una realización preferida, el estereoisómero de cetirizina es levocetirizina. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de levocetirizina es dihidrocloreuro de levocetirizina.

En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista del receptor de leucotrienos y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

- un compuesto de la invención y montelukast,
- un compuesto de la invención y pranlukast,
- un compuesto de la invención y zafirlukast, o
- 20 un compuesto de la invención y zileuton,
- y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de montelukast es montelukast sódico. En otra realización preferida, pranlukast se usa en forma de su monohidrato.

En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

- un compuesto de la invención y sildenafilo,
- 30 un compuesto de la invención y vardenafilo,
- un compuesto de la invención y tadalafilo,
- un compuesto de la invención y udenafilo, o
- un compuesto de la invención y avanafilo,
- y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En otra realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de sildenafilo son hemi-citrato de sildenafilo, citrato de sildenafilo y mesilato de sildenafilo; se prefiere particularmente la sal de citrato de sildenafilo. En otra realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de vardenafilo son hidrocloreuro de vardenafilo o dihidrocloreuro de vardenafilo. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de avanafilo es besilato de avanafilo.

En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de HMG-CoA reductasa y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

- 45 un compuesto de la invención y lovastatina,
- un compuesto de la invención y pravastatina,

un compuesto de la invención y simvastatina,
 un compuesto de la invención y atorvastatina,
 un compuesto de la invención y fluvastatina,
 un compuesto de la invención y rosuvastatina,
 5 un compuesto de la invención y pitavastatina,
 un compuesto de la invención y bervastatina,
 un compuesto de la invención y dalvastatina, o
 un compuesto de la invención y glenvastatina,

y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

10 En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de pravastatina son la sal de potasio, litio, sodio y hemicálcica de pravastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de pravastatina es la sal sódica de pravastatina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de simvastatina es la sal sódica de simvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de atorvastatina son la sal potásica, sódica y hemicálcica de atorvastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente
 15 preferida de atorvastatina es la sal hemicálcica de atorvastatina. Como ejemplo para un hidrato de atorvastatino, se puede mencionar el trihidrato y el sesquihidrato de la sal hemicálcica de atorvastatina. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de fluvastatina es la sal sódica de fluvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de rosuvastatina son la sal potásica, de litio, sódica, hemimagnésica y hemicálcica de rosuvastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de rosuvastatina es la sal hemicálcica de rosuvastatina. Otra sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de rosuvastatina es la sal sódica de rosuvastatina. En una realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables de pitavastatina son la sal potásica, sódica y hemicálcica de pitavastatina. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de pitavastatina es la sal hemicálcica de pitavastatina.

20 En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un tensioactivo pulmonar y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

un compuesto de la invención y lusupultida,
 30 un compuesto de la invención y poracant alfa,
 un compuesto de la invención y sinapultida,
 un compuesto de la invención y beracant,
 un compuesto de la invención y bovacant,
 un compuesto de la invención y palmitato de colfoscerilo,

35 un compuesto de la invención y tensioactivo - TA, o
 un compuesto de la invención y calfacant,
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

40 En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antibiótico y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

un compuesto de la invención y amoxicilina,
 un compuesto de la invención y ampicilina,
 un compuesto de la invención y levofloxacina,

45 un compuesto de la invención y claritromicina,

un compuesto de la invención y ciprofloxacina,
 un compuesto de la invención y telitromicina, o
 un compuesto de la invención y azitromicina,
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

- 5 En una realización preferida, la amoxicilina se usa en forma de su trihidrato. En otra realización preferida, la ampicilina se usa en forma de su trihidrato. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de ampicilina es ampicilina sódica. En otra realización preferida, la levofloxacina se usa en forma de su hemihidrato. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de ciprofloxacina es hidrocloreuro de ciprofloxacina monohidratado. En otra realización preferida, la azitromicina se usa en forma de su monohidrato.
- 10 En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un corticosteroide, un agonista de β_2 -adrenorreceptores y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:
- 15 un compuesto de la invención, budesonida y salbutamol,
 un compuesto de la invención, budesonida y milveterol,
 un compuesto de la invención, budesonida e indacaterol,
 un compuesto de la invención, budesonida y carmoterol,
 un compuesto de la invención, budesonida y salmeterol,
- 20 un compuesto de la invención, budesonida y formoterol,
 un compuesto de la invención, fluticasona y salbutamol,
 un compuesto de la invención, fluticasona y milveterol,
 un compuesto de la invención, fluticasona e indacaterol,
 un compuesto de la invención, fluticasona y carmoterol,
- 25 un compuesto de la invención, fluticasona y salmeterol,
 un compuesto de la invención, fluticasona y formoterol,
 un compuesto de la invención, beclometasona y salbutamol,
 un compuesto de la invención, beclometasona y milveterol,
 un compuesto de la invención, beclometasona e indacaterol,
- 30 un compuesto de la invención, beclometasona y carmoterol,
 un compuesto de la invención, beclometasona y salmeterol,
 un compuesto de la invención, beclometasona y formoterol,
 un compuesto de la invención, mometasona y salbutamol,
 un compuesto de la invención, mometasona y milveterol,
- 35 un compuesto de la invención, mometasona e indacaterol,
 un compuesto de la invención, mometasona y carmoterol,
 un compuesto de la invención, mometasona y salmeterol,
 un compuesto de la invención, mometasona y formoterol,
 un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y salbutamol,
- 40 un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y milveterol,

- un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona e indacaterol,
- un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y carmoterol,
- un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y salmeterol,
- un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y formoterol,
- 5 un compuesto de la invención, ciclesonida y salbutamol,
- un compuesto de la invención, ciclesonida y milveterol,
- un compuesto de la invención, ciclesonida e indacaterol,
- un compuesto de la invención, ciclesonida y carmoterol,
- un compuesto de la invención, ciclesonida y salmeterol, o
- 10 un compuesto de la invención, ciclesonida y formoterol,
- y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un agonista de β_2 -adrenorreceptores, un anticolinérgico y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes

- 15 un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de aclidinio,
- un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de tiotropio,
- 20 un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de ipratropio,
- un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de aclidinio,
- un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de tiotropio,
- un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de ipratropio,
- 25 un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de aclidinio,
- un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de tiotropio,
- un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de ipratropio,
- 30 un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de aclidinio,
- un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de tiotropio,
- un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de ipratropio,
- un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de aclidinio,
- 35 un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de tiotropio,
- un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de ipratropio,
- un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de glicopirronio,
- un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de tiotropio, o
un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de ipratropio,
y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

5 En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un corticosteroide, un anticolinérgico y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

10 un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de tiotropio,
un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de aclidinio,
15 un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de tiotropio,
un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de tiotropio,
20 un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de tiotropio,
un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de ipratropio,
25 un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y bromuro de glicopirronio,
un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y bromuro de tiotropio,
un compuesto de la invención, acetónido de triamcinolona y bromuro de ipratropio,
un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de glicopirronio,
30 un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de aclidinio,
un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de tiotropio, o
un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de ipratropio,
y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

35 En una realización preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende un compuesto de la invención (en particular, el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un agente anti-diabético y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable. En una realización particularmente preferida, la combinación fija, la combinación no fija o el kit de partes mencionado anteriormente comprende:

40 un compuesto de la invención y metformina,
un compuesto de la invención y carbutamida,

- un compuesto de la invención y tolbutamida,
 un compuesto de la invención y glibornurida,
 un compuesto de la invención y glibenclamida,
 un compuesto de la invención y glimepirida,
 5 un compuesto de la invención y gliquidona,
 un compuesto de la invención y glisoxepida,
 un compuesto de la invención y repaglinida,
 un compuesto de la invención y rosiglitazona,
 un compuesto de la invención y pioglitazona,
 10 un compuesto de la invención y rivoglitazona,
 un compuesto de la invención y exenatida,
 un compuesto de la invención y albiglutida,
 un compuesto de la invención y liraglutida,
 un compuesto de la invención y sitagliptina,
 15 un compuesto de la invención y saxagliptina,
 un compuesto de la invención y vildagliptina, o
 un compuesto de la invención y denagliptina,
 y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

20 En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de metformina es la sal de hidrocloreto de metformina. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de tolbutamida es la sal sódica de tolbutamida. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de gliquidona es la sal sódica de gliquidona. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de rosiglitazona es la sal de maleato de rosiglitazona. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona es la sal de dihidrocloreto de pioglitazona. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de rivoglitazona es la sal de hidrocloreto de rivoglitazona. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de sitagliptina es la sal de fosfato de sitagliptina.

30 Las composiciones farmacéuticas según la invención contienen preferiblemente el compuesto o compuestos de la invención en una cantidad total de 0,1 a 99,9% en peso, más preferiblemente 5 a 95% en peso, en particular 20 a 80% en peso. En caso de coadministración de al menos un compuesto de la invención con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos y agentes antidiabéticos, en forma de una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes, la cantidad total del compuesto o compuestos de la invención y dicho agente o agentes terapéuticos en las composiciones/formulaciones farmacéuticas respectivas están preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 99,9% en peso, más preferiblemente 5 a 95% en peso, en particular 20 a 80% en peso, con la condición de que la cantidad total del compuesto o compuestos de la invención y el agente o agentes terapéuticos no supere 100% en peso. Preferiblemente, el al menos un compuesto de la invención y el al menos un agente terapéutico están presentes en las composiciones/formulaciones farmacéuticas en una relación en peso de 1000:1 a 1:1000.

40 Como auxiliares farmacéuticamente aceptables, se pueden usar cualesquiera auxiliares conocidos por ser adecuados para preparar composiciones/formulaciones farmacéuticas. Sus ejemplos incluyen, pero no se limitan a, disolventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de geles, bases para ungüentos, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, portadores, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes disgregantes, tampones, promotores de la permeación, polímeros, lubricantes, agentes de revestimiento, propelentes, agentes para ajustar la tonicidad, tensioactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes y tintes. En particular, se usan auxiliares de un tipo apropiado a la formulación deseada y al modo deseado de administración.

45 Las composiciones/formulaciones farmacéuticas se pueden formular, por ejemplo, en comprimidos, comprimidos recubiertos (grageas), pastillas, sellos, cápsulas (cápsulas oblongas), gránulos, polvos, supositorios, disoluciones (por ejemplo, pero sin limitarse a, disoluciones estériles), emulsiones, suspensiones, ungüentos, cremas, lociones,

5 pastas, aceites, geles, pulverizaciones y parches (por ejemplo, pero sin limitarse a, sistemas terapéuticos transdérmicos). Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, por ejemplo, como sistemas de suministro de liposomas, sistemas en los que el compuesto de la invención se acopla a anticuerpos monoclonales, y sistemas en los que el compuesto de la invención se acopla a polímeros (por ejemplo, pero sin limitarse a, polímeros solubles o biodegradables).

Las composiciones/formulaciones farmacéuticas se pueden fabricar de manera conocida por una persona experta en la técnica, por ejemplo mediante procedimientos de disolución, mezclamiento, granulación, obtención de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulamiento, atrapamiento o liofilización.

10 La formulación seleccionada depende, entre otros, de la ruta para administrar la composición farmacéutica. Las composiciones/formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo mediante la administración oral, sublingual, bucal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracutánea, tópica, transdérmica, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intraesternal, intracoronaria, transuretral, rectal o vaginal, mediante inhalación o mediante insuflamiento. Se prefiere la administración oral de los compuestos de la invención.

15 En caso de combinaciones no fijas o kit de partes que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos y agentes antidiabéticos, el compuesto de la invención y el agente terapéutico se pueden administrar mediante la misma vía, por ejemplo, sin limitación, oralmente, o mediante vías diferentes, por ejemplo, sin limitación, el compuesto de la invención se puede administrar oralmente, y el agente terapéutico se puede administrar mediante inhalación o instilación.

20 Los comprimidos, comprimidos recubiertos (grageas), pastillas, sellos, cápsulas (capsulas oblongas), gránulos, disoluciones, emulsiones y suspensiones son, por ejemplo, adecuados para la administración oral. En particular, dichas formulaciones se pueden adaptar para representar, por ejemplo, una forma entérica, una forma de liberación inmediata, una forma de liberación retrasada, una forma de liberación de dosis repetida, una forma de liberación prolongada o una forma de liberación sostenida. Dichas formas se pueden obtener, por ejemplo, revistiendo comprimidos, dividiendo comprimidos en varios compartimentos separados por capas que se desintegran en diferentes condiciones (por ejemplo, condiciones de pH), o acoplando el compuesto de la invención a un polímero biodegradable.

25 La administración mediante inhalación o instilación se realiza preferiblemente usando un aerosol. El aerosol es una dispersión líquida-gaseosa, una dispersión sólida-gaseosa o una dispersión mixta líquida/sólida-gaseosa.

30 El aerosol se puede generar por medio de dispositivos productores de aerosoles, tales como inhaladores de polvo seco (DPIs), inhaladores de dosis medidas a presión (PMDIs) y nebulizadores. Dependiendo del tipo del compuesto de la invención a administrar, el dispositivo productor del aerosol puede contener el compuesto en forma de un polvo, una disolución o una dispersión. El polvo puede contener, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: vehículos, estabilizantes y cargas. La disolución puede contener, además del disolvente, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: propelentes, solubilizantes (codisolventes), tensioactivos, estabilizantes, tampones, agentes que ajustan la tonicidad, conservantes y saborizantes. La dispersión puede contener, además del dispersante, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: propelentes, tensioactivos, estabilizantes, tampones, conservantes y saborizantes. Los ejemplos de vehículos incluyen, pero no se limitan a, sacáridos, por ejemplo lactosa y glucosa. Los ejemplos de propelentes incluyen, pero no se limitan a, fluorohidrocarbonos, por ejemplo 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

35 El tamaño de partículas de las partículas del aerosol (partículas sólidas, líquidas o sólidas/líquidas) es preferiblemente menor que 100 μm , más preferiblemente está en el intervalo de 0,5 a 10 μm , en particular en el intervalo de 2 a 6 μm (valor D50, medido mediante difracción con láser).

40 Los dispositivos específicos productores de aerosol que se pueden usar para la administración inhalada incluyen, pero no se limitan a, inhaladores Cyclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Autohaler®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Aerolizer®, Jethaler®, Diskus®, Ultrahaler® y Mystic®. Los dispositivos productores de aerosol se pueden combinar con espaciadores y expansores, por ejemplo Aerochamber®, Nebulator®, Volumatic® y Rondo®, para mejorar la eficiencia de la inhalación.

45 En el caso de administración tópica, las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, ungüentos, cremas, lociones, pastas, geles, polvos, disoluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, pulverizaciones y parches (por ejemplo, pero sin limitarse a, sistemas terapéuticos transdérmicos).

50 Para los modos de administración parenterales, tales como, por ejemplo, la administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, intraperitoneal e intraesternal, se usan preferiblemente disoluciones (por

ejemplo, pero sin limitarse a, disoluciones estériles, disoluciones isotónicas). Preferiblemente se administran mediante técnicas de inyección o de infusión.

En caso de administración intranasal, por ejemplo pulverizaciones y disoluciones a aplicar en forma de gotas, se prefieren las formulaciones.

- 5 Para la administración intraocular, las disoluciones a aplicar en forma de colirios, geles o ungüentos son formulaciones ejemplificadas.

10 Generalmente, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de manera que la dosis del compuesto de la invención esté en el intervalo habitual para inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 4. En particular, se prefiere una dosis en el intervalo de 0,01 a 250 mg, preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 100 mg, más preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 10 mg del compuesto de la invención por día para un paciente adulto medio que tenga un peso corporal de 70 kg. A este respecto, se ha de señalar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, la especie tratada, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto tratado, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, gravedad de la enfermedad a tratar, y combinación farmacéutica.

15 En el caso de administración de al menos un compuesto de la invención con al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos y agentes antidiabéticos, en forma de una combinación fija, combinación no fija o kit de partes, la dosis del compuesto de la invención, así como la dosis del compuesto terapéutico, estará en el intervalo habitual para la monoterapia, siendo posible más probablemente, teniendo en cuenta la acción individual, que se influyan y se refuercen mutuamente de forma positiva, para reducir las dosis respectivas en caso de coadministración del compuesto o compuestos de la invención y el agente terapéutico.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en una dosis única por día, o en múltiples subdosis, por ejemplo 2 a 4 dosis por día. Una unidad de dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, de 0,01 mg a 250 mg, preferiblemente 0,05 mg a 100 mg, más preferiblemente 0,05 a 10 mg del compuesto de la invención.

25 En caso de coadministración de al menos un compuesto de la invención y al menos un compuesto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos y agentes antidiabéticos, en forma de una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes, una unidad de dosis única de la composición/formulación farmacéutica respectiva puede contener, por ejemplo, de 0,01 mg a 250 mg, preferiblemente 0,05 mg a 100 mg, más preferiblemente 0,05 a 10 mg del compuesto de la invención, y/o, por ejemplo, de 0,01 mg a 4000 mg, preferiblemente 0,1 mg a 2000 mg, más preferiblemente 0,5 mg a 1000 mg, lo más preferible 1 mg a 500 mg, del agente terapéutico.

30 Además, la composición/formulación farmacéutica se puede adaptar para la administración semanal, mensual o incluso más infrecuente, por ejemplo usando un implante, por ejemplo un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto de la invención en forma de una sal apenas soluble, o usando el compuesto de la invención acoplado a un polímero. Se prefiere la administración de la composición/formulación farmacéutica en una dosis única por día.

Investigaciones biológicas

35 El segundo mensajero, el AMP cíclico (cAMP), es bien conocido porque inhibe las células inflamatorias e inmunocompetentes. La isoenzima PDE4 es expresada ampliamente en células implicadas en la iniciación y propagación de enfermedades inflamatorias (H Tenor y C Schudt, en "Phosphodiesterase inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996), y su inhibición conduce a un aumento de la concentración de cAMP intracelular y, de este modo, a la inhibición de la activación celular (JE Souness et al., Immunopharmacology, 47:127-162, 2000).

40 Se ha descrito el potencial antiinflamatorio de inhibidores de PDE4 in vivo en diversos modelos de animales (MM Teixeira, TIPS 18:164-170, 1997). Para la investigación de la inhibición de PDE4 a nivel celular (in vitro), se puede medir una gran variedad de respuestas proinflamatorias. Los ejemplos son la producción de superóxido de granulocitos neutrofilicos (C Schudt et al., Arch Pharmacol., 344:682-690, 1991) o eosinofílicos (A Hatzelmann et al., Brit. J. Pharmacol. 114:821-831, 1995), que se puede medir como quimioluminiscencia potenciada por luminol; o la síntesis de factor α de necrosis tumoral en monocitos, macrófagos y células dendríticas (Gantner et al., Brit. J. Pharmacol., 121:221-231, 1997, y Pulmonary Pharmacol. Therap., 12:377-386, 1999). Además, el potencial inmunomodulador de los inhibidores de PDE4 es evidente a partir de la inhibición de las respuestas de células T, como la síntesis o proliferación de citocinas (DM Essayan, Biochem. Pharmacol., 57:965-973, 1999). Las sustancias que inhiben la

secreción de mediadores proinflamatorios anteriormente mencionados son aquellas que inhiben PDE4. La inhibición de PDE4 mediante los compuestos según la invención es, de este modo, un indicador central para la supresión de procesos inflamatorios.

Método para medir la inhibición de la actividad de PDE4

5 La PDE4B1 (GB no. L20966) fue un obsequio del Prof. M. Conti (Stanford University, USA). Se amplificó a partir del plásmido original (pCMV5) vía PCR con los cebadores Rb18 (5'-CAGACATCCTAAGAGGGGAT-3') y Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3'), y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

10 El baculovirus recombinante se preparó por medio de recombinación homóloga en células de insecto SF9. Los plásmidos de expresión se cotransfectaron con ADN Baculo-Gold (Pharming, Hamburgo) usando un protocolo estándar (Pharming, Hamburgo). Los sobrenadantes de virus recombinante libres de virus de tipo salvaje se seleccionaron usando métodos de ensayo en placas. Después de eso, se prepararon sobrenadantes de virus de alta titulación amplificando 3 veces. La PDE4B1 se expresó en células de SF21 infectando 2×10^6 células/ml con una MOI (multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en medio libre de suero Insect Express Sf9-S2 (PAA, Pasching, Austria). Las células se cultivaron a 28°C durante 48-72 horas, después de lo cual se pelletizaron durante 5-10 min. a 1000xg y 4°C.

15 Las células de insecto SF21 se resuspendieron, a una concentración de aprox. 10^7 células/ml, en tampón de homogeneización (20 mM de Tris, pH 8,2, que contiene las siguientes adiciones: 140 mM de NaCl, 3,8 mM de KCl, 1 mM de EGTA, 1 mM de MgCl₂, 10 mM de β-mercaptoetanol, 2 mM de benzamida, 0,4 mM de Pefablock, 10 μM de leupeptina, 10 μM de pepstatina A, 5 μM de inhibidor de tripsina) enfriado en hielo (4°C), y se destruyeron mediante ultrasonidos. El homogenado se centrifugó entonces durante 10 min. a 1000xg, y el sobrenadante se almacenó a -80°C hasta uso subsiguiente (véase más abajo). El contenido proteico se determinó mediante el método de Bradford (BioRad, Munich), usando BSA como patrón.

20 La actividad de PDE4B1 fue inhibida por los compuestos según la invención en un ensayo de SPA (ensayo de proximidad por centelleo) modificado, suministrado por Amersham Biosciences (véanse las instrucciones de procedimiento "ensayo enzimático de SPA de [3H]cAMP de fosfodiesterasa, código TRKQ 7090"), llevado a cabo en placas de microtitulación (MTP's) de 96 pocillos. El volumen de ensayo es 100 μl, y contiene 20 mM de tampón Tris (pH 7,4), 0,1 mg/ml de BSA, 5 mM de Mg²⁺, 0,5 μM de cAMP (incluyendo alrededor de 50.000 cpm de [3H]cAMP), 1 μl de la dilución de la sustancia respectiva en DMSO, y suficiente PDE recombinante (sobrenadante 1000xg, véase anteriormente) para asegurar que 10-20% del cAMP se convierte en las mencionadas condiciones experimentales.

25 La concentración final de DMSO en los ensayos (1% v/v) no afecta sustancialmente la actividad de la PDE investigada. Después de una preincubación de 5 min. a 37°C, la reacción se comienza añadiendo el sustrato (cAMP), y los ensayos se incuban durante otros 15 min.; después de eso, se detienen añadiendo perlas de SPA (50 μl). Según las instrucciones del fabricante, las perlas de SPA se han resuspendido previamente en agua, pero después se diluyeron 1:3 (v/v) en agua; la disolución diluida también contiene 3 mM de IBMX, para asegurar una detención completa de la actividad de PDE. Después de que las perlas han sedimentado (> 30 min.), las MTP's se analizaron en dispositivos de detección mediante luminiscencia comercialmente disponibles. Los valores de IC₅₀ correspondientes de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE431 se determinan por medio de regresión no lineal a partir de las curvas de concentración frente a efecto.

30 Los valores inhibidores determinados para los compuestos según la invención resultan de la siguiente Tabla 1, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

45

50

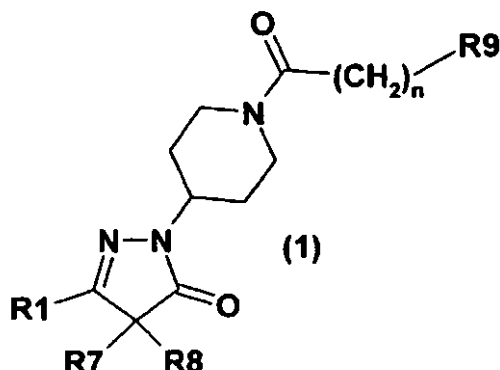
Tabla 1

Inhibición de la actividad de PDE4 [medido como $-\log IC_{50}$ (mol/l)]

Compuesto	Inhibición de PDE4
1	8,29
2	8,09
3	7,75
4	7,74
5	7,15
6	6,84
7	7,65
8	8,53
9	8,23
11	8,08
12	7,46
13	7,79
14	9,06
15	7,90
16	7,48
17	8,27
18	8,42
19	7,48
20	8,24

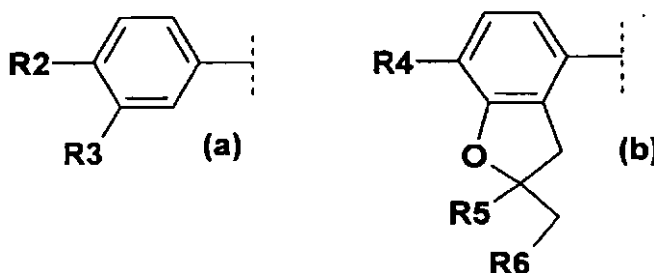
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1



en la que

5 R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



10 R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2, y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2; o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

R7 es alquilo de C1-3, y

15 R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros enlazado a espiro,

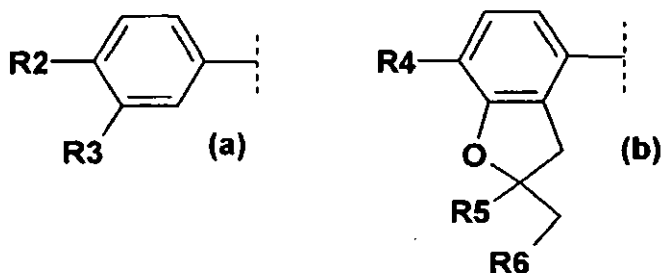
20 R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, isoindol-1,3-dion-2-ílico, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-ílico, pirrolidin-2-on-1-ílico, piperidin-2,6-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-1-óxido-3,5-dion-4-ílico y tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-dion-4-ílico; y

n es 1 ó 2;

o un estereoisómero del compuesto.

2. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

25 R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



en las que

R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2 y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2; o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

R7 es alquilo de C1-3, y

R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

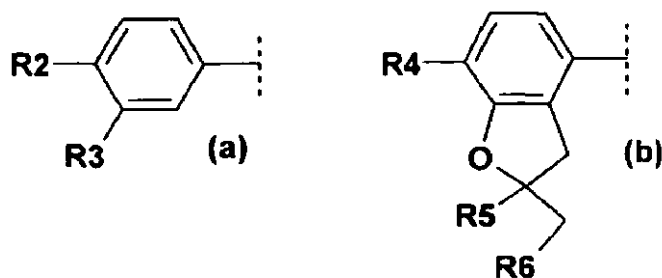
R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, isoindol-1,3-dion-2-ílico, pirrolidin-2-on-1-ílico, piperidin-2,6-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-1-óxido-3,5-dion-4-ílico y tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-dion-4-ílico; y

n es 1 ó 2;

o un estereoisómero del compuesto.

3. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



en las que

R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2 y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

R7 es alquilo de C1-3, y

R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, isoindol-

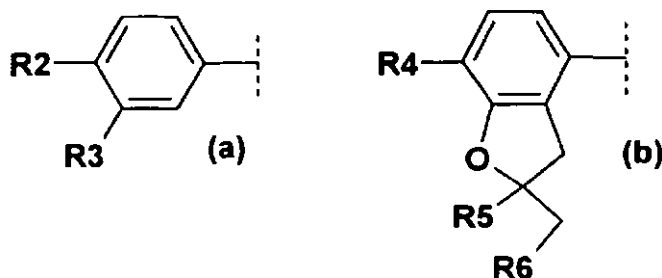
1,3-dion-2-ílico, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-ílico, pirrolidin-2-on-1-ílico, piperidin-2,6-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-1-óxido-3,5-dion-4-ílico y tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-dion-4-ílico; y

n es 1 ó 2;

5 o un estereoisómero del compuesto.

4. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



en las que

10 R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2, y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

R7 es alquilo de C1-3, y

R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

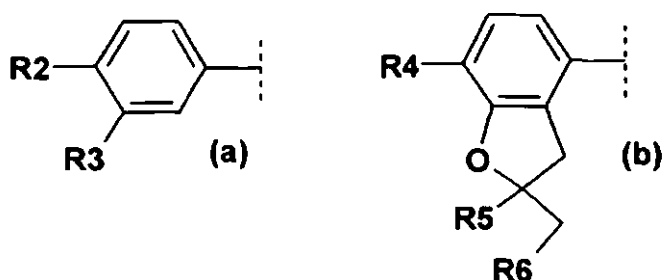
20 R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, isoindol-1,3-dion-2-ílico, pirrolidin-2-on-1-ílico, piperidin-2,6-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-1-óxido-3,5-dion-4-ílico y tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-dion-4-ílico; y

n es 1 ó 2;

25 o un estereoisómero del compuesto.

5. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



en las que

30 R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2, y R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-2, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es metilo y R6 es hidrógeno, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

5 R7 es alquilo de C1-3, y

R8 es alquilo de C1-3,

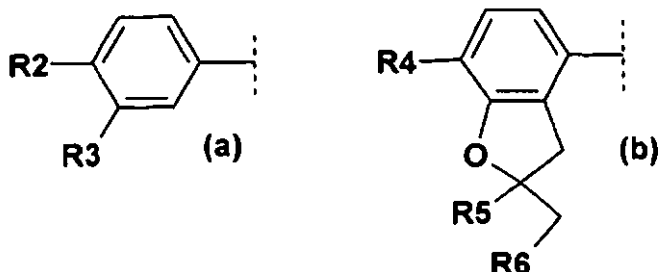
R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, tiomorfolin-3,5-dion-4-ílico, y tiomorfolin-1,1-dióxido-3,5-dion-4-ílico; y

10 n es 1 ó 2;

o un estereoisómero del compuesto.

6. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



15 en las que

R2 es metoxi; R3 es metoxi; R4 es metoxi; R5 es metilo; R6 es hidrógeno, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

R7 es metilo;

20 R8 es metilo;

R9 es -N(R11)R12, en el que R11 y R12, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en un anillo pirrolidin-2,5-dion-1-ílico, morfolin-3,5-dion-4-ílico, y tiomorfolin-3,5-dion-4-; y

n es 1.

25 7. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en 4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolin-3,5-diona;

1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;

1-(2-{4-[3-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;

30 1-[2-(4-{3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il})piperidin-1-il]-2-oxoetil]pirrolidin-2,5-diona;

1-[2-(4-{3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il})piperidin-1-il]-2-oxoetil]pirrolidin-2,5-diona;

1-[2-(4-{3-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il})piperidin-1-il]-2-oxoetil]pirrolidin-2,5-diona;

35 1-(2-{4-[3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;

1-(2-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;

- 1-(2-{4-[3-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 5 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-(2-{4-[4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2,3-diazaespiro[4.4]non-3-en-2-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-pirrolidin-2,5-diona;
- 2-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
- 10 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 1-(2-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxoetil)-piperidin-2,6-diona;
- 4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)tio-morfolin-3,5-diona;
- 15 1,1-dióxido de 4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)tio-morfolin-3,5-diona;
- 1-(3-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-3-oxopropil)-pirrolidin-2,5-diona;
- o un estereoisómero del compuesto.
8. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en 4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)morfolin-3,5-diona;
- 20 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-(2-{4-[3-(3,4-dietoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-[2-(4-{3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 25 1-[2-(4-{3-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-[2-(4-{3-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-(2-{4-[3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 30 1-(2-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-(2-{4-[3-(7-metoxi-3H-espiro[1-benzofuran-2,1'-ciclopentan]-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dietil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 35 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4-etil-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona;
- 1-(2-{4-[4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2,3-diazaespiro[4.4]non-3-en-2-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-pirrolidin-2,5-diona;
- 40 2-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
- 5-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-2-{1-[(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]piperidin-4-il}-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona;
- 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxoetil)-piperidin-2,6-diona;

4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)tio-morfolin-3,5-diona;

1,1-dióxido de 4-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)tio-morfolin-3,5-diona;

5 1-(3-{4-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-3-oxopropil)-pirrolidin-2,5-diona; y

1-(2-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-2-oxoetil)-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona;

o un estereoisómero del mismo.

10 9. Compuesto según la reivindicación 1, que es 1-(2-{4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)pirrolidin-2,5-diona.

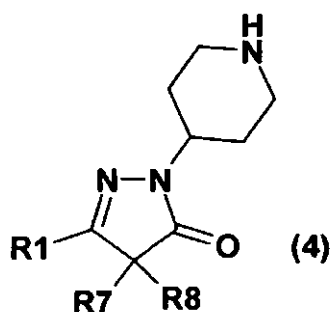
10. Compuesto o estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades.

11. Compuesto según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades.

15 12. Composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos o estereoisómeros de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

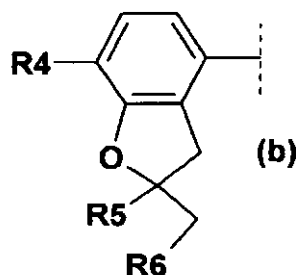
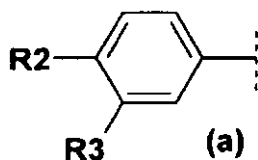
13. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 9, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

20 14. Un compuesto de fórmula 4,



en la que

R1 representa un derivado fenílico de fórmulas (a) o (b)



25 en las que

R2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2, cicloalcoxi de C3-5, cicloalquil C3-5-metoxi y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R4 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi de C1-2 y alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor; R5 es alquilo de C1-2, y R6 se selecciona del grupo que consiste en

30

hidrógeno y alquilo de C1-2, o R5 y R6, juntos, e incluyendo los dos átomos de carbono a los que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

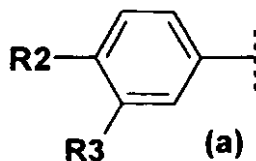
R7 es alquilo de C1-3, y

5 R8 es alquilo de C1-3, o R7 y R8, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un anillo hidrocarbonado de 3, 4, 5 ó 6 miembros enlazado a espiro;

una sal del mismo, un estereoisómero del mismo, o una sal del estereoisómero del mismo.

15. Un compuesto de fórmula 4 según la reivindicación 14, en el que

R1 representa un derivado fenílico de fórmula (a)



10 en la que

R2 es metoxi; R3 es metoxi;

R7 es metilo; R8 es metilo;

o una sal del mismo.

15 16. Combinación fija, combinación no fija o kit de partes que comprende al menos uno de los compuestos o estereoisómeros de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares y antibióticos, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

20 17. Combinación fija, combinación no fija o kit de partes que comprende el compuesto según la reivindicación 9, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares y antibióticos, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

25 18. Combinación fija, combinación no fija o kit de partes que comprende al menos uno de los compuestos o estereoisómeros de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos y agentes antidiabéticos, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

30 19. Combinación fija, combinación no fija o kit de partes que comprende el compuesto según la reivindicación 9, al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas de β_2 -adrenorreceptores, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5, inhibidores de HMG-CoA reductasa, tensioactivos pulmonares, antibióticos, y agentes antidiabéticos, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

35 20. Combinación fija que comprende el compuesto según la reivindicación 9, un agente antidiabético, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

21. Combinación no fija o kit de partes que comprende el compuesto según la reivindicación 9, un agente antidiabético, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

40 22. Uso de un compuesto o estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias.

45 23. Uso según la reivindicación 22, en el que la enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias se selecciona del grupo que consiste en bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar.

24. Uso de un compuesto o estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de rinitis alérgica.
25. Uso de un compuesto o estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus.
- 5 26. Uso del compuesto según la reivindicación 9, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus.
27. Uso de un compuesto o estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus tipo II.
- 10 28. Uso del compuesto según la reivindicación 9, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus tipo II.
29. Compuesto o estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias.
- 15 30. Compuesto o estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias, en el que la enfermedad aguda o crónica de las vías respiratorias se selecciona del grupo que consiste en bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar.
31. Compuesto o estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o profilaxis de rinitis alérgica.
- 20 32. Compuesto o estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus.
33. Compuesto según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus.
34. Compuesto o estereoisómero del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus tipo II.
- 25 35. Compuesto según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus tipo II.