

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 462**

51 Int. Cl.:

C07D 211/26 (2006.01)

A61K 31/4465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2004 E 04724474 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1620400**

54 Título: **Compuestos químicos**

30 Prioridad:

01.04.2003 SE 0300957

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2013

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 SÖDERTÄLJE, SE**

72 Inventor/es:

**CAFFREY, MOYA;
LUCKHURST, CHRISTOPHER;
MOCHEL, TOBIAS;
PERRY, MATTHEW y
SPRINGTHORPE, BRIAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 462 T3

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).

DESCRIPCION

Compuestos químicos

La presente invención se refiere a derivados de piperidina con actividad farmacéutica, a procedimientos para preparar derivados de este tipo, a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de este tipo y al uso de derivados de este tipo como agentes terapéuticos activos.

En los documentos WO99/38514, WO99/04794 y WO00/35877 se describen derivados de piperidina farmacéuticamente activos.

La Histamina es una amina básica, 2-(4-imidazolil)-etilamina, y es formada por la histidina descarboxilasa a partir de histidina. Se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo, aunque está presente en altas concentraciones en los pulmones, piel y en el tracto gastrointestinal. Al nivel celular, las células inflamatorias tales como los mastocitos y los basófilos almacenan grandes cantidades de histamina. Se reconoce que la desgranulación de los mastocitos y basófilos, y la subsiguiente liberación de histamina es un mecanismo fundamental responsable de la manifestación clínica de un proceso alérgico. La histamina produce sus acciones mediante un efecto sobre receptores específicos de la histamina acoplados a la proteína G, que son de tres tipos principales, H1, H2 y H3. Los antagonistas H1 de la histamina comprenden la mayor clase de medicamentos utilizados en el tratamiento de pacientes con trastornos alérgicos, por ejemplo rinitis o urticaria. Los antagonistas H1 son útiles para controlar la respuesta alérgica, bloqueando, por ejemplo, la acción de la histamina sobre el músculo liso de la vénula post-capilar, dando como resultado menor permeabilidad vascular, exudación y edema. Los antagonistas también producen un bloqueo de las acciones de histamina sobre los receptores H1 en fibras nerviosas nociceptivas del tipo c, dando como resultado un menor escozor y menores estornudos.

Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia diversidad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a los sitios de inflamación y también juegan un papel en la maduración de células del sistema inmunitario. Las quimioquinas juegan un papel importante en las respuestas inmunitarias e inflamatorias en diversas enfermedades y trastornos, que incluyen el asma y las enfermedades alérgicas, además de en patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y la aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas segregadas son una superfamilia en crecimiento de proteínas de 8-14 kDa, caracterizadas por un motivo conservado de cuatro cisteínas. La superfamilia de quimioquinas se puede dividir en dos grupos principales que exhiben motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C, o α) y Cys-Cys (C-C, o β). Éstas se distinguen sobre la base de una inserción de un único aminoácido entre el par NH-próximo de restos de cisteína y la similitud de la secuencia.

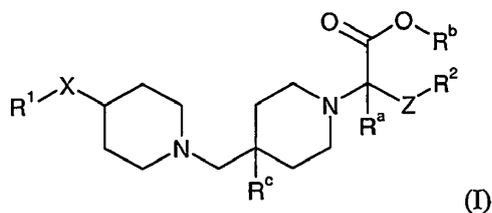
Las quimioquinas C-X-C incluyen varios potentes quimioatrayentes y activadores de los neutrófilos tales como la interleucina-8 (IL-8) y el péptido 2 activador de neutrófilos (NAP-2).

Las quimioquinas C-C incluyen potentes quimioatrayentes de monocitos y linfocitos, pero no neutrófilos tales como proteínas quimiotácticas 1-3 de monocitos de ser humano (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (siglas inglesas de reguladas tras la activación, T normales expresadas y secretadas), eotaxina y las proteínas 1 α y 1 β inflamatorias de macrófagos (MIP-1 α y MIP-1 β).

Estudios han demostrado que las acciones de las quimioquinas son mediadas por subfamilias de receptores acoplados a la proteína G, entre los cuales se encuentran los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4. Estos receptores representan buenas dianas para el desarrollo de fármacos, dado que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como las mencionadas anteriormente.

Se sabe que las infecciones víricas provocan una inflamación de los pulmones. Se ha demostrado experimentalmente que el resfriado común aumenta la expulsión en la mucosa de eotaxina en las vías respiratorias. La instilación de eotaxina en la nariz puede simular algunos de los signos y síntomas de un resfriado común. (Véase, Greiff L et al Allergy (1999) 54(11) 1204-8 [Experimental common cold increase mucosal output of eotaxin in atopic individuals] y Kawaguchi M et al Int. Arch. Allergy Immunol. (2000) 122 S 1 44 [Expression of eotaxin by normal airway epithelial cells after virus A infection].)

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



50 en la que:

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ o R^a forma parte de un anillo como se define más adelante;

R^c es hidrógeno o hidroxilo;

X es CH₂, C(O), O, S, S(O), S(O)₂ o NR³;

5 Z es CHR^d(CH₂)_n;

n es 0 o 1;

R^d es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, hidroxilo o alcoxi de C₁₋₄;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilarilo o heterociclilo;

R² es arilo o heterociclilo;

10 en la que, a menos que se establezca de otra forma, los restos arilo y heterociclilo precedentes están opcionalmente sustituidos por: halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, S(O)_pR⁴, OC(O)NR⁵R⁶, NR⁷R⁸, NR⁹C(O)R¹⁰, NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, C(O)NR¹⁸R¹⁹, C(O)R²⁰, CO₂R²¹, NR²²CO₂R²³, alquilo de C₁₋₆, CF₃, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de (C₁₋₆), alcoxi de C₁₋₆, OCF₃, alcoxi de C₁₋₆-alcoxi de (C₁₋₆), alquilo de C₁₋₆-tio, alqueno de C₂₋₆, alqueno de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀ (en sí mismo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁₋₄ u oxo), metilendioxo, difluorometilendioxo, fenilo, fenil-alquilo de (C₁₋₄), fenoxo, feniltio, fenil-alcoxi de (C₁₋₄), heterociclilo, heterociclil-alquilo de (C₁₋₄), heterocicliloxo o heterociclil-alcoxi de (C₁₋₄); en los que cualquiera de los restos fenilo y heterociclilo inmediatamente precedentes están opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, nitro, S(O)_q(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃; o Z, R² y R^a junto con el átomo de carbono al cual Z y R^a están unidos forman un anillo; p y q son, independientemente, 0, 1 o 2;

25 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo de C₃₋₁₀), CH₂(alqueno de C₂₋₆), fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃) o heterociclilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃);

40 alternativamente NR⁵R⁶, NR⁷R⁸, NR¹²R¹³, NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁸R¹⁹, pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfina o piperazina, la última opcionalmente sustituida por alquilo de C₁₋₄ sobre el átomo de nitrógeno distal; R⁴, R¹⁷ y R²³ son, independientemente, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo de C₃₋₁₀), CH₂(alqueno de C₂₋₆), fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió antes para R⁵ y R⁶), S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃) o heterociclilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃);

55 R³ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o bencilo;

o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato del mismo.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (tales como enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos o tautómeros). La presente invención cubre todo este tipo de isómeros y mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 5 Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácidos tales como un hidrocloreuro, dihidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, diacetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluensulfonato.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de solvatos (tales como hidratos), y la presente invención cubre todo este tipo de solvatos.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Halógeno es, por ejemplo, flúor o cloro.

- 10 Los grupos y restos alquilo son de cadena lineal o ramificada y comprenden, por ejemplo, 1 a 6 (tal como 1 a 4) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo.

Alquilo opcionalmente sustituido por halógeno y haloalquilo comprende una parte de alquilo y una o más (por ejemplo 1 a 6) de los mismos o diferentes átomos de halógeno. Alquilo opcionalmente sustituido por halógeno y haloalquilo es, por ejemplo, CF₃.

- 15 Los grupos alquenoilo y alquinilo comprenden, por ejemplo, 2 a 6 (tal como 2 a 4) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenoilo son vinilo o alilo; y un ejemplo de un grupo alquinilo es propargilo.

Arilo incluye fenilo y naftilo y en una realización de la invención es, por ejemplo, fenilo.

- 20 En una realización, los grupos cicloalquilo comprenden de 3 a 10 (tal como 3 a 8, por ejemplo 3 a 6) átomos de carbono y son mono, bi o tricíclicos. Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo o canforilo. El anillo de cicloalquilo está opcionalmente condensado a un anillo de benceno (por ejemplo, formando un biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo O sistema de anillo de indanilo). En otra realización, cicloalquilo es monocíclico.

- 25 Heterociclilo es un anillo aromático o no aromático, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente condensado a uno o más anillos, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre; o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo. Heterociclilo es, por ejemplo, furilo, tienilo (también conocido como tiofenilo), pirrolilo, 2,5-dihidropirrolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo, dihidropiridinilo (por ejemplo, en un resto 6-oxo-1,6-dihidro-piridinilo), pirimidinilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, benzo[b]furilo (también conocido como benzofurilo), benz[b]tienilo (también conocido como benzotienilo o benzotiofenilo), 2,3-dihidrobenz[b]tienilo (por ejemplo, en un resto 1-dioxo-2,3-dihidrobenz[b]tienilo), indazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo (por ejemplo, en un resto 1H-benzotiazol-2-ona-ilo), 2,3-dihidrobenzotiazolilo (por ejemplo, en un resto 2,3-dihidrobenzotiazol-2-ona-ilo), 1,2,3-benzotiadiazolilo, un imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,2a]piridinilo), tieno[3,2-b]piridin-6-ilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazano (también conocido como 2,1,3-benzoxadiazolilo), quinoxalinilo, dihidro-1-benzopiriliumilo (por ejemplo, en un resto cumarinilo o cromonilo), 3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazinilo (por ejemplo, en un resto 2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazinilo), una pirazolopiridina (por ejemplo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo), una purina (por ejemplo, en un resto 3,7-dihidro-purin-2,6-diona-8-ilo), quinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo (por ejemplo, en un resto 2H-isoquinolin-1-ona-ilo), un naftiridinilo (por ejemplo [1,6]naftiridinilo o [1,8]naftiridinilo), un dihidro[1,8]naftiridinilo (por ejemplo, en un resto 1H-[1,8]naftiridin-4-ona-ilo), un benzotiazinilo, un dihidrobenzotiazinilo (por ejemplo, en un resto 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-ilo), benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-ililo o dibenzotiofenilo (también conocido como dibenzotienilo); o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo.
- 40

Un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, un compuesto 1-oxi-[1,4']bipiperidinil-1'-ilo.

- En un aspecto particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ o R^a forma parte de un anillo como se define más adelante; R^c es hidrógeno o hidroxilo; X es CH₂, C(O), O, S, S(O), S(O)₂ o NR³; Z es (CH₂)_n; n es 1 ó 2; R¹ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, arilo o heterociclilo; R² es arilo o heterociclilo; en la que, a menos que se establezca de otra forma, los restos arilo y heterociclilo anteriores están opcionalmente sustituidos por: halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, S(O)_nR⁴, OC(O)NR⁵R⁶, NR⁷R⁸, NR⁹C(O)R¹⁰, NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, C(O)NR¹⁸R¹⁹, C(O)R²⁰, CO₂R²¹, NR²²CO₂R²³, alquilo de C₁₋₆, CF₃, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de (C₁₋₆), alcoxi de C₁₋₆, OCF₃, alcoxi de C₁₋₆-alcoxi de (C₁₋₆), alquilo de C₁₋₆-tio, alquenoilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₁₀ (en sí mismo opcionalmente sustituido por alquilo de C₁₋₄ u oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, fenilo, fenil-alquilo de (C₁₋₄), fenoxi, feniltio, fenil-alcoxi de (C₁₋₄), heterociclilo, heterociclil-alquilo de (C₁₋₄), heterocicliloxi o heterociclil-alcoxi de (C₁₋₄); en los que cualquiera de los restos fenilo y heterociclilo inmediatamente precedentes están opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, nitro, S(O)_q(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de
- 50
- 55

C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃; o Z, R² y R^a junto con el átomo de carbono al cual Z y R^a están unidos forman un anillo; p y q son, independientemente, 0, 1 ó 2; R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo de C₃₋₁₀), CH₂(alqueno de C₂₋₆), fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂, S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃) o heterociclilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂, S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁵ y R⁶), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃); alternativamente NR⁵R⁶, NR⁷R⁸, NR¹²R¹³, NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁸R¹⁹, pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última opcionalmente sustituida por alquilo de C₁₋₄ sobre el átomo de nitrógeno distal; R⁴, R¹⁷ y R²³ son, independientemente, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo de C₃₋₁₀), CH₂(alqueno de C₂₋₆), fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃) o heterociclilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió anteriormente para R⁵ y R⁶), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃); R³ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o bencilo; o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que X es O;

En otro aspecto de la invención, los restos arilo (por ejemplo fenilo) y heterociclilo de R¹ y R² precedentes están, independientemente, opcionalmente sustituidos por: halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, S(O)_pR⁴, OC(O)NR⁵R⁶, NR⁷R⁸, NR⁹C(O)R¹⁰, NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, S(O)₂NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, C(O)NR¹⁸R¹⁹, C(O)R²⁰, CO₂R²¹, NR²²CO₂R²³, C₁₋₆ alquilo de, CF₃, C₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆)alquilo de, C₁₋₆ alcoxi u OCF₃; p es 0, 1 ó 2; R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por halógeno) o fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂, S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂, ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃); y R⁴, R¹⁷ y R²³ son, independientemente, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por halógeno) o fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NN₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂, S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂, ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃).

Cuando Z, R² y R^a junto con el átomo de carbono al cual Z y R^a están unidos forman un anillo, el anillo es, por ejemplo, un anillo de 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo.

En aún otro aspecto, R¹ es fenilo Opcionalmente sustituido (por ejemplo, independientemente mono o di-sustituido) con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), ciano, alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo metil) o alcoxi de C₁₋₄ (por ejemplo metoxi).

En otro aspecto, R¹ es fenilo Opcionalmente sustituido (por ejemplo, independientemente mono o di-sustituido) con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo metil) o alcoxi de C₁₋₄ (por ejemplo metoxi).

En aún un aspecto adicional, R¹ es fenilo Opcionalmente sustituido (por ejemplo con uno, dos o tres iguales o diferentes) con flúor, cloro, ciano, alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo metil) o alcoxi de C₁₋₄ (por ejemplo metoxi).

En otro aspecto, R¹ es fenilo Opcionalmente sustituido (por ejemplo con uno, dos o tres iguales o diferentes) con flúor, cloro, ciano, alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo metil) o alcoxi de C₁₋₄ (por ejemplo metoxi).

En aún otro aspecto, R¹ es fenilo sustituido por uno, dos o tres (por ejemplo dos o tres) sustituyentes independientemente seleccionados de: flúor, cloro, ciano y metilo.

En un aspecto adicional, R¹ es fenilo sustituido por uno, dos o tres (por ejemplo, dos o tres) sustituyentes independientemente seleccionados de: flúor, cloro y metilo.

- 5 Por ejemplo, R¹ es 3,4-diclorofenilo, 2,4-dicloro-3-metilfenilo, 3,4-dicloro-2-metilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-metilfenilo ó 4-cloro-fluorofenilo.

En un aspecto aún adicional de la invención R^a es hidrógeno.

En otro aspecto de la invención R^b es hidrógeno o metilo. En aún otra realización, R^b es hidrógeno.

En un aspecto más de la invención, R^c es hidrógeno.

- 10 En aún un aspecto adicional de la invención R^d es hidrógeno, hidroxilo o alquilo de C₁₋₄ (tal como metil).

En otro aspecto Z es CH₂, CH₂CH₂, CHCH₃ o CHOH. En un aspecto adicional Z es CH₂.

- 15 En otro aspecto R² es fenilo O heterociclilo opcionalmente sustituidos por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, NR⁷R⁸, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con halógeno), alcoxi de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con halógeno), S(O)_p(alquilo de C₁₋₆), S(O)_rCF₃ o S(O)₂NR¹⁴R¹⁵; p y r son, independientemente, 0, 1 ó 2; y R⁷, R⁸, R¹⁴ y R¹⁵ son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo de C₃₋₁₀), CH₂(alqueno de C₂₋₅), fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁷ y R⁸), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁷ y R⁸), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃) o heterociclilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), N(alquilo de C₁₋₄)₂, S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁷ y R⁸), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁷ y R⁸), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NHC(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃); o alternativamente NR⁷R⁸ o NR¹⁴R¹⁵ pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última opcionalmente sustituida por alquilo de C₁₋₄ sobre el átomo de nitrógeno distal.

- 20 30 En aún otro aspecto de la invención R² es fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos por halógeno (tal como flúor o cloro), ciano, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ (tal como metil), haloalquilo de C₁₋₄ (tal como CF₃) o alcoxi de C₁₋₄ (tal como metoxi).

En un aspecto adicional, R² es fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos por halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo de C₁₋₄ (tal como metil), haloalquilo de C₁₋₄ (tal como CF₃) o alcoxi de C₁₋₄ (tal como metoxi).

- 35 En un aspecto aún adicional R² es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno (tal como flúor o cloro), ciano, hidroxilo, o alquilo de C₁₋₄ (tal como metil).

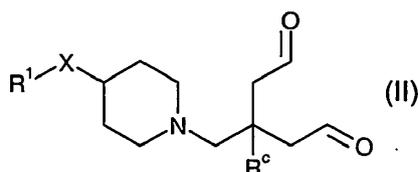
En otro aspecto, heterociclilo es indolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo.

- 40 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en la que: R^c es hidrógeno; X es O; Z es CH₂; R¹ es fenilo sustituido con halógeno (por ejemplo por uno o dos átomos de cloro), o alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo metil); R² es fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos por halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo de C₁₋₄ (tal como metil), haloalquilo de C₁₋₄ (tal como CF₃) o alcoxi de C₁₋₄ (tal como metoxi); R^b es hidrógeno; y heterociclilo es indolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo. R^a es hidrógeno.

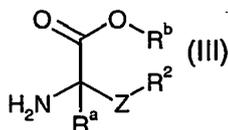
- 45 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en la que: R^a y R^c son ambos hidrógeno; R^b es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (tal como metilo o *tert*-butilo); X es O; Z es CH₂, CH₂CH₂, CHCH₃ o CHOH; R¹ es fenilo sustituido con halógeno (por ejemplo por uno o dos átomos de cloro), ciano o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo metil); R² es fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos por halógeno (tal como flúor o cloro), ciano, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ (tal como metil), haloalquilo de C₁₋₄ (tal como CF₃) o alcoxi de C₁₋₄ (tal como metoxi). y heterociclilo es indolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo; o una de sus sales (tal como a dihidrocloruro).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se describe posteriormente.

- 50 Un compuesto de la fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



con un compuesto de fórmula (III):



- 5 en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ en un disolvente adecuado (por ejemplo un alcohol alifático tal como metanol o etanol) a una temperatura adecuada (tal como en el intervalo de 0°C a 30°C).

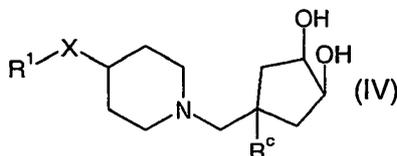
Alternativamente, puede prepararse un compuesto de fórmula (I), en la que R^b no es hidrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en la que R^b no es hidrógeno, en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) a una temperatura adecuada (tal como en el intervalo de 0°C a 30°C).

- 10 Para un compuesto de la fórmula (I):

- Cuando R^b es hidrógeno dicho compuesto puede convertirse en un compuesto de la invención, en el que R^b no es hidrógeno, mediante un método estándar de esterificación bien conocido en la técnica; y,
- Cuando R^b no es hidrógeno dicho compuesto puede convertirse en un compuesto de la invención, en el que R^b es hidrógeno, mediante un método estándar de hidrólisis de ésteres bien conocido en la técnica.

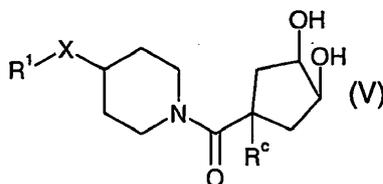
- 15 Tales métodos se describen en libros de texto de química orgánica para estudiantes no graduados (tales como *Advanced Organic Chemistry*, de J March, 5ª edición, M B Smith y J March, Wiley, 2001).

Un compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IV):



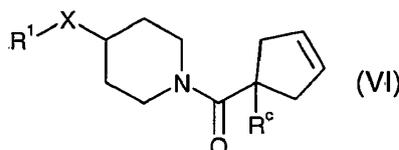
con tetra-acetato de plomo en presencia de carbonato de sodio en diclorometano.

- 20 Puede prepararse un compuesto de fórmula (IV) reduciendo un compuesto de fórmula (V):



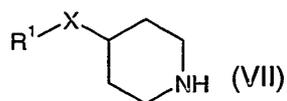
con borano en tetrahidrofurano a reflujo.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (V) oxidando un compuesto de fórmula (VI):

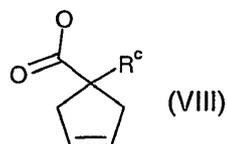


- 25 con tetróxido de osmio en presencia de N-metil morfolina N-Óxido (NMMO) en una disolución acuosa de acetona a temperatura ambiente (por ejemplo $10\text{-}30^\circ\text{C}$).

Puede prepararse en compuesto de fórmula (VI) condensando un compuesto de fórmula (VII):

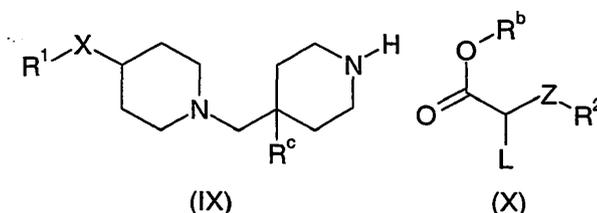


y un compuesto de fórmula (VIII):

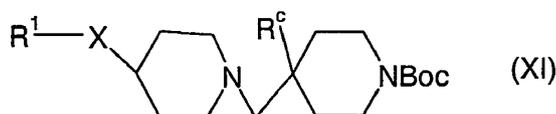


5 en condiciones convencionales (tales como EDCI / HOBT / DMAP) en diclorometano a temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C).

Alternativamente, puede prepararse un compuesto de fórmula (I) en la que R^a representa H por reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X) en la que L es un grupo saliente adecuado (por ejemplo bromuro, triflato o metanosulfonato) en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, a una temperatura en el intervalo de 0°C a 30°C, en presencia de una base (tal como una tri(alquilo de C₁₋₆)amina, por ejemplo trietilamina o la base de Hunig).

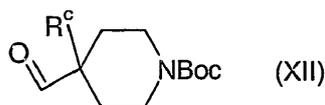


Se puede preparar un compuesto de fórmula (IXI) desprotegiendo un compuesto de fórmula (XI):



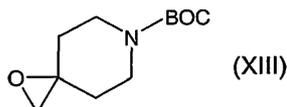
15 por ejemplo, utilizando ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado (tal como diclorometano) o utilizando una fuente de cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado (tal como dioxano).

Puede prepararse un compuesto de fórmula (XI), en la que R^c es hidrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (XII):



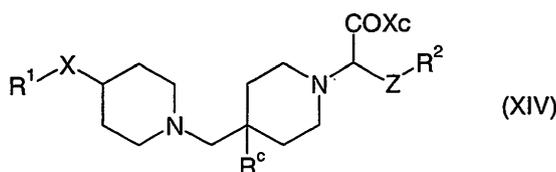
20 en presencia de NaBH(OAc)₃ y ácido acético, en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano o diclorometano).

Puede prepararse un compuesto de fórmula (XI), en la que R^c es hidroxilo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XIII):

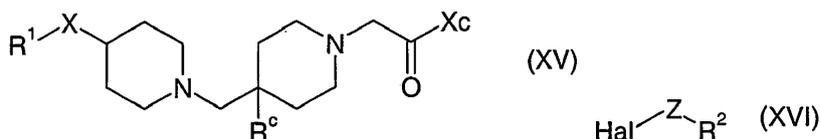


25 en un disolvente adecuado (tal como un alcohol alifático de C₁₋₆, por ejemplo etanol) a temperatura ambiente (0°C a 30°C, tal como 15°C a 30°C).

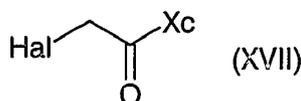
Alternativamente, puede prepararse un compuesto de fórmula (I), en la que R^a representa H, por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XIV), en la que X_c representa un grupo quiral auxiliar de un tipo bien conocido en la técnica (por ejemplo (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona, (4R)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona, (4S)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona o (3aR,6S,7aS)-hexahidro-8,8-dimetil-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol 2,2-dióxido), por ejemplo con una disolución acuosa de hidróxido de sodio en un disolvente adecuado (tal como un alcohol alifático, por ejemplo metanol), a una temperatura entre 10°C y reflujo del disolvente, típicamente a aproximadamente 45°C.



Puede prepararse un compuesto de fórmula (XIV) por desprotonación de un compuesto de fórmula (XV), por ejemplo con hexametil disilazida de litio, a una temperatura entre -78°C y 0°C seguido por reacción con un compuesto de fórmula (XVI), a una temperatura entre -78°C y 0°C , típicamente a -20°C .



5 Puede prepararse un compuesto de fórmula (XV) por reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (XVII) en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de una base, por ejemplo una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, a temperatura ambiente.



10 Se pueden preparar compuestos adicionales de fórmula (I) mediante adaptación de: las rutas descritas anteriormente, métodos descritos en la técnica o los ejemplos recogidos posteriormente

Los compuestos de fórmula (III), (VII), (VIII) y (XVII) se pueden preparar usando o adaptando métodos descritos en la técnica. La preparación de varias fenoxi-piperidinas se describe en el documento WO 01/77101.

15 En los procedimientos anteriores puede ser deseable o necesario proteger un grupo ácido o un grupo hidroxilo u otro grupo potencialmente reactivo. Grupos protectores adecuados y detalles de procedimientos para añadir y eliminar dichos grupos pueden encontrarse en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edición (1999) de Greene y Wuts.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I).

20 Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad de los receptores (por ejemplo CCR3) de las quimioquinas, y se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas, o enfermedades inmunológicamente mediadas (que incluyen el rechazo de órganos o tejidos trasplantados y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA)).

25 Ejemplos de estas afecciones son:

30 (1) (Tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hipercapacidad de respuesta de las vías respiratorias)}; bronquitis {tal como bronquitis eosinófila}; rinitis atrófica aguda, alérgica, o rinitis crónica, incluidas la rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, que incluye la rinitis crupal, fibrinosa o pseudomembranosa o la rinitis escrofulosa; rinitis estacional, que incluye rinitis nerviosa (fiebre de heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal; pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, actividad antitusiva, tratamiento de tos crónica asociada con afecciones inflamatorias de las vías respiratorias o tos iatrogénica inducida;

(2) (Huesos y articulaciones) artritis que incluye espondiloartropatías reumáticas, infecciosas, autoinmunes, seronegativas (tales como espondilitis anquilosante, artritis psoriática o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behçet, síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;

40 (3) (Piel y ojos) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo bulloso, epidermolisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia areata, úlcera corneal o conjuntivitis vernal;

(4) (Tracto gastrointestinal) enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del intestino irritable o alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos alejados del intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema);

5 (5) (Rechazo a los aloinjertos) agudo y crónico, por ejemplo después de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; o enfermedad crónica del injerto frente al huésped; y/o

10 (6) (Otros tejidos o enfermedades) enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), trastornos de lupus (tales como lupus eritematoso o lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinófila, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, púrpura trombocitopenia idiopática o trastornos del ciclo menstrual.

Los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de los mismos son también antagonistas H1 (y pueden, por lo tanto, utilizarse en el tratamiento de trastornos alérgicos); y también pueden utilizarse para controlar un indicio y/o síntoma de lo que habitualmente se denomina como resfriado (por ejemplo un indicio y/o síntoma de un enfriamiento común o gripe u otra infección vírica respiratoria asociada).

15 Por lo tanto, un método para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas (por ejemplo, una enfermedad mediada por CCR3) en un mamífero, tal como un hombre, que padece, o tiene el riesgo de padecer, de dicha enfermedad, comprende administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 Además, un método para antagonizar H1 en un mamífero, tal como un hombre, que padece, o tiene el riesgo de padecer, de una enfermedad mediada por H1, comprende administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 Además, un método para tratar un indicio y/o un síntoma de lo que comúnmente se denomina como un resfriado en un mamífero, tal como un hombre, que padece, o tiene el riesgo de padecer, de dicha enfermedad, comprende administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia.

30 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo modulando la actividad del receptor de las quimioquinas (por ejemplo la actividad del receptor CCR3), antagonizando H1 o tratando un indicio y/o síntoma de lo que habitualmente se denomina como un resfriado).

La invención proporciona, además, el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de

35 1) (Tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por plvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hipercapacidad de respuesta de las vías respiratorias)}; bronquitis {tal como bronquitis eosinófila}; rinitis atrófica aguda, alérgica, o rinitis crónica, incluida rinitis caseosa, rinitis hipertrofica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluida rinitis crupal, fibrinosa o pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional, incluida rinitis nerviosa (fiebre de heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal; pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, actividad antitusiva, tratamiento de tos crónica asociada con procesos inflamatorios de las vías respiratorias o tos iatrogénica inducida;

45 2) (Huesos y articulaciones) artritis que incluye espondiloartropatías reumáticas, infecciosas, autoinmunes, seronegativas (tales como espondilitis anquilosante, artritis psoriática o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behçet, síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;

50 3) (Piel y ojos) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo bulloso, epidermolisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, uveitis, alopecia areata, úlcera corneal o conjuntivitis vernal;

4) (Tracto gastrointestinal) enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad del intestino irritable o alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos alejados del intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema);

- 5) (Rechazo a los aloinjertos) agudo y crónico, por ejemplo después de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; o enfermedad crónica del injerto frente al huésped; y/o
- 6) (Otros tejidos o enfermedades) enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), trastornos de lupus (tales como lupus eritematoso o lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinófila, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, púrpura trombocitopenia idiopática o trastornos del ciclo menstrual;

en un mamífero (por ejemplo el hombre).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento del asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o de polvo, particularmente asma crónica o inveterata (por ejemplo asma tardía o hipercapacidad de respuesta de las vías respiratorias)}; o rinitis (incluida rinitis aguda, alérgica, atrófica o crónica, tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluida rinitis crupal, fibrinosa o pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional, incluida rinitis nerviosa (fiebre de heno) o rinitis vasomotora).

Todavía en un aspecto adicional, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, es útil en el tratamiento del asma.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o de polvo, particularmente asma crónica o inveterata (por ejemplo asma tardía o hipercapacidad de respuesta de las vías respiratorias)}; o rinitis (incluida rinitis aguda, alérgica, atrófica o crónica, tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluida rinitis crupal, fibrinosa o pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional, incluida rinitis nerviosa (fiebre de heno) o rinitis vasomotora).

Con el fin de utilizar un compuesto de la invención, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento terapéutico de un mamífero, tal como el hombre, dicho ingrediente se formula normalmente, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar, como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables (ingrediente activo), y un compuesto auxiliar, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el ingrediente activo con un compuesto auxiliar, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, de 0,05 a 99 %p (por ciento en peso), tal como de 0,05 a 80 %p, por ejemplo de 0,10 a 70 %p, tal como de 0,10 a 50 %p, de ingrediente activo, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar de una manera estándar para el estado patológico que se desee tratar, por ejemplo mediante administración tópica (tal como a los pulmones y/o vías respiratorias o a la piel), oral, rectal o parenteral. Para estos fines, los compuestos de esta invención se pueden formular por medios conocidos en la técnica. Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido o cápsula que contiene entre 0,1 mg y 1 g de ingrediente activo.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis de $0,01 \text{ mgkg}^{-1}$ a 100 mgkg^{-1} , por ejemplo en el intervalo de $0,1 \text{ mgkg}^{-1}$ a 20 mgkg^{-1} , del ingrediente activo administrado, por ejemplo, 1 a 4 veces al día.

La invención se refiere adicionalmente a terapias de combinación en las que un compuesto de fórmula (1) o una sal, solvato o éster hidrolizable in vivo del mismo farmacéuticamente aceptables, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (1), se administra al mismo tiempo o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones listadas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no restringidas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como: - agentes anti-inflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante NSAIDs) que incluyen agentes inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasas (COX)-1 / COX-2 si se aplican tópica o sistémicamente (tal como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonolona tal como fenilbutazona, salicilatos tal como aspirina); agentes inhibidores selectivos de la COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarcoxib, parecoxib y etoricoxib); agentes donantes de óxido nítrico que inhiben

las ciclo-oxigenasas (CINODs); glucocorticosteroides (ya sean administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato, leflunomida; hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones parenterales o dorados orales; analgésicos; diacereina; terapias intra-articulares tales como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

5 La presente invención aún se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con una citoquina o un agonista o antagonista de la función de las citoquinas, (que incluyen agentes que actúan sobre las rutas de transmisión de señales de las citoquinas, tales como agentes moduladores del sistema SOCS) incluyendo alfa, beta, y gamma-interferones; factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 17, y antagonistas o agentes inhibidores de las interleuquinas, tales como la anakinra; agentes inhibidores del factor alfa de la necrosis tumoral (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) y antagonistas de los receptores TNF que incluyen moléculas de inmunoglobulina (tal como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tal como pentoxifilina.

10 La presente invención aún se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes moduladores de la función de los receptores de las quimioquinas tales como los antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente inhibidor de las metaloproteasas matriciales (MMP), es decir, estromelinas, colagenasas y gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente la colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10) y estromelina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como la doxiciclina.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de los leucotrienos, agente inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tales como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; *N*-(5-sustituido)-tiofen-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos, tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianoftaleno sustituidos con piridinilo, tales como L-739.010; compuestos de 2-cianoquinolina, tales como L-746.530; compuestos de indol y quinolina, tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

25 La presente invención se refiere aún adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄, seleccionado del grupo que consiste en el fenotiazin-3-1s tal como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), tales como las metilxantaninas que incluyen teofilina y amonifilina; y agentes inhibidores selectivos de la isoenzima PDE que incluyen agentes inhibidores de PDE4 y agentes inhibidores de la isoforma PDE4D, y agentes inhibidores de PDE5.

35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con antagonistas de los receptores tipo 1 de la histamina tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina y mizolastina aplicados de forma oral, tópica o parenteral.

La presente invención aún se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente inhibidor de la bomba de los protones (tal como omeprazol) o un antagonista gastroprotector de los receptores tipo 2 de la histamina.

40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con antagonistas de los receptores tipo 4 de la histamina.

45 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista alfa-1/alfa-2 adrenoceptor, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, hidrocloreuro de tramazolina e hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

50 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos que incluyen antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2, y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, y telenzepina.

La presente invención se refiere aún más a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista beta-adrenoceptor (que incluye los subtipos 1-4 de beta receptores), tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol, incluyendo sus enantiómeros quirales.

5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con una cromona, que incluye cromoglicato de sodio y nedocromilo de sodio.

La presente invención se refiere aún más a la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona.

10 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente que modula a los receptores de las hormonas nucleares, tales como PPARs.

La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o una preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab).

15 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con otros agentes anti-inflamatorios aplicados sistémica o tópicamente que incluyen talidomida y derivados, retinoides, ditranol y calcipotriol.

La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridinas tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

20 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano que incluye derivados de penicilina, tetraciclinas, macrólidos, beta-lactamas, fluoroquinolonas, metronidazol, y aminoglicósidos inhalados; y agentes antivíricos que incluyen aciclovir, fanciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir; amantadina, rimantadina; ribavirin; zanamavir y oseltamavir; agentes inhibidores de las proteasas tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; agentes inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos tales como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina; agentes inhibidores de transcriptasa inversa de no nucleósidos tales como nevirapina, efavirenz.

30 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes cardiovasculares tales como agentes bloqueantes de los canales del calcio, agentes bloqueantes beta-adrenoceptores, agentes inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas de los receptores 2 de la angiotensina; agentes reductores de lípidos tales como estatinas, y fibratos; moduladores de la morfología celular de la sangre tales como pentoxifilina; trombolíticos, y anticoagulantes que incluyen agentes inhibidores de la agregación de plaquetas.

35 La presente invención aún se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes del SNC tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos anti-parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, ropinirol, pramipexol, agentes inhibidores MAOB tales como selegina y rasagilina, agentes inhibidores comP tales como tasmar, agentes inhibidores A-2, agentes inhibidores de la reabsorción de la dopamina, antagonistas NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina y agentes inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezil, rivastigmina, tacrina, agentes inhibidores COX-2, propentofilina o metrifonato.

40 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes para el tratamiento del dolor agudo y crónico, que incluyen analgésicos que actúan central y periféricamente tales como análogos y derivados de los opioides, carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, amitriptilina y otros agentes antidepresivos, paracetamol, y agentes anti-inflamatorios no esteroides.

45 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anestésicos locales aplicados parenteral o tópicamente (incluyendo inhalados) tales como lignocaina y análogos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en combinación con agentes anti-osteoporosis que incluyen agentes hormonales tales como raloxifeno, y bifosfonatos tales como alendronato.

50 La presente invención aún se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con (i) agentes inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor activante de las plaquetas (PAF); (iii) agentes inhibidores de enzimas convertoras de las interleuquinas (ICE); (iv) agentes inhibidores de IMPDH; (v) agentes inhibidores de moléculas de adhesión, que incluyen antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) agentes inhibidores de quinasas que incluyen, aunque no están limitados a, agentes inhibidores de tirosina-quinasa (tales como Btk, Itk, Jak3 MAP, ejemplos de agentes inhibidores podrían incluir Gefitinib, mesilato de Imatinib), serina/treonina-quinasa (que incluyen, aunque no están limitadas a, agentes inhibidores de MAP quinasas tales como p38, JNK, proteína-

55

5 quinasas A, B y C y IKK), y quinasas implicadas en la regulación del ciclo celular (tales como, aunque no limitadas a, las quinasas dependientes de cilina); (viii) agentes inhibidores de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonistas de receptores B₁ y B₂ de quinina; (x) agentes antigotosos, por ejemplo, colchicina; (xi) agentes inhibidores de la xantina-oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecida, 10 sulfipirazona y benzbromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor del crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor básico del crecimiento de fibroblastos (bFGF); (xvii) factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas de los receptores NK₁ y NK₃ de la taquiquinina tales como el grupo que consiste en NKP-608C; SB-233412 (talnetant), y D-4418; (xx) agentes 15 inhibidores de elastasa tales como el grupo que consiste en UT-77 y ZD-0892; (xxi) agentes inhibidores de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) agentes inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS) o (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en las células TH2, (tales como antagonistas de CRTH2) (xxiv) agentes inhibidores de P38 (xxv) agentes moduladores de la función de los receptores semejantes al tipo Toll (TLR) y (xxvi) agentes moduladores de la actividad de los receptores purinérgicos tales como P2X7; (xxvii) 20 agentes inhibidores de la activación de factores de transcripción tales como NFκB, API y STATS.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen:

- 20 1) Fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel; antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxótero); e agentes inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, 25 topotecán y camptotecinas);
- 30 2) Agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores negativos de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), agentes inhibidores de la aromatasa (coomo, por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) y agentes inhibidores de la 5α-reductasa, tales como finasterida;
- 35 3) Agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo agentes inhibidores de metaloproteinasas, como marimastato y agentes inhibidores de la función de los receptores del activador del plasminógeno tipo uroquinasa);
- 40 4) Agentes inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales agentes inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), agentes inhibidores de farnesilo transferasa, agentes inhibidores de tirosina quinasa y agentes inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo agentes inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo agentes inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo agentes inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, agentes inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 45 5) Agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo bevacizumab del factor de crecimiento de células endoteliales anti-vasculares, compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan con otros mecanismos (por ejemplo linomida, agentes inhibidores de la función αvβ3 de la integrina y la angiostatina);
- 50 6) Agentes que causan daño vascular, tales como combretastatina A4 y los compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 55 7) Terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

8) Estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo enfoques para reemplazar genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como las que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

9) Enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, enfoques ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques usando células inmunitarias transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas por citoquinas y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se exprese de otro modo:

(i) Cuando se dan, se citan los datos de ^1H -RMN y están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300 MHz ó 400 MHz utilizando perdeuterio DMSO-D6 (CD_3SOCD_3) o CDCl_3 como disolvente, a menos que se especifique otra cosa;

(ii) Los espectros de masas (MS) se llevaron a cabo con una energía de electrones de 70 electrón voltios en el modo de ionización química (CI), usando una sonda de exposición directa; donde la ionización indicada se efectuó mediante impacto de electrones (IE) o bombardeo con átomos rápidos (FAB); cuando se dan valores para m/z, generalmente solamente se dan los iones que indican la masa parental y, a menos que se especifique otra cosa, el ion de masa citado es el ion de masa positiva - $(\text{M}+\text{H})^+$;

(iii) Los compuestos del título y subtítulo de los ejemplos y métodos se nombraron usando el programa de nombres de Advanced Chemistry Development Inc, versión 6.00;

(iv) A menos que se indique otra cosa, la HPLC de fase inversa se realizó usando una columna de sílice de fase inversa "Symmetry", "NovaPak" o "Xerra";

(v) Para HPLC analítica se usaron las siguientes condiciones:

HPLC analítica de fase inversa (Hewlett Packard Series 1100) usando una columna aguas "Symmetry" C8 3,5 μm ; columna de 4,6 x 50 mm usando gradientes de acetato amónico 0,1%/acetonitrilo a 2 mL/min dado como % acuoso

ESTÁNDAR 75% a 5% en 3 minutos

RÁPIDO 45% a 5% en 2,5 minutos

MEDIO RÁPIDO 65% a 5% en 2,5 minutos

LENTO 95% a 50% en 2,5 minutos

SUPERLENTO 100% a 80% en 2,5 minutos; y

(vi) Se usan las siguientes abreviaturas:

HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
DMSO	Dimetilsulfóxido
HPLC	Cromatografía de líquidos a alta resolución
EDCI	Hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetiloaminopropil)carbodiimida
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
TFA	Ácido trifluoroacético
min	Minutos
h	Hora

Intermedio 1

4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentanodiol

a) 1-(3-Ciclopenten-1-ilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-piperidina

Se disolvió 3,4-diclorofenoxipiperidina (3,09 g) en diclorometano (80 mL). Se añadieron HOBT (1,77 g) y DMAP (0,44 g) seguidos por una disolución de ácido 3-ciclopenteno-1-carboxílico (1,45 g) en diclorometano (5 mL). Se añadió EDCI (2,45 g) y la disolución se agitó durante 60 h. Se añadió agua (100 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 40 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo (3,40 g) que se usó sin purificación adicional.

MS [M+H]⁺ (ES+) 340/342

¹H RMN δ (CDCl₃) 4,47 - 4,53 (1H, m), 5,67 (2H, s), 7,33 (1H, d), 6,78 (1H, dd), 7,02 (1H, d), 3,62 - 3,84 (3H, m), 3,44 - 3,52 (1H, m), 3,33 (1H, d), 2,68 - 2,77 (2H, m), 2,54 - 2,64 (2H, m), 1,88 - 1,99 (2H, m), 1,73 - 1,86 (2H, m).

10 b) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]carbonil]-1,2-ciclopentanodiol

Se disolvió 1-(3-ciclopenten-1-ilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-piperidina (1,33 g) en acetona (30 mL) y agua (20 mL). Se añadió N-metilmorfolina N-Óxido (1,12 g) seguido por una disolución de tetróxido de osmio (1 mL al 2,5% en 2-metilopropan-2-ol) y la mezcla se agitó durante 60 h. Se añadió una disolución acuosa de metabisulfito de sodio (40 mL, saturada) seguida por diclorometano (50 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una disolución de cloruro de amonio, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con diclorometano: metanol (24:1 luego 37:3) para dar el compuesto del subtítulo como una mezcla de isómeros:

Isómero menos polar (0,31 g):

MS [M+H]⁺ (ES+) 374/376

¹H RMN δ (CDCl₃) 1,79 - 1,98 (6H, m), 2,12 - 2,22 (2H, m), 3,23 (1H, tt), 3,49 - 3,56 (1H, m), 3,65 - 3,79 (3H, m), 3,93 (1H, d), 3,99 - 4,08 (3H, m), 4,53 (1H, tt), 6,77 (1H, dd), 7,02 (1H, d), 7,34 (1H, d).

Isómero más polar (0,71 g):

MS [M+H]⁺ (ES+) 374/376

¹H RMN δ (CDCl₃) 1,73 - 1,86 (2H, m), 1,86 - 2,00 (4H, m), 2,07 - 2,16 (2H, m), 2,50 - 2,60 (2H, m), 3,39 (1H, tt), 3,42 - 3,48 (1H, m), 3,61 - 3,78 (3H, m), 4,22 - 4,27 (2H, m), 4,47 - 4,53 (1H, m), 6,77 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 7,33 (1H, d).

25 c) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentanodiol

El isómero más polar de 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]carbonil]-1,2-ciclopentanodiol (0,71 g) se disolvió en una disolución de borano en tetrahidrofurano (16 mL de una disolución 1M) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se añadió metanol (10 mL) y la disolución se calentó a reflujo durante 1 h. Los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se cargó en un cartucho SCX de HPLC en metanol y se eluyó con metanol, luego con amoníaco 0,7 M en metanol para dar el compuesto del título (0,73 g) como un aceite.

MS [M+H]⁺ (ES+) 360/362 (gradiente estándar, tiempo de retención 1,33)

Un tratamiento similar del isómero menor de 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]carbonil]-1,2-ciclopentanodiol (0,30 g) dio el compuesto del título (0,26 g) como un aceite.

MS [M+H]⁺ (ES+) 360/362 (gradiente estándar, tiempo de retención 1,33)

35 Los siguientes compuestos se prepararon por rutas análogas partiendo de la fenoxipiperidina apropiada:

Intermedio	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)
2	4-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentanodiol	374/376
3	4-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentanodiol	374/376

Intermedio 4

4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-(4-piperidinilmetil)-piperidina

a) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se disolvió 4-(3,4-diclorofenoxi)piperidina (1,27 g) en tetrahidrofurano (20 mL); se añadieron ácido acético (0,5 mL) y 4-formil-1-piperidinacarboxilato 1,1-dimetiletilo (1,43 g) a la disolución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,53 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de hidróxido sódico 2M (50 mL) y se extrajo el producto con éter. El éter se lavó con salmuera, secó, filtró y evaporó. El material bruto se purificó por

cromatografía súbita (eluyendo con 79:20:1 diclorometano : metanol: disolución acuosa de amoníaco) para dar el compuesto del subtítulo (2,15 g).

MS 443/445 [M+H]⁺ (ES+)

5 ¹H RMN δ (CDCl₃) 1,06 (2H, ddd), 1,45 (9H, s), 1,61 - 1,82 (5H, m), 1,92 - 1,98 (2H, m), 2,16 - 2,27 (4H, m), 2,65 - 2,73 (4H, m), 4,08 (2H, d), 4,25 (1H, dq), 6,75 (1H, dd), 6,99 (1H, d), 7,30 (1H, d).

b) 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-(4-piperidinilmetil)-piperidina

10 Se añadió 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinacarboxilato 1,1-dimetiletilo (1,0 g) a una mezcla de TFA al 20% en diclorometano (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó por evaporación y se añadió una disolución de hidróxido de sodio 2M (25 mL) al residuo. El producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (0,5 g);

MS 343/345 [M+H]⁺ (ES+)

¹H RMN δ (CDCl₃) 1,10 (2H, qd), 1,60 (1H, qquintuplete), 1,73 - 1,83 (4H, m), 1,90 - 2,01 (2H, m), 2,16 - 2,26 (4H, m), 2,55 - 2,70 (4H, m), 3,09 (2H, d), 4,24 (1H, dqquintuplete), 6,75 (1H, dd), 6,99 (1H, d), 7,27 (1H, d).

15 Los compuestos intermedios siguientes se prepararon de manera análoga a partir de la ariloxipiperidina o arilmetilpiperidina apropiada:

Intermedio	Nombre	M+H tiempo de retención (condiciones)	RMN de ¹ H
5	4-[[4-(4-Fluorofenil)metil]-1-(4-piperidinilmetil)-piperidina	291 1,75 (estándar)	δ _(CD₃O+DMSO) 1,19 - 1,32 (4H, m), 1,46 - 1,54 (1H, m), 1,55 - 1,62 (2H, m), 1,77 - 1,84 (1H, m), 1,85 - 1,93 (4H, m), 2,17 (2H, d), 2,51 (2H, d), 2,80 - 2,89 (4H, m), 3,23 - 3,26 (2H, m), 7,01 (2H, t), 7,16 (2H, dd)
6	4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-1-(4-piperidinilmetil)-piperidina	323/325	δ _(CDCl₃) 1,08 - 1,21 (2H, m), 1,56 - 1,68 (1H, m), 1,73 - 1,86 (4H, m), 1,90 - 1,99 (2H, m), 2,16 - 2,31 (7H, m), 2,57 - 2,69 (4H, m), 3,12 (2H, d), 4,23 - 4,31 (1H, m), 6,74 (1H, d), 7,06 (1H, dd), 7,11 (1H, d)
7	3-Cloro-4-[[1-(4-piperidinilmetil)-4-piperidinil]oxi]-benzonitrilo	334/336	δ _(CD₃OD) 1,66 - 1,94 (5H, m), 2,00 - 2,11 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,37 - 2,47 (2H, m), 2,58 - 2,77 (4H, m), 3,09 (2H, d), 3,30 (2H, s), 4,64 - 4,73 (1H, m), 7,27 (1H, d), 7,63 - 7,66 (1H, m), 7,80 (1H, d)
8	2-Cloro-4-[[1-(4-piperidinilmetil)-4-piperidinil]oxi]-benzonitrilo	334/336	δ _(CD₃OD) 1,21 - 1,32 (2H, m), 1,74 - 1,90 (5H, m), 1,99 - 2,10 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,31 - 2,40 (2H, m), 2,67 - 2,79 (4H, m), 3,11 - 3,21 (2H, m), 4,52 - 4,62 (1H, m), 7,05 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,70 (1H, d)

Intermedio 9

(4S,5R)-1-[[4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]acetil]-3,4-dimetil-5-fenil-2-imidazolidinona.

Se añadió 2,6-lutidina (18,26 mL) a una suspensión agitada de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona (27,33 g) en tetrahidrofurano anhidro (300 mL) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de bromoacetilo (11,95 mL) en 5 minutos y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL) seguida por 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-(4-piperidinilmetil)piperidina (44,86 g) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (300 mL) y la mezcla se extrajo con *terc*-butil metil éter (300 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en *terc*-butil metil éter (300 mL) y se agitó durante 3 días. El sólido resultante se filtró, se lavó con *terc*-butil metil éter (3 × 50 mL) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (45,65 g) como un sólido.

10 MS (APCI) 573/575 [M+H]⁺

¹HNMR δ_(DMSO) 0,67 (3H, d), 1,02 (2H, qd), 1,37-1,45 (1H, m), 1,55-1,62 (4H, m), 1,85-2,63 (2H, m), 2,02 (1H, t), 2,10 (2H, d), 2,10-2,19 (3H, m), 2,58-2,63 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,78 (2H, d), 3,60 (1H, d), 3,78 (1H, d), 3,96 (1H, dt), 4,39-4,46 (1H, m), 5,28 (1H, d), 6,97 (1H, dd), 7,12 (2H, d), 7,23 (1H, d), 7,27 (1H, t), 7,35 (2H, t), 7,48 (1H, d), (contiene 1 equivalente de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona).

15 Ejemplo 1

(αS) 4-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaacetato de metilo

Se disolvió 4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentanodiol (0,30 g) en diclorometano (7 mL) y se añadió carbonato de sodio (0,282 g). Se enfrió la suspensión a 0 °C. Se añadió tetraacetato de plomo (0,389 g) en 20 minutos. La mezcla se agitó durante 40 min a 0°C.

20 La suspensión se filtró a través de un taco de lana de algodón sobre una disolución de L-fenilalanina, metil éster, sal de hidrocloreto (0,173 g), trietilamina (0,13 mL), ácido acético (0,06 mL), triacetoxiborohidruro de sodio (0,376 g) y tetrahidrofurano (12 mL). La mezcla de reacción se agitó entonces durante 16 h a temperatura ambiente, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), se extrajo en acetato de etilo (3 × 5 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo, y se purificó adicionalmente por HPLC (gradiente de acetato de amonio/acetronitrilo 40:60 a 5:95) para dar el compuesto del título (0,205 g).

25 MS [M+H]⁺ (ES+) 519/521

Los ejemplos 2-31 en la tabla I (más adelante) se prepararon por el método de ejemplo 1 usando los precursores diol y éster de aminoácido adecuados.

30 Ejemplo 32

(αS) 4-[[4-(4-Fluorofenil)metil]-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaacetato de metilo

35 A una disolución agitada enfriada en hielo de lactato de metil-(R)-3-fenilo (0,191 g) y tamices moleculares de 4Å en polvo (0,27 g) en diclorometano (2 mL) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,195 mL). Después de 10 min, se añadió gota a gota 2,6-lutidina (0,27 mL) dando lugar a un color rojo profundo. La mezcla de reacción se agitó durante 40 min a 0°C. Se añadió una mezcla de 4-[[4-(4-fluorofenil)metil]-1-piperidinil]metilpiperidina (0,28 g) y tamices moleculares de 4Å (0,1 g) en diclorometano (1,5 mL). Después de 2 min, se añadió trietilamina (0,323 mL) y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía rápida, eluyendo con acetato de etilo para dar un sólido amarillo (0,53 g).

40 Tiempo de retención: 2,37 min (estándar).

MS 453 [M+H]⁺ (ES+).

¹H RMN δ_(CD₃OD) 1,43 - 1,58 (2H, m), 1,70 - 1,89 (6H, m), 2,31 (1H, td), 2,42 (1H, td), 2,61 (2H, d), 2,80 - 3,03 (9H, m), 3,03 - 3,10 (1H, m), 3,43 - 3,50 (3H, m), 3,55 (3H, s), 7,01 (2H, ddd), 7,14 - 7,28 (7H, m).

45 Los ejemplos 33-35 de la tabla I (más adelante) se prepararon por el método del ejemplo 32 usando las aminas apropiadas.

Ejemplo 36

(αS) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-hidroxifenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo

50 Se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno (αS) 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-metoxifenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo (120 mg) en diclorometano (6 mL), y se le añadió gota a gota una disolución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (9 mL). La mezclase agitó luego a -78°C durante 30 minutos y después a -5°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se apagó luego cuidadosamente con metanol (20 mL), se dejó calentar a

temperatura ambiente y los compuestos volátiles se separaron a vacío. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa usando 75:25 a 5:95 de acetato de amonio en agua al 0,1%/ acetonitrilo en 6 minutos, columna Symmetry. Esto dio 67 mg del compuesto del título como un aceite.

LC-MS: RT 1,77 (rápida) m/z 521/523 (M+H).

5 Ejemplo 37

Ácido (α S)-4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-1-piperidinaacético

Se calentaron juntos a 80°C durante 24 h 4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-(α^1 S)-1-piperidinaacetato de metilo (ejemplo 1, 0,205 g), ácido clorhídrico 6M (20 mL) y 2-propanol (5 mL), a continuación se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (gradiente de acetato de amonio/acetonitrilo 75:25 a 5:95) para dar el compuesto del título (0,113 g).

MS [M+H]⁺ (APCI+) 505/507.

¹H RMN δ (CD₃OD) 1,33 - 1,45 (2H, m), 1,71 - 1,82 (3H, m), 1,84 - 1,97 (4H, m), 2,28 (2H, d), 2,35 (3H, s), 2,37 - 2,47 (2H, m), 2,66 - 2,76 (2H, m), 2,87 (2H, q), 3,07 - 3,19 (2H, m), 3,40 (1H, d), 3,50 (1H, d), 3,63 (1H, t), 4,35 - 4,44 (1H, m), 6,86 (1H, d), 7,09 - 7,27 (6H, m).

15 Los ejemplos 38-70 de la tabla II (más adelante) se prepararon usando el método del ejemplo 37 a partir del éster apropiado (véase la tabla I excepto para el ejemplo 58 que se preparó a partir de (\pm) 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(R)-[[1,1-dimetiloetil]dimetilosilil]oxi]fenilmetil]-(α^1 S)-1-piperidinaacetato de metilo [¹H RMN δ (CD₃OD) 0,24 (6H, s), 1,07 (9H, s), 1,35 - 1,47 (2H, m), 1,67 - 1,74 (1H, m), 1,88 - 2,06 (4H, m), 2,15 - 2,24 (2H, m), 2,38 - 2,49 (4H, m), 2,60 (1H, t), 2,70 (1H, t), 2,86 - 2,94 (2H, m), 3,12 (1H, d), 3,36 (1H, d), 3,64 (3H, s), 4,36 (1H, q), 4,44 - 4,51 (1H, m), 5,19 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,43 - 7,57 (6H, m)] preparado análogamente al ejemplo 1 a partir del hidroxiaminoácido protegido apropiado).

20 Ejemplo 71

Sal dihidrocloruro del ácido (α S)-4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-1-piperidinaacético

25 Se suspendió ácido (α S)-4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-1-piperidinaacético (ejemplo 12, 0,062 g) en acetonitrilo (5 mL) y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 5 mL). La suspensión se concentró a presión reducida, y el procedimiento se repitió de nuevo para dar el compuesto del título (0,048 g).

MS [M+H]⁺ (APCI+) 505/507.

30 ¹H RMN δ (DMSO) 1,43 - 1,65 (2H, m), 1,98 - 2,11 (4H, m), 2,18 - 2,30 (3H, m), 2,41 (3H, s), 2,44 - 2,56 (4H, m), 2,99 - 3,13 (6H, m), 3,43 - 3,51 (1H, m), 3,56 - 3,61 (1H, m), 3,64 - 3,74 (1H, m), 4,83 - 4,91 (1H, m), 7,19 (1H, t), 7,27 (3H, d), 7,30 - 7,36 (2H, m), 7,42 (1H, d).

Los ejemplos 72-78 de la tabla II se prepararon a partir del éster apropiado (véase el ejemplo 1 ó la tabla I) siguiendo el método del ejemplo 37 y la sal cristalizada a partir de la etapa de hidrólisis se aisló por filtración o el producto después de la cromatografía se convirtió en la sal siguiendo el método del ejemplo 71.

35 Ejemplo 79

Ácido (α^1 S)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(2-hidroxifenil)metil]-1-piperidinaacético

40 Se agitó (α S) 4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(2-hidroxifenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo (ejemplo 36, 67 mg) en metanol (4 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió a esto gota a gota una disolución de hidróxido de litio (22 mg) en agua (1 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se agitó después la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Los compuestos volátiles se separaron a vacío y el residuo se purificó por HPLC usando un gradiente de 95:5 a 5:95 acetato de amonio en agua al 0,1%/ acetonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido (48 mg).

MS: 505/507 (M+H)

45 ¹H RMN δ (CD₃OD) 1,19 - 1,37 (2H, m), 1,52 - 1,62 (1H, m), 1,70 - 1,83 (4H, m), 1,94 - 2,03 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,30 (2H, t), 2,42 (1H, t), 2,66 - 2,74 (2H, m), 2,86 (1H, dd), 2,98 - 3,09 (2H, m), 3,15 (2H, d), 3,22 (1H, t), 4,32 - 4,42 (1H, m), 6,42 (1H, t), 6,61 (1H, dd), 6,82 - 6,89 (2H, m), 7,04 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 7,36 (1H, d).

Ejemplo 80

Ácido (α S)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(2-tienilmetil)-1-piperidinaacético

Se disolvió 4-[[4-(3,4-diclorofenoxy)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentanodiol (0,20 g) en diclorometano (10 mL) y se añadió carbonato de sodio (0,212 g). Se enfrió la suspensión a 0 °C. Se añadió tetraacetato de plomo (0,248 g) en 20 minutos. La mezcla se agitó durante 40 min at 0°C.

MS [M+H]⁺ (ES+) 358/360.

- 5 La suspensión se filtró a través de un taco de lana de algodón sobre una disolución de ácido α-amino-(α²S)-2-tiofenopropanoico (0,94 g) y ácido acético (0,1 mL) en etanol (10 mL). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,198 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se redisolvió en acetonitrilo y se filtró. Éste se purificó por HPLC (gradiente de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50%) para dar el compuesto del título (0,048 g).

10 MS [M+H]⁺ (ES+) 495/497.

¹H RMN δ_(CD₃OD) 1,18 - 1,34 (3H, m), 1,52 - 1,61 (1H, m), 1,71 - 1,81 (4H, m), 1,95 - 2,03 (2H, m), 2,21 - 2,25 (2H, m), 2,26 - 2,52 (4H, m), 2,66 - 2,74 (2H, m), 2,91 - 3,15 (4H, m), 4,34 - 4,41 (1H, m), 6,83 - 6,90 (3H, m), 7,08 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,37 (1H, d).

El ejemplo 81 de la tabla II se preparó siguiendo el método del ejemplo 80 usando el aminoácido apropiado.

15 Ejemplo 82

Ácido 2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxy)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-2,3-dihidro-1h-indeno-2-carboxílico

Se disolvió 4-[[4-(3,4-diclorofenoxy)-1-piperidinil]metil]-1,2-ciclopentanodiol (0,20 g) en diclorometano (10 mL) y se añadió carbonato de sodio (0,212 g). Se enfrió la suspensión a 0 °C. Se añadió tetraacetato de plomo (0,248 g) en 20 minutos. La mezcla se agitó durante 40 min at 0°C.

20 MS [M+H]⁺ (ES+) 358/360.

La suspensión se filtró a través de un taco de lana de algodón sobre una disolución de hidrocloreuro del ácido 2-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (0,117 g), ácido clorhídrico (0,1 mL), trietilamina (0,1 mL) y metanol (10 mL). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,052 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtró y se evaporó y el residuo se redisolvió en acetonitrilo. Éste se purificó por HPLC (gradiente de acetato de amonio/acetonitrilo 95% a 50%). El compuesto del título se cristalizó en las fracciones de HPLC y se recogió para dar el producto puro (7 mg).

25 MS [M+H]⁺ (ES+) 503/505.

30 ¹H RMN δ_(CD₃OD) 1,21 - 1,36 (5H, m), 1,55 - 1,62 (1H, m), 1,72 - 1,81 (2H, m), 1,94 - 2,05 (2H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 2,25 - 2,40 (3H, m), 2,66 - 2,74 (2H, m), 2,90 - 3,03 (4H, m), 3,66 (1H, s), 3,70 (1H, s), 4,34 - 4,41 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 7,01 - 7,12 (5H, m), 7,37 (1H, d).

Ejemplo 83

Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxy)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-metilfenil)metil]-1-piperidinaacético

- 35 Se añadió gota a gota en 30 min una disolución de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1M, 131 mL) a una suspensión agitada de (4S,5R)-1-[[4-[[4-(3,4-diclorofenoxy)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]acetil]-3,4-dimetil-5-fenil-2-imidazolidinona (45,65 g) y bromuro de 2-metilbencilo (16,3 mL) en tetrahidrofurano anhidro (130 mL) a -20°C en atmósfera de nitrógeno. Después de otras 20 horas a -20°C, se añadió agua (300 mL), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y a continuación se extrajo con *tert*-butil metil éter (300 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (800 mL), luego se añadieron metanol (103 mL) y una disolución de hidróxido de litio monohidrato (3,01 g) en agua (194 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas y a continuación se añadió más hidróxido de litio monohidrato (3,01 g). Después de otras 4 horas a 50°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua (600 mL), *tert*-butil metil éter (800 mL) y acetato de amonio (200 g). La mezcla se agitó rápidamente durante 3 días y a continuación el precipitado se recogió por filtración de la mezcla de dos fases. El sólido se lavó con agua (50 mL), luego con *tert*-butil metil éter (50 mL) y se secó a vacío a 50°C para dar el compuesto del título (8,90 g).

45 MS (APCI) 503/505 [M-H]⁻

50 ¹H RMN δ_(CD₃OD+NaOD) 1,18-1,35 (2H, m), 1,52-1,62 (1H, m), 1,72-1,82 (4H, m), 2,23 (2H, d), 1,95-2,05 (2H, m), 2,26-2,42 (7H, m), 2,63-2,75 (2H, m), 2,91 (1H, dd), 3,00 (1H, d), 3,05-3,10 (2H, m), 3,15 (1H, dd), 4,37-4,42 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 6,98-7,10 (4H, m), 7,21-7,23 (1H, m), 7,37 (1H, d).

TABLA I

Ejemplo	Nombre (RMN)	MS [M+H] ⁺ (ES+)
2	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-1-piperidinaacetato de metilo	505/507
3	(α R) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-1-piperidinaacetato de metilo	505/507
4	(α S) 4-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-1-piperidinaacetato de metilo	519/521
5	(α S) α -[[4-(3,4-Diclorofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacetato de metilo	539/541/543
6	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(2-metilfenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo	519/521
7	(α S) α -[4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-3-piridinapropanoato de metilo	506/508
8	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(2-fluorofenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo	523/525
9	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-piperidinaacetato de metilo	573/575
10	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(4-metoxifenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo	535/537
11	(α S) α -[4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-1H-indol-3-propanoato de metilo	544/546
12	(α S) 4-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(2-metilfenil)metil]-1-piperidinaacetato de 1,1-dimetiletilo	575/577
13	(α R) 4-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-1-piperidinaacetato de metilo ¹ H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$ 1,24 (2H, td), 1,51 - 1,65 (1H, m), 1,75 - 1,89 (4H, m), 1,97 - 2,08 (2H, m), 2,23 - 2,31 (3H, m), 2,32 - 2,43 (6H, m), 2,66 - 2,76 (2H, m), 2,94 - 3,09 (4H, m), 3,42 - 3,48 (1H, m), 3,57 (3H, s), 4,41 - 4,49 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,16 - 7,32 (6H, m)	519/521
14	(α R) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(2-metilfenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo ¹ H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$ 1,16 - 1,31 (2H, m), 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,71 - 1,83 (4H, m), 1,95 - 2,03 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,27 - 2,38 (7H, m), 2,67 - 2,75 (2H, m), 2,96 - 3,07 (4H, m), 3,41 (1H, dd), 3,51 (3H, s), 4,35 - 4,42 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 7,04 - 7,13 (5H, m), 7,37 (1H, d)	519/521
15	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(3-fluorofenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo	523/525
16	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(4-fluorofenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo	523/525
17	(α S) α -[4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-2-piridinapropanoato de metilo	506/508
18	(α S) α -[(3-Cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacetato de metilo	530/532
19	(α S) α -[(2-Cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacetato de metilo	530/532
20	(α S) α -[4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-4-piridinapropanoato de metilo	506/508
21	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(2-metoxifenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo	TR 2,22 (rápida) m/z 535/537
22	(α S) α -[(2-Cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-	TR 2,22 (rápida) m/z

ES 2 398 462 T3

Ejemplo	Nombre (RMN)	MS [M+H] ⁺ (ES+)
	piperidinil]metil]-1-piperidinaacetato de metilo	544/546
23	(α S) α -[(3-Cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacetato de metilo	530/532
24	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(4-metilfenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo	519/521
25	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(3-metilfenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo	519/521
26	(α S) α -[(4-Cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacetato de metilo	530/532
27	(α S) α -[(2-Clorofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacetato de metilo	TR 2,32 (rápida) m/z 541/543
28	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-piperidinaacetato de metilo	TR 2,58 (rápida) m/z 573/575
29	(α S) 4-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(2-metoxifenil)metil]-1-piperidinaacetato de metilo	TR 2,31 (rápida) m/z 549/551
30	(α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(2-fenilmetil)-1-piperidinaacetato de metilo	519/521
31	(\pm) (α S) 4-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(1S)-1-feniletil]-1-piperidinaacetato de metilo ¹ H RMN $\delta_{(CDCl_3)}$ 0,66 (1H, dd), 0,87 (1H, dd), 1,17 (3H, d), 1,25 - 1,36 (1H, m), 1,52 (4H, d), 1,66 - 1,77 (2H, m), 1,87 - 1,95 (2H, m), 2,00 (2H, d), 2,13 (1H, t), 2,26 (1H, td), 2,53 - 2,62 (2H, m), 2,68 (1H, d), 2,87 (1H, d), 3,17 - 3,26 (1H, m), 3,32 (1H, d), 3,73 (3H, s), 4,16 - 4,23 (1H, m), 6,72 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 7,13 - 7,21 (3H, m), 7,24 - 7,31 (3H, m)	519/521
33	(α S) 4-[[4-(3-Cloro-4-cianofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-1-piperidinaacetato de metilo ¹ H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$ 1,15 - 1,31 (2H, m), 1,53 - 1,66 (1H, m), 1,72 - 1,89 (4H, m), 2,00 - 2,10 (2H, m), 2,23 - 2,49 (6H, m), 2,75 - 2,85 (2H, m), 2,93 - 3,07 (4H, m), 3,40 - 3,45 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,55 - 4,63 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 7,14 - 7,21 (4H, m), 7,22 - 7,27 (2H, m), 7,69 (1H, d)	496/498
34	(α S) 4-[[4-(2-Cloro-4-cianofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-1-piperidinaacetato de metilo ¹ H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$ 1,75 - 1,90 (4H, m), 2,07 - 2,16 (2H, m), 2,18 - 2,29 (2H, m), 2,35 (1H, tm), 2,46 (1H, td), 2,91 - 3,12 (8H, m), 3,17 - 3,35 (3H, m), 3,48 (1H, dd), 3,56 (3H, s), 4,88 - 4,95 (1H, m), 7,14 - 7,20 (3H, m), 7,22 - 7,27 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,82 (1H, d)	496/498 TR 2,53 min Estándar
35	(α S) 4-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(fenilmetil)-1-piperidinaacetato de metilo ¹ H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$ 1,14 - 1,29 (2H, m), 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,72 - 1,85 (4H, m), 1,95 - 2,03 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,23 (2H, d), 2,26 - 2,38 (4H, m), 2,65 - 2,73 (2H, m), 2,92 - 3,06 (4H, m), 3,42 (1H, dd), 3,54 (3H, s), 4,35 - 4,42 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,06 - 7,11 (2H, m), 7,15 - 7,19 (3H, m), 7,22-7,27 (2H, m)	485/487

TABLA II

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	RMN de ¹ H
38	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaacético	491/493	δ _(CD₃OD/NaOD) 1,02 - 1,28 (2H, m), 1,38 - 1,52 (1H, m), 1,59 - 1,74 (4H, m), 1,81 - 1,97 (2H, m), 2,10 - 2,37 (6H, m), 2,54 - 2,66 (2H, m), 2,72 (1H, dd), 2,86 - 3,06 (3H, m), 3,07 - 3,17 (1H, m), 4,24 - 4,32 (1H, m), 6,78 (1H, dd), 6,97 - 7,20 (6H, m), 7,27 (1H, d)
39	Ácido (αR)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaacético	491/493	δ _(CD₃OD/NaOD) 1,06 - 1,28 (2H, m), 1,41 - 1,51 (1H, m), 1,60 - 1,74 (4H, m), 1,84 - 1,95 (2H, m), 2,11 - 2,36 (6H, m), 2,54 - 2,66 (2H, m), 2,68 - 2,76 (1H, m), 2,87 - 3,04 (3H, m), 3,08 - 3,16 (1H, m), 4,24 - 4,33 (1H, m), 6,78 (1H, dd), 6,98 - 7,19 (6H, m), 7,27 (1H, d)
40	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaacético	505/507	δ _(CD₃OD/NaOD) 1,18 - 1,31 (3H, m), 1,46 - 1,58 (1H, m), 1,70 - 1,84 (4H, m), 1,93 - 2,03 (2H, m), 2,20 (2H, d), 2,27 (3H, s), 2,29 - 2,39 (2H, m), 2,56 - 2,65 (2H, m), 2,87 (1H, dd), 2,97 - 3,15 (5H, m), 4,36 - 4,44 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,09 (1H, t), 7,18 (2H, t), 7,21 - 7,27 (3H, m)
41	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-metilfenil)metil]-1-piperidinaacético	505/507 p.f. 213°C	δ _(CD₃OD/NaOD) 1,18-1,37 (2H, m), 1,49 - 1,63 (1H, m), 1,71 - 1,81 (4H, m), 1,95 - 2,04 (2H, m), 2,25 - 2,27 (2H, d), 2,29 - 2,40 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,64 - 2,74 (2H, m), 2,89 - 3,04 (2H, m), 3,05 - 3,22 (3H, m), 4,38 - 4,42 (1H, m), 6,91 (1H, dd), 7,02 - 7,10 (4H, m), 7,21 - 7,24 (m, 1H), 7,40 (1H, d)

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	RMN de ¹ H
42	Ácido (αS)-α-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-3-piridinapropanoico	492/494	δ _(CD₃OD/NaOD) 1,16 - 1,28 (2H, m), 1,41 - 1,54 (2H, m), 1,60 - 1,73 (1H, m), 1,84 - 1,97 (4H, m), 2,06 - 2,15 (2H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 2,27 - 2,41 (2H, m), 2,57 - 2,66 (2H, m), 2,74 - 2,81 (1H, m), 2,82 - 2,90 (1H, m), 2,94 - 3,02 (2H, m), 3,03 - 3,12 (1H, m), 4,25 - 4,32 (1H, m), 6,79 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 7,19 - 7,23 (1H, m), 7,27 (1H, d), 7,64 - 7,68 (1H, m), 8,20 - 8,23 (1H, m), 8,34 - 8,35 (1H, m)
43	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-fluorofenil)metil]-1-piperidinaacético	509/511	δ _(CD₃OD) 1,19 - 1,35 (2H, m), 1,52 - 1,61 (1H, m), 1,73 - 1,82 (4H, m), 1,98 - 2,05 (2H, m), 2,21 - 2,27 (2H, m), 2,29 - 2,36 (4H, m), 2,65 - 2,74 (2H, m), 2,96 (1H, t), 3,04 - 3,12 (3H, m), 3,17 - 3,22 (1H, m), 4,36 - 4,42 (1H, m), 6,90 (1H, d), 6,99 (1H, t), 7,02 - 7,07 (2H, m), 7,15 - 7,21 (1H, m), 7,34 (1H, t), 7,39 (1H, d)
44	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-piperidinaacético	559/561	δ _(CD₃OD/NaOD) 1,18 - 1,39 (2H, m), 1,51 - 1,65 (1H, m), 1,71 - 1,85 (4H, m), 1,95 - 2,09 (2H, m), 2,24 (2H, d), 2,28 - 2,47 (4H, m), 2,66 - 2,77 (2H, m), 2,95 (1H, d), 2,99 - 3,14 (3H, m), 3,15 - 3,20 (1H, m), 4,34 - 4,45 (1H, m), 6,90 (1H, dd), 7,09 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,41 - 7,45 (2H, m), 7,51 - 7,59 (2H, m)
45	Ácido (αS) α-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-1H-indol-3-propanoico	530/532	δ _(CD₃OD/NaOD) 1,14 - 1,50 (2H, m), 1,52 - 1,70 (1H, m), 1,71 - 1,89 (4H, m), 1,95 - 2,09 (2H, m), 2,22 - 2,56 (6H, m), 2,67 - 2,81 (2H, m), 2,92 - 3,30 (5H, m), 4,35 - 4,46 (1H, m), 6,87 - 7,15 (5H, m), 7,26 - 7,31 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,62 - 7,66 (1H, m)

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	RMN de ¹ H
46	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-metilfenil)metil]-1-piperidinaacético	517/519 (M-H)	δ _(CD₃OD) 1,31 (2H, dd), 1,57 - 1,66 (1H, m), 1,77 - 1,90 (4H, m), 1,99 - 2,09 (2H, m), 2,28 (2H, d), 2,34 (3H, s), 2,35 - 2,47 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,66 - 2,76 (2H, m), 2,94 (1H, dd), 3,04 - 3,17 (3H, m), 3,21 (1H, dd), 4,42 - 4,50 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,03 - 7,12 (3H, m), 7,25 - 7,28 (1H, m), 7,31 (1H, dd)
47	Ácido (αR)-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaacético	505/507	δ _(CD₃OD + 1 gota NaOD) 1,16 - 1,40 (2H, m), 1,52 - 1,66 (1H, m), 1,73 - 1,88 (4H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,30 - 2,45 (8H, m), 2,63 - 2,74 (2H, m), 2,85 (1H, dd), 2,99 - 3,15 (3H, m), 3,23 (1H, dd), 4,38 - 4,48 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,09 - 7,31 (6H, m)
48	Ácido (αR)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-metilfenil)metil]-1-piperidinaacético	505/507	δ _(CD₃OD) 1,18 - 1,40 (2H, m), 1,51 - 1,66 (1H, m), 1,71 - 1,85 (4H, m), 1,95 - 2,07 (2H, m), 2,22 - 2,48 (9H, m), 2,67 - 2,78 (2H, m), 2,91 (1H, dd), 3,02 - 3,16 (3H, m), 3,22 (1H, dd), 4,34 - 4,45 (1H, m), 6,90 (1H, dd), 6,99 - 7,12 (4H, m), 7,22 - 7,28 (1H, m), 7,39 (1H, d)
49	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(3-fluorofenil)metil]-1-piperidinaacético	509/511 (M+H)	δ _(CD₃OD) 1,18 - 1,35 (2H, m), 1,51 - 1,61 (1H, m), 1,69 - 1,82 (4H, m), 1,95 - 2,04 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,27 - 2,35 (2H, m), 2,39 (2H, d), 2,65 - 2,74 (2H, m), 2,81 - 2,88 (1H, m), 2,97 - 3,11 (3H, m), 3,15 - 3,20 (1H, m), 4,33 - 4,42 (1H, m), 6,81 - 6,90 (2H, m), 7,00 (1H, d), 7,05 - 7,09 (2H, m), 7,21 (1H, q), 7,37 (1H, d)
50	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(4-fluorofenil)metil]-1-piperidinaacético	507/509 (M-H)	δ _(CD₃OD) 1,15 - 1,34 (2H, m), 1,50 - 1,61 (1H, m), 1,70 - 1,82 (4H, m), 1,95 - 2,04 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,26 - 2,40 (4H, m), 2,65 - 2,74 (2H, m), 2,83 (1H, dd), 3,04 (3H, t), 3,10 - 3,15 (1H, m), 4,34 - 4,42 (1H, m), 6,86 - 6,95 (3H, m), 7,07 (1H, d), 7,25 (2H, dd), 7,37 (1H, d)

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	RMN de ¹ H
51	Ácido (αS)-α-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-2-piridinapropanoico	490/492 (M-H)	δ _(CD3OD) 1,05 - 1,32 (2H, m), 1,49 - 1,60 (1H, m), 1,69 - 1,80 (4H, m), 1,95 - 2,03 (2H, m), 2,21 (2H, t), 2,26 - 2,40 (4H, m), 2,55 (1H, t), 2,64 - 2,73 (2H, m), 2,97 - 3,11 (3H, m), 3,17 (1H, t), 4,33 - 4,42 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 7,18 - 7,23 (1H, m), 7,37 (2H, d), 7,69 (1H, t), 8,40 (1H, d)
52	Ácido (αS)-α-[(3-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacético	514/516 (M-H)	δ _(CD3OD) 1,17 - 1,41 (2H, m), 1,53 - 1,67 (1H, m), 1,73- 1,88 (4H, m), 1,97 - 2,09 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,37 (4H, q), 2,67 - 2,79 (2H, m), 2,92 - 3,21 (5H, m), 4,35 - 4,47 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,11 (1H, s), 7,37 - 7,50 (2H, m), 7,55 (1H, d), 7,59 - 7,68 (2H, m)
53	Ácido (αS)-α-[(2-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacético	514/516 (M-H)	δ _(CD3OD) 1,40 - 1,59 (2H, m), 1,81 - 2,14 (7H, m), 2,55 (2H, d), 2,62 - 2,75 (2H, m), 2,96 (4H, t), 3,21 - 3,37 (1H, m), 3,43 - 3,71 (4H, m), 4,44 - 4,56 (1H, m), 6,90 - 6,96 (1H, m), 7,15 (1H, t), 7,39 - 7,46 (2H, m), 7,52 - 7,65 (2H, m), 7,71 (1H, d)
54	Ácido (αS)-α-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinil]-4-piridinapropanoico	492/494 (M+H)	δ _(DMSO) 0,93 - 1,05 (2H, m), 1,38 - 1,47 (1H, m), 1,50 - 1,69 (4H, m), 1,83 - 1,91 (2H, m), 2,07 (2H, d), 2,09 - 2,26 (4H, m), 2,54 - 2,66 (2H, m), 2,74 - 2,99 (5H, m), 4,35 - 4,44 (1H, m), 6,95 (1H, dd), 7,20 - 7,25 (3H, m), 7,47 (1H, d), 8,40 (2H, d)
55	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-metoxifenil)metil]-1-piperidinaacético	521/523 (M+H)	δ _(CD3OD) 1,16 - 1,36 (2H, m), 1,50 - 1,61 (1H, m), 1,69 - 1,81 (4H, m), 1,94 - 2,03 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,26 - 2,41 (4H, m), 2,65 - 2,74 (2H, m), 2,87 (1H, dd), 3,01 - 3,13 (3H, m), 3,26 (1H, dd), 3,80 (3H, s), 4,33 - 4,41 (1H, m), 6,77 (1H, t), 6,83 - 6,89 (2H, m), 7,07 (1H, d), 7,11 (1H, td), 7,20 (1H, d), 7,36 (1H, d)

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	RMN de ¹ H
56	Ácido (αS)-α-[(2-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacético	528/530 (M-H)	δ _(CD₃OD) 1,18 - 1,31 (2H, m), 1,49 - 1,62 (1H, m), 1,70 - 1,85 (4H, m), 1,95 - 2,04 (2H, m), 2,21 (2H, d), 2,29 (3H, s), 2,31 - 2,44 (4H, m), 2,60 - 2,71 (2H, m), 3,01 - 3,25 (5H, m), 4,36 - 4,46 (1H, m), 6,90 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,47 - 7,56 (2H, m), 7,62 (1H, d)
57	Ácido (αS)-α-[(3-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacético	528/530 (M-H)	δ _(CD₃OD) 1,15 - 1,33 (2H, m), 1,50 - 1,61 (1H, m), 1,71 - 1,85 (4H, m), 1,94 - 2,04 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,28 (3H, s), 2,31 - 2,39 (4H, m), 2,58 - 2,70 (2H, m), 2,89 - 3,15 (5H, m), 4,36 - 4,46 (1H, m), 6,90 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,42 (1H, t), 7,51 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,61 (1H, s)
58	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(R)-hidroxifenilmetil]-1-piperidinaacético	507/509 (M+H)	δ _(CD₃OD) 1,19 - 1,44 (2H, m), 1,55 - 1,67 (1H, m), 1,75 - 1,90 (4H, m), 1,99 - 2,08 (2H, m), 2,25 - 2,40 (5H, m), 2,75 (3H, t), 2,91 (1H, d), 3,10 - 3,19 (2H, m), 4,37 - 4,46 (1H, m), 4,84 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,30 (2H, t), 7,41 (1H, d), 7,49 (2H, d)
59	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(1S)-1-feniletil]-1-piperidinaacético	503/505 (M-H)	δ _(CD₃OD) 0,84 - 0,96 (1H, m), 1,15 - 1,44 (6H, m), 1,73 - 1,93 (5H, m), 1,96 - 2,11 (2H, m), 2,35 (2H, d), 2,43 - 2,55 (2H, m), 2,75 - 2,86 (3H, m), 2,89 - 3,12 (1H, m), 3,35 - 3,58 (1H, m), 3,68 (1H, d), 4,39 - 4,50 (1H, m), 6,91 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 7,22 - 7,30 (1H, m), 7,32 - 7,42 (5H, m)
60	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(4-metilfenil)metil]-1-piperidinaacético	(APCI) 503/505 [M-H] ⁺	δ _(CD₃OD) 1,14 - 1,34 (2H, m), 1,49 - 1,61 (1H, m), 1,69 - 1,82 (4H, m), 1,94 - 2,03 (2H, m), 2,19 - 2,34 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,37 (2H, q), 2,66 - 2,73 (2H, m), 2,76 (1H, dd), 2,96 - 3,09 (3H, m), 3,17 (1H, dd), 4,33 - 4,41 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,00 (2H, d), 7,08 (1H, d), 7,13 (2H, d), 7,36 (1H, d)

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	RMN de ¹ H
61	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(3-metilfenil)metil]-1-piperidinaacético	(APCI) 503/505 [M-H] ⁺	δ _(CD₃OD) 1,17 - 1,41 (2H, m), 1,51 - 1,65 (1H, m), 1,72 - 1,85 (4H, m), 1,96 - 2,07 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,29 (3H, s), 2,31 - 2,46 (4H, m), 2,67 - 2,77 (2H, m), 2,81 (1H, dd), 3,06 (3H, t), 3,21 (1H, dd), 4,34 - 4,46 (1H, m), 6,88 - 6,98 (2H, m), 7,04 - 7,13 (4H, m), 7,39 (1H, d)
62	Ácido (αS)-α-[[4-(4-cianofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacético	(APCI) 516/518 [M+H] ⁺	δ _(CD₃OD) 1,15 - 1,43 (2H, m), 1,50 - 1,66 (1H, m), 1,71 - 1,86 (4H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,24 (2H, d), 2,27 - 2,48 (4H, m), 2,66 - 2,80 (2H, m), 2,90 - 3,25 (5H, m), 4,33 - 4,45 (1H, m), 6,90 (1H, d), 7,10 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,47 (2H, d), 7,60 (2H, d)
63	Ácido (αS)-α-[[2-(4-clorofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacético	(APCI) 525/527/529 [M-H] ⁺	δ _(CD₃OD) 1,19 - 1,35 (2H, m), 1,49 - 1,61 (1H, m), 1,71 - 1,82 (4H, m), 1,94 - 2,05 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,33 (4H, q), 2,65 - 2,73 (2H, m), 2,97 - 3,27 (5H, m), 4,32 - 4,42 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 7,10 - 7,18 (2H, m), 7,27 - 7,31 (1H, m), 7,37 (2H, d)
64	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-piperidinaacético	(APCI) 559/561 [M+H] ⁺	δ _(CD₃OD) 1,19 - 1,45 (2H, m), 1,67 - 1,81 (3H, m), 1,86 - 1,98 (4H, m), 2,30 (2H, d), 2,34 - 2,46 (2H, m), 2,68 - 2,77 (2H, m), 2,84 (2H, q), 3,08 - 3,16 (1H, m), 3,31 - 3,54 (4H, m), 4,30 - 4,38 (1H, m), 6,80 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 7,27 - 7,34 (2H, m), 7,45 (2H, q), 7,57 (1H, d)
65	Ácido (αS)-4-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-metoxifenil)metil]-1-piperidinaacético	(APCI) 533/535 [M-H] ⁺	δ _(CD₃OD) 1,17 - 1,41 (2H, m), 1,50 - 1,66 (1H, m), 1,72 - 1,90 (4H, m), 1,93 - 2,06 (2H, m), 2,24 (2H, d), 2,31 - 2,42 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,64 - 2,77 (2H, m), 2,88 (1H, t), 3,00 - 3,15 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,40 - 4,51 (1H, m), 6,78 (1H, t), 6,86 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,12 (1H, t), 7,23 (2H, t)

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	RMN de ¹ H
66	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(2-feniletil)-1-piperidinaacético	503/505 (M-H)	δ _(CD₃OD/NaOD) 1,25 (2H, dd), 1,49-1,59 (1H, m), 1,70-1,80 (4H, m), 1,81-1,91 (1H, m), 1,94-2,03 (3H, m), 2,19-2,34 (6H, m), 2,51-2,61 (1H, m), 2,63-2,73 (3H, m), 2,90 (1H, dd), 2,94-3,04 (2H, m), 4,32-4,42 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 7,12 (1H, dt), 7,18-7,25 (4H, m), 7,36 (1H, d)
67	Ácido (αS)-4-[[4-[(4-fluorofenil)metil]-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaacético	MS 439 [M+H] ⁺ (ES+). Tiempo de retención: 1,35 Estándar	δ _(CD₃OD) 1,21 - 1,39 (4H, m), 1,49 - 1,57 (2H, m), 1,58 - 1,65 (2H, m), 1,73 - 1,81 (2H, m), 1,89 (2H, t), 2,20 (2H, d), 2,28 - 2,41 (2H, m), 2,54 (2H, d), 2,86 - 2,93 (3H, m), 3,03 - 3,12 (3H, m), 3,19 (1H, dd), 7,00 (2H, t), 7,12 - 7,20 (3H, m), 7,21 - 7,26 (2H, m), 7,27 - 7,31 (2H, m).
68	(αS)-4-[[4-(2-cloro-4-cianofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaácido acético	430/482 [M-H] APCI -	δ _(CD₃OD) 1,16 - 1,39 (2H, m), 1,50 - 1,66 (1H, m), 1,74 - 1,87 (4H, m), 1,99 - 2,10 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,30 - 2,46 (4H, m), 2,68 - 2,77 (2H, m), 2,85 (1H, dd), 3,00 - 3,15 (3H, m), 3,23 (1H, dd), 4,52 - 4,61 (1H, m), 7,05 (1H, dd), 7,10 - 7,17 (1H, m), 7,19 - 7,31 (5H, m), 7,71 (1H, d)
69	(αS)-4-[[4-(2-cloro-4-cianofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaácido acético	482/484 [M+H] ⁺ (ES+).	δ _(DMSO) 0,99 - 1,13 (2H, m), 1,41 - 1,52 (1H, m), 1,61 - 1,73 (3H, m), 1,87 - 1,97 (2H, m), 2,11 (2H, d), 2,21 - 2,30 (3H, m), 2,39 - 2,47 (2H, m), 2,54 - 2,61 (1H, m), 2,78 - 2,89 (2H, m), 2,92 - 3,03 (2H, m), 3,30 - 3,39 (2H, m), 4,64 - 4,73 (1H, m), 7,14 - 7,28 (5H, m), 7,38 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 8,01 (1H, d).
70	Ácido (αS)-4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaacético	471/473	δ _(CD₃OD) 1,16 - 1,35 (2H, m), 1,50 - 1,63 (1H, m), 1,72 - 1,84 (4H, m), 1,95 - 2,03 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,23 (2H, d), 2,30 - 2,42 (4H, m), 2,63 - 2,72 (2H, m), 2,83 (1H, dd), 2,98 - 3,11 (3H, m), 3,20 (1H, dd), 4,34 - 4,41 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,05 - 7,13 (3H, m), 7,20 (2H, t), 7,26 (2H, d)

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	RMN de ¹ H
72	Dihidrocloruro del ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaacético	491/493	δ _(CD₃OD/NaOD) 1,05 - 1,26 (2H, m), 1,41 - 1,54 (1H, m), 1,61 - 1,73 (4H, m), 1,85 - 1,94 (2H, m), 2,07 - 2,16 (2H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 2,26 - 2,35 (2H, m), 2,57 - 2,65 (2H, m), 2,72 (1H, dd), 2,87 - 2,94 (1H, m), 2,95 - 3,05 (2H, m), 3,10 - 3,16 (1H, m), 4,24 - 4,33 (1H, m), 6,76 - 6,81 (1H, m), 6,98 - 7,04 (2H, m), 7,10 (2H, t), 7,17 (2H, d), 7,27 (1H, dd)
73	Dihidrocloruro del ácido (αS)-4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-(fenilmetil)-1-piperidinaacético	505/507	δ _(CD₃OD) 1,56 - 1,69 (2H, m), 1,92 - 2,02 (1H, m), 2,05 - 2,25 (6H, m), 2,31 (3H, s), 3,07 - 3,15 (4H, m), 3,14 - 3,27 (2H, m), 3,39 (1H, dd), 3,44 - 3,52 (2H, m), 3,53 - 3,60 (2H, m), 3,60 - 3,68 (1H, m), 3,71 - 3,81 (1H, m), 4,12 - 4,21 (1H, m), 6,86 - 6,96 (1H, m), 7,17 - 7,29 (6H, m)
74	Dihidrocloruro del ácido (αS)-α-[[4-(4-clorofenil)metil]-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-1-piperidinaacético	(APCI) 525/531 [M+H] ⁺	δ _(CD₃OD) 1,55 - 1,71 (2H, m), 1,88 - 2,00 (1H, m), 2,03 - 2,33 (6H, m), 3,04 - 3,15 (4H, m), 3,16 - 3,30 (3H, m), 3,34 - 3,48 (3H, m), 3,52 - 3,59 (1H, m), 3,60 - 3,67 (1H, m), 3,70 - 3,78 (1H, m), 4,11 - 4,19 (1H, m), 6,83 - 6,94 (1H, m), 7,09 - 7,17 (1H, m), 7,24 (4H, q), 7,34 (1H, d)
75	Dihidrocloruro del ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(2-metilfenil)metil]-1-piperidinaacético	(APCI) 505/509 [M+H] ⁺	δ _(CD₃OD) 1,56 - 1,74 (2H, m), 1,88 - 1,99 (1H, m), 2,05 - 2,27 (6H, m), 2,30 (3H, s), 3,05 - 3,15 (4H, m), 3,15 - 3,33 (3H, m), 3,36 - 3,49 (3H, m), 3,54 - 3,69 (2H, m), 3,78 - 3,88 (1H, m), 4,04 - 4,13 (1H, m), 6,84 - 6,94 (1H, m), 7,00 - 7,18 (5H, m), 7,34 (1H, d)
76	Dihidrocloruro del ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]-α-[(4-metoxifenil)metil]-1-piperidinaacético	(APCI) 521/525 [M+H] ⁺	δ _(DMSO) 1,55 - 1,72 (2H, m), 1,93 - 2,33 (7H, m), 2,93 - 3,17 (6H, m), 3,31 - 3,52 (4H, m), 3,54 - 3,64 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,02 - 4,16 (1H, m), 4,79 - 4,86 (1H, m), 6,89 (2H, d), 7,06 (1H, t), 7,18 (2H, d), 7,32 - 7,40 (1H, m), 7,56 (1H, t)

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	RMN de ¹ H
77	Dihidrocloruro del ácido (αR)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(2-metilfenil)metil]-1-piperidinaacético	505/507	$\delta_{(CD_3OD)}$ 1,66 - 1,88 (2H, m), 1,97 - 2,43 (10H, m), 3,16 - 3,27 (6H, m), 3,37 - 3,49 (2H, m), 3,51 - 3,61 (3H, m), 3,66 - 3,79 (2H, m), 4,17 - 4,26 (1H, m), 6,95 - 7,06 (1H, m), 7,13 - 7,30 (5H, m), 7,43 - 7,50 (1H, m)
78	Dihidrocloruro del ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -(2-feniletil)-1-piperidinaacético	503/505 [M-H]	$\delta_{(CD_3OD)}$ 1,63-1,78 (2H, m), 1,97-2,09 (1H, m), 2,11-2,40 (8H, m), 2,69-2,79 (1H, m), 2,83-2,93 (1H, m), 3,13-3,22 (4H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 3,48-3,57 (3H, m), 3,64-3,77 (2H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 4,80 (1H, s), 7,00 (1H, dd), 7,19-7,34 (6H, m), 7,43 (1H, dd)
81	Ácido (αS)-4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]metil]- α -[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-piperidinaacético	495/497	δ (CD ₃ OD/NaOD) 1,23 - 1,37 (4H, m), 1,50 - 1,64 (2H, m), 1,70 - 1,84 (4H, m), 1,92 - 2,05 (2H, m), 2,15 - 2,26 (2H, m), 2,26 - 2,50 (3H, m), 2,63 - 2,82 (2H, m), 2,96 - 3,10 (2H, m), 3,20 - 3,27 (1H, m), 3,65 (3H, s), 4,34 - 4,41 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,88 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,46 (1H, s)

Ejemplo 84

Análisis farmacológico: análisis del flujo de calcio [Ca²⁺]

Eosinófilos humanos

- 5 Se aislaron eosinófilos de ser humano a partir de sangre periférica anticoagulada con EDTA como se ha descrito previamente (Hansel et al., J. Immunol. Methods, 1991, 145, 105-110). Las células se suspendieron de nuevo (5×10^6 mL⁻¹) y se cargaron con FLUO-3/AM 5 μ M + Pluronic F127 2,2 μ L/mL (Molecular Probes) en disolución con bajo contenido de potasio (LKS; NaCl 118 mM, MgSO₄ 0,8 mM, glucosa 5,5 mM, Na₂CO₃ 8,5 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, CaCl₂ 1,8 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4), durante una hora, a temperatura ambiente. Después de la carga, las
- 10 células se centrifugaron a 200 x g durante 5 min y se volvieron a suspender en LKS a razón de $2,5 \times 10^6$ ml⁻¹. Las células se transfirieron después a placas FLIPr de 96 pocillos (placas de poli-D-lisina de Becton Dickinson preincubadas con 5 μ M de fibronectina durante dos horas) a razón de 25 μ L/pocillo. La placa se centrifugó a 200 x g durante 5 min y las células se lavaron dos veces con LKS (200 μ L; temperatura ambiente).

- 15 Un compuesto de los ejemplos se pre-disolvió en DMSO y se añadió hasta una concentración final de 0,1% (v/v) en DMSO. Los ensayos se iniciaron mediante la adición de una concentración A₅₀ de eotaxina y se monitorizó el aumento transitorio en la fluorescencia fluo-3 (1_{Ex} = 490 nm y 1_{Em} = 520 nm) utilizando un FLIPR (Lector de Placas por Formación de Imágenes Fluorométricas, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.).

- 20 Se encontró que los compuestos de los ejemplos son antagonistas si el aumento de la fluorescencia inducida por la eotaxina (un agonista selectivo de CCR3) era inhibida de una manera dependiente de la concentración. La concentración de antagonista necesaria para inhibir la fluorescencia en un 50% puede usarse para determinar el IC₅₀ para el antagonista en el receptor CCR3.

Ejemplo 85

Quimiotaxis de eosinófilos de ser humano

Se aislaron eosinófilos de ser humano a partir de sangre periférica anticoagulada con EDTA como se ha descrito previamente (Hansel et al., J. Immunol. Methods, 1991, 145, 105-110). Las células se suspendieron de nuevo a razón de $10 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ en RPMI que contenía 200 UI/mL de penicilina, 200 $\mu\text{g/mL}$ de sulfato de estreptomicina y se suplementaron con HIFCS al 10%, a temperatura ambiente.

- 5 Se pre-incubaron eosinófilos (700 μL) durante 15 min a 37°C con 7 μL de vehículo o compuesto (concentración final requerida 100x en DMSO al 10%). La placa de quimiotaxis (ChemoTx, poro de 3 μm , Neuroprobe) se cargó añadiendo 28 μL de una concentración de eotaxina 0,1 a 100 nM (un agonista selectivo de CCR3 en este intervalo de concentraciones), que contenía una concentración de un compuesto de acuerdo con los ejemplos o disolvente en los pocillos inferiores de la placa de quimiotaxis. El filtro se colocó después sobre los pocillos y se añadieron 25 μL de suspensión de eosinófilos a la parte superior del filtro. La placa se incubó durante 1 h a 37°C en una incubadora humidificada con una atmósfera de 95% de aire/5% de CO_2 para permitir la quimiotaxis.

10 El medio, que contenía las células que no habían migrado, se aspiró cuidadosamente desde arriba del filtro y se desechó. El filtro se lavó una vez con una disolución salina tamponada con fosfatos (PBS) que contenía EDTA 5 mM para separar las células adherentes. Las células que habían migrado a través del filtro se peletizaron por centrifugación (300xg durante 5 min a temperatura ambiente) y el filtro se separó y el sobrenadante se transfirió a cada uno de los pocillos de una placa de 96 pocillos (Costar). Las células peletizadas se lisaron mediante la adición de 28 μL de PBS que contenía Triton al 0,5% x100, seguido por dos ciclos de congelación/descongelación. Después, el lisado de las células se añadió al sobrenadante. El número de eosinófilos que migraron se cuantificó según el método de Strath et al., J. Immunol. Methods, 1985, 83, 209, midiendo la actividad de la peroxidasa de los eosinófilos en el sobrenadante.

15 Se encontró que los compuestos de los ejemplos eran antagonistas de la quimiotaxis de eosinófilos de ser humano mediada por la eotaxina si la concentración de respuesta a la eotaxina se desplazaba a la derecha de la curva de control. Medir la concentración de eotaxina necesaria para dar quimiotaxis al 50% en presencia o ausencia de compuestos permite calcular la afinidad aparente de los compuestos al CCR3.

25 Ejemplo 86

Tráquea aislada de cobaya

(Véase por ejemplo, Harrison, R.W.S., Carswell, H. & Young, J.M. (1984) European J. Pharmacol., 106,405-409.)

30 Se sacrificaron cobayas Dunkin-Hartley machos albinos (250 g) mediante dislocación cervical y se retiró la tráquea completa. Después de aclarar el tejido conectivo adyacente, la tráquea se cortó en seis segmentos cada uno de una anchura de tres bandas de cartílago y a continuación se suspendieron en baños para órganos de 20 mL que contenían disolución de Krebs-Henseleit de la siguiente composición (mM): NaCl 117,6, NaH_2PO_4 0,9, NaHCO_3 25,0, MgSO_4 1,2, KCl 5,4, CaCl_2 2,6 y glucosa 11,1. El tampón se mantuvo a 37°C y se gasificó con CO_2 al 5% en oxígeno. A la disolución de Krebs se añadió indometacina (2,8 μM) para evitar el desarrollo del tono del músculo liso debido a la síntesis de productos de ciclooxigenasa. Los anillos de tráquea se suspendieron entre dos ganchos de wolframio paralelos, uno fijado a un transductor de la fuerza isométrica por haz de Ormed y el otro a un soporte estacionario en el baño de órganos. Los cambios en la fuerza isométrica se registraron en registradores de flujo en lecho plano Sekonic de 2 canales.

Protocolos experimentales

40 Al comienzo de cada experimento se aplicó una fuerza de 1 g a los tejidos, y ésta se restableció a lo largo de un periodo de equilibrio de 60 minutos hasta alcanzar un tono de reposo estacionario. Posteriormente, se construyó una curva de efecto acumulativo de la concentración de histamina ($E/[A]$) a incrementos de unidades de 0,5 \log_{10} , en cada tejido. Después, se lavaron los tejidos y, aproximadamente 30 minutos más tarde, se añadió el compuesto de ensayo o vehículo (DMSO al 20%). Tras un periodo de incubación de 60 minutos, se realizó una segunda curva $E/[A]$ para la histamina.

45 Las respuestas de contracción se registraron como un porcentaje del máximo de la primera curva.

Análisis de datos

Los datos experimentales de la curva $E/[A]$ se analizaron con el fin de estimar las potencias (valores $p[A_{50}]$) de histamina en ausencia y presencia del compuesto de ensayo. Los valores de afinidad (pA_2) de los compuestos de ensayo se calcularon posteriormente utilizando la siguiente ecuación:

$$50 \quad \log(r-1) = \log[B] + pA_2$$

donde $r = [A]_{50}$ en presencia de compuesto de ensayo/ $[A]_{50}$ en ausencia de antagonista y $[B]$ es la concentración de compuesto de ensayo. Se encontró que los compuestos de los ejemplos eran antagonistas de H1.

Ejemplo 87

ES 2 398 462 T3

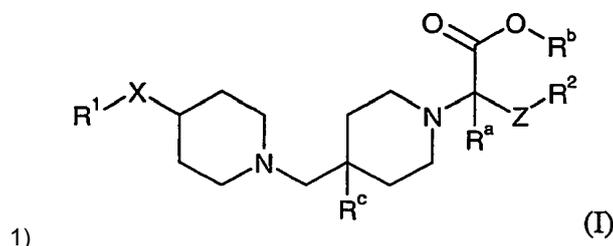
5 La actividad de enlace al receptor H1 de la histamina de los compuestos de la invención se confirmó mediante desplazamiento competitivo de [3H]-pirilamina 1nM (Amersham, Bucks, código de producto TRK 608, actividad específica 30 Ci/mmol) a 2 µg de membranas preparadas a partir de células CHO-K1 recombinantes que expresan el receptor H1 de ser humano (Euroscreen SA, Bruselas, Bélgica, código de producto ES-390-M) en tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,4 que contenía MgCl₂ 2 mM, sacarosa 250 mM y NaCl 100 mM) durante 1 hora a temperatura ambiente.

Los siguientes compuestos de la invención dieron una inhibición del enlace de [3H]-pirilamina:

Ejemplo	pKi de H1
37	7,5
38	7,5
39	7,0
40	7,0
41	7,7
45	7,0
42	7,3
43	7,3
44	6,8
50	7,5
53	8,0
56	7,9
57	7,7
58	6,9
59	7,2
66	7,2
71	6,8
72	7,2
73	7,2
74	7,5
78	6,9
80	6,6
81	6,4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

5 R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o alquilo de C_{1-4} o R^a forma parte de un anillo como se define más adelante;

R^c es hidrógeno o hidroxilo;

X es CH_2 , $C(O)$, O , S , $S(O)$, $S(O)_2$ o NR^3 ;

Z es $CHR^d(CH_2)_n$;

10 n es 0 ó 1;

R^d es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , hidroxilo o alcoxi de C_{1-4} ;

R^1 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , arilo o heterociclilo;

R^2 es arilo o heterociclilo;

15 en la que, a menos que se establezca de otra forma, los restos arilo y heterociclilo precedentes están opcionalmente sustituidos por: halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, $S(O)_pR^4$, $OC(O)NR^5R^6$, NR^7R^8 , $NR^9C(O)R^{10}$, $NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $C(O)NR^{18}R^{19}$, $C(O)R^{20}$, CO_2R^{21} , $NR^{22}CO_2R^{23}$, alquilo de C_{1-6} , CF_3 , C_{1-6} alcoxi-alquilo de (C_{1-6}), alcoxi de C_{1-6} , OCF_3 , alcoxi de C_{1-6} -alcoxi de (C_{1-6}), alquilo de C_{1-6} -tio, alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-10} (en sí mismo opcionalmente sustituido por alquilo de C_{1-4} u oxo), metilendioxo, difluorometilendioxo, fenilo, fenil-alquilo de (C_{1-4}), fenoxilo, feniltio, fenil-alcoxi de (C_{1-4}), heterociclilo, heterociclil-alquilo de (C_{1-4}), heterocicliloxo u heterociclil-alcoxi de (C_{1-4}); en los que cualquiera de los restos fenilo y heterociclilo inmediatamente precedentes están opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, nitro, $S(O)_q$ (alquilo de C_{1-4}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo de C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R^5 y R^6), ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo de C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R^5 y R^6), CO_2H , CO_2 (alquilo de C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo de C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo de C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo de C_{1-4}), CF_3 u OCF_3 ;

Z, R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al cual Z y R^3 están unidos forman un anillo;

p y q son, independientemente, 0, 1 ó 2;

30 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-6} (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo de C_{3-10}), CH_2 (alqueno de C_{2-6}), fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NH (alquilo de C_{1-4}), N (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R^5 y R^6), $S(O)_2$ (alquilo de C_{1-4}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo de C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R^5 y R^6), ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo de C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R^5 y R^6), CO_2H , CO_2 (alquilo de C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo de C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo de C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo de C_{1-4}), CF_3 u OCF_3) o heterociclilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NH (alquilo de C_{1-4}), N (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R^5 y R^6), $S(O)_2$ (alquilo de C_{1-4}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo de C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R^5 y R^6), ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo de C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R^5 y R^6), CO_2H , CO_2 (alquilo de C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo de C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo de C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo de C_{1-4}), CF_3 u OCF_3);

alternativamente NR^5R^6 , NR^7R^8 , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última opcionalmente sustituida por alquilo de C_{1-4} sobre el átomo de nitrógeno distal;

R^4 , R^{17} y R^{23} son, independientemente, alquilo de C_{1-6} (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo de C_{3-10}), CH_2 (alquenoilo de C_{2-6}), fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NH (alquilo de C_{1-4}), N (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió antes para R^5 y R^6), $\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió antes para R^5 y R^6), ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió antes para R^5 y R^6), CO_2H , CO_2 (alquilo de C_{1-4}), $\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{NHS}(\text{O})_2$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-4}), CF_3 u OCF_3) o heterociclilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NH (alquilo de C_{1-4}), N (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió antes para R^5 y R^6), $\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió antes para R^5 y R^6), ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describió antes para R^5 y R^6), CO_2H , CO_2 (alquilo de C_{1-4}), $\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{NHS}(\text{O})_2$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-4}), CF_3 u OCF_3); R^3 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o bencilo;

O un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato del mismo.

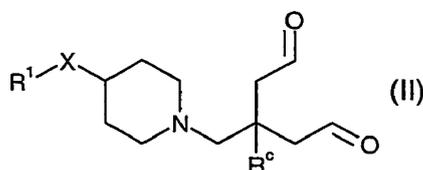
2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que X es O.
3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que los restos arilo y heterociclilo de R^1 y R^2 están, independientemente, opcionalmente sustituidos por:

halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, NR^7R^8 , $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, CO_2R^{21} , $\text{NR}^{22}\text{CO}_2\text{R}^{23}$, C_{1-6} alquilo de, CF_3 , C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alquilo de, C_{1-6} alcoxi u OCF_3 ; p es 0, 1 ó 2; R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-6} (opcionalmente sustituido por halógeno) o fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NH (alquilo de C_{1-4}), N (alquilo de C_{1-4})₂, $\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})₂, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})₂, CO_2H , CO_2 (alquilo de C_{1-4}), $\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{NHS}(\text{O})_2$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-4}), CF_3 u OCF_3); y R^4 , R^{17} y R^{23} son, independientemente, alquilo de C_{1-6} (opcionalmente sustituido por halógeno) o fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NH (alquilo de C_{1-4}), N (alquilo de C_{1-4})₂, $\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})₂, ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})₂, CO_2H , CO_2 (alquilo de C_{1-4}), $\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{NHS}(\text{O})_2$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-4}), CF_3 u OCF_3).

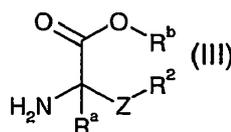
4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .
5. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en la que R^a es hidrógeno.
6. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, en la que R^b es hidrógeno o metilo.
7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en el que R^c es hidrógeno.
8. Un compuesto de fórmula (I) según cualquier reivindicación precedente, en el que R^d es hidrógeno, hidroxilo o alquilo de C_{1-4} .
9. Un compuesto de fórmula (I) según cualquier reivindicación precedente, en el que Z es CH_2 , CH_2CH_2 , CHCH_3 o CHOH .
10. Un compuesto de fórmula (I) según cualquier reivindicación precedente, en el que R^2 es fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, NR^7R^8 , alquilo de C_{1-6} (opcionalmente sustituido con halógeno), alcoxi de C_{1-6} (opcionalmente sustituido con halógeno), $\text{S}(\text{O})_p$ (alquilo de C_{1-6}), $\text{S}(\text{O})_p\text{CF}_3$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; p y R son, independientemente, 0, 1 ó 2; y R^7 , R^8 , R^{14} y R^{15} son, independientemente, hidrógeno, alquilo de C_{1-6} (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo de C_{3-10}), CH_2 (alquenoilo de C_{2-5}), fenilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NH (alquilo de C_{1-4}), N (alquilo de C_{1-4})₂, $\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{S}(\text{O})_2\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R^7 y R^8), ciano, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{N}$ (alquilo de C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R^7 y R^8), CO_2H , CO_2 (alquilo de C_{1-4}), $\text{NHC}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{NHS}(\text{O})_2$ (alquilo de C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-4}), CF_3 u OCF_3) o heterociclilo (en sí mismo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NH (alquilo de C_{1-4}), N (alquilo de C_{1-4})₂,

S(O)₂(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo de C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁷ y R⁸), ciano, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), C(O)N(alquilo de C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo pueden unirse para formar un anillo como se describe más adelante para R⁷ y R⁸), CO₂H, CO₂(alquilo de C₁₋₄), NH₂C(O)(alquilo de C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo de C₁₋₄), C(O)(alquilo de C₁₋₄), CF₃ u OCF₃; o alternativamente NR⁷R⁸ o NR¹⁴R¹⁵ pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina o piperazina, la última opcionalmente sustituida por alquilo de C₁₋₄ sobre el átomo de nitrógeno distal.

- 5
11. Un compuesto de fórmula (I) según cualquier reivindicación precedente, en el que R² es fenilo o heterociclilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄ o alcoxi de C₁₋₄.
- 10
12. Un compuesto de fórmula (I) según cualquier reivindicación precedente, en el que heterociclilo es indolilo, imidazolilo, tienilo o piridinilo.
13. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende:
- a. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

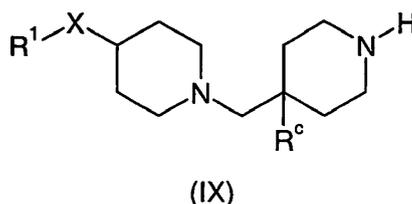


con un compuesto de fórmula (III):

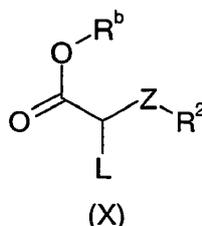


en presencia de NaBH(OAc)₃ o NaBH₃(CN) en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada;

- 20
- b. Cuando R^b no es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en la que R^b no es hidrógeno, en presencia de NaBH(OAc)₃ en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada;
- c. Cuando R^a representa H, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



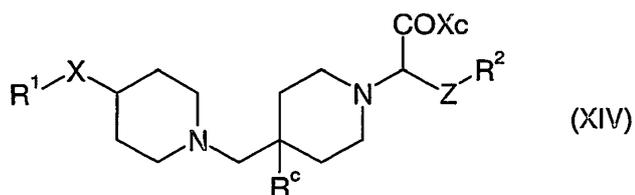
con un compuesto de fórmula (X):



25

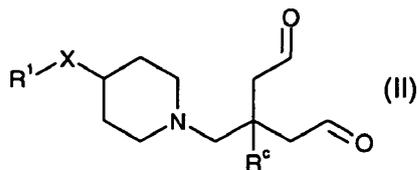
en la que L es un grupo saliente adecuado, en un disolvente adecuado, a una temperatura en el intervalo de 0°C a 30°C, en presencia de una base; o

- d. Cuando R^a representa H, hidrolizar un compuesto de fórmula (XIV):



en la que Xc es un compuesto auxiliar quiral, en un disolvente adecuado, a una temperatura entre 10°C y reflujo del disolvente.

- 5
14. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo según la reivindicación 1, y un compuesto auxiliar, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.
15. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo según la reivindicación 1, para uso en terapia.
- 10
16. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.
17. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento del asma o la rinitis en un mamífero que padece, o tiene el riesgo de padecer, dicha enfermedad.
18. Un compuesto de fórmula (II):



- 15
- en la que:
- X, R¹ y Rᶜ son como se definieron en la reivindicación 1.
19. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 18, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con tetra-acetato de plomo en presencia de carbonato de sodio y usando diclorometano como disolvente.
- 20

