

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 454**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01) A61P 15/06	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01) A61P 15/08	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01) A61P 17/04	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
A61P 7/04	(2006.01) A61P 17/10	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01) A61P 21/00	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01) A61P 21/04	(2006.01)
A61P 15/00	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2010 E 10750777 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2407466**

54 Título: **Compuesto de piperazina que puede inhibir la prostaglandina D sintasa**

30 Prioridad:

09.03.2009 JP 2009055721

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

22.03.2016

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27 Kandnishiki-cho, Chiyoda-ku
Tokyo 1018444, JP**

72 Inventor/es:

**URADE, YOSHIHIRO;
KITADE, MAKOTO;
SHIGENO, KAZUHIKO;
YAMANE, KEIKO y
TANAKA, KATSUNAO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 564 454 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).

DESCRIPCIÓN

Compuesto de piperazina que puede inhibir la prostaglandina D sintasa.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de piperazina o una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de piperazina o sal del mismo como principio activo, y en particular a un agente para prevenir y/o tratar enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, y enfermedad miodegenerativa debido a su acción inhibitoria de prostaglandina D sintasa hematopoyética.

Antecedentes de la técnica

La prostaglandina D₂ (PGD₂) es el mediador inflamatorio producido y liberado en las cantidades más grandes por mastocitos activados por la unión de antígenos con inmunoglobulina E (NPL 1), y se considera que desempeña un papel importante en la elucidación de reacciones alérgicas. PGD₂ se detecta a concentración elevada en un fluido broncoalveolar de asmáticos (NPL 2), y se dio a conocer que la broncoconstricción fue inducida por inhalación de prostaglandina D₂ en pacientes asmáticos pero no en sujetos sanos (NPL 3).

Por otro lado, las sintasas que generan PGD₂ se denominan prostaglandina D sintasas. Se sabe que existen dos tipos diferentes, prostaglandina D hematopoyética y prostaglandina D sintasa de tipo lipocalina. PGD₂ participa en el comienzo y exacerbación de diversas enfermedades, incluyendo alergias, y en los mecanismos reguladores del cuerpo; por lo tanto, se considera que las preparaciones farmacéuticas que pueden mejorar la producción en exceso son muy eficaces en el tratamiento de diversas enfermedades.

Las prostaglandinas D sintasas hematopoyéticas humanas (H-PGDS) están distribuidas principalmente por toda la placenta, el pulmón, el hígado del feto, ganglios linfáticos, cerebro, corazón, timo, médula ósea, y bazo. Además, a nivel celular, se informa que se expresan en microglías en el cerebro, megacariocitos, y células de Langerhans en la piel; células de Kupffer en el hígado; macrófagos; y muchas células que presentan antígenos, tales como células dendríticas, mastocitos, y células Th₂.

Además, a partir del hecho de que H-PGDS se expresan principalmente en mastocitos o células inflamatorias en la mucosa nasal en rinitis alérgica, o en pólipos nasales en sinusitis crónica, se piensa que PGD₂ producida por H-PGDS desempeña un papel importante en el comienzo y exacerbación de enfermedades alérgicas, tales como asma, rinosinusitis, dermatitis, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (NPL4). Además, la expresión de H-PGDS está confirmada en la parte necrosada del músculo esquelético, en el que generalmente no se produce la expresión de H-PGDS (NPL5). Por esta razón, se sugiere que PGD₂ producida por una prostaglandina D sintasa hematopoyética participa en enfermedades acompañadas por daño tisular, tales como distrofia muscular, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, y enfermedad arterial obstructiva crónica (NPL6).

Por lo tanto, se espera que un inhibidor de H-PGDS encuentra aplicación como preparación farmacéutica que sea útil como agente para prevenir y/o tratar enfermedades tales como enfermedad alérgica y enfermedad inflamatoria en las que participa PGD₂ producida por una prostaglandina D sintasa hematopoyética o metabolito de la misma, y necrosis muscular y lesión cerebral traumática.

Hay algunos informes sobre un inhibidor de H-PGDS (por ejemplo, PTL 1 y 2), y la Bibliografía de Patente 3 describe un inhibidor de H-PGDS que tiene una estructura similar a la del compuesto de la presente invención. Además, los compuestos de piperazina se han estudiado ampliamente como agentes farmacológicos útiles además de como inhibidores de H-PGDS.

La bibliografía de patente 4 describe, como inhibidor de la señalización hedgehog, un compuesto de piperazina que tiene una estructura de furil carbonil piperazina. La Bibliografía de patente 5 describe un amplio intervalo de compuestos de piperazina como compuestos que interaccionan con los canales de potasio.

La bibliografía de patente 6 describe un compuesto de urea que tiene un anillo de piperazina como compuesto útil para tratar una enfermedad en la que participa amida de ácido graso hidrolasa.

Listado de citas

Bibliografía de patente

PTL 1: WO2007--007778

PTL 2: WO2007-041634

PTL 3: WO2008-122787

PTL 4: WO2007-054623

5 PTL 5: WO99/007672

PTL 6: WO2008-023720

10 Bibliografía no de patente

NPL 1: J. Immunol., 129, 1627-1631 (1982)

NPL 2: N. Eng. J. Med., 315, 800-804 (1986)

15 NPL 3: N. Eng. J. Med., 311, 209-213 (1984)

NPL 4: Arch. Otolaryngol Head Neck Surg., 133, 693-700 (2007)

20 NPL 5: Acta Neuropathol., 104, 377-384 (2002)

NPL 6: Am J Pathol., 174(5), 1735-1744 (2009)

Sumario de la invención

25 Problema técnico

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que exhibe, a una dosis baja, un efecto inhibitor elevadado sobre prostaglandina D sintasas, y en particular sobre H-PGDS.

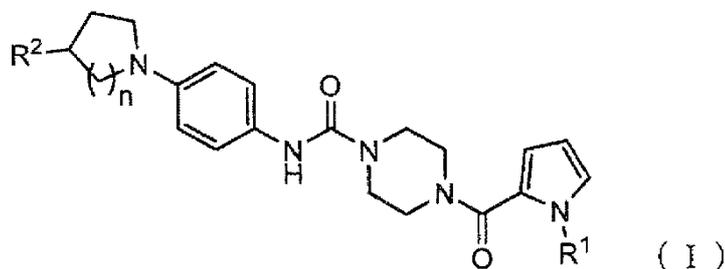
30 Otro objetivo secundario de la presente invención es proporcionar un medicamento con pocos efectos secundarios y elevada seguridad, siendo el medicamento eficaz, debido a su acción inhibitora de H-PGDS, en la prevención y/o tratamiento de enfermedades mediadas por PGD₂, que es generada por una sintasa o metabolito de la misma.

35 Solución al problema

Los presentes inventores realizaron una investigación exhaustiva sobre compuestos que tienen acción inhibitora de H-PGDS, y encontraron que un nuevo compuesto de piperazina representado por la Fórmula I tiene una acción inhibitora extremadamente excelente sobre H-PGDS. Los inventores realizaron una investigación adicional y han logrado la presente invención.

40 La presente invención proporciona un compuesto de piperazina, una composición farmacéutica, un inhibidor de prostaglandina D sintasa, y un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad en la que participa prostaglandina D₂ o un metabolito de la misma como se describe a continuación.

45 1. Un compuesto de piperazina representado por la Fórmula (I).



Efectos ventajosos de la invención

50 La presente invención proporciona un nuevo compuesto de piperazina representado por la Fórmula (I) anterior o una sal del mismo, que es útil como un inhibidor de prostaglandina D sintasa, y en particular un inhibidor de H-PGDS.

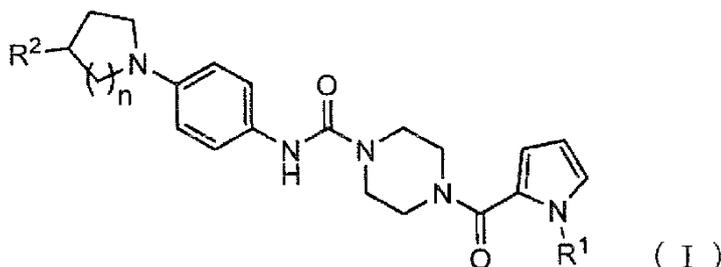
55 El compuesto de piperazina o una sal del mismo según la presente invención tiene excelente actividad inhibitora de H-PGDS *in vitro*. Además, puesto que los cobayas con rinitis inducida por antígeno muestran acción inhibitora de la producción de H-PGDS en un líquido de lavado de la cavidad nasal y acción inhibitora de la infiltración eosinófila, se revela que el compuesto de piperazina o una sal del mismo tiene una excelente acción mejoradora de la congestión

nasal y excelente acción inhibitora de la inflamación eosinófila. Además, en un ensayo de fuerza de agarre de las extremidades delanteras usando ratones mdx, se mejora notablemente la pérdida de fuerza muscular, lo que indica que el compuesto de piperazina o una sal del mismo de la presente invención es útil para tratar enfermedad miodegenerativa, tal como distrofia muscular.

De este modo, en base a su excelente actividad inhibitora de H-PGDS, el compuesto de piperazina o una sal del mismo según la presente invención es útil como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad en la que participa PGD2 o un metabolito de la misma, tal como una enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, y enfermedad miodegenerativa, y se espera que tenga otros efectos útiles.

Descripción de las formas de realización

Un compuesto de piperazina representado por la Fórmula (I)



en la que

R¹ es alquilo de C₁₋₆;

R² es hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, o

R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico saturado;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes; y

n es 1 o 2;

o una sal del mismo.

El compuesto de piperazina de la presente invención, que está representado por la Fórmula (I), es un compuesto que tiene (N-alquilpirrol-2-il)carbonilo y fenilaminocarbonilo, y es un nuevo compuesto no descrito específicamente en la bibliografía mencionada anteriormente.

Por ejemplo, la bibliografía de patente 3 (documento WO2008/122787) describe un amplio intervalo de compuestos de piperazina que inhiben H-PGDS; sin embargo, no dice absolutamente nada sobre un compuesto de piperazina que tiene (N-alquilpirrol-2-il)carbonilo, que está contenido en el compuesto de la presente invención. Además, como se muestra en los ejemplos de ensayo descritos a continuación, los compuestos demostrados en los ejemplos (ejemplos de referencia 13 a 18) de la bibliografía de patente 3 no exhiben acción inhibitora de la producción de PGD2 en un líquido de lavado de la cavidad nasal en cobayas con rinitis inducida por antígeno.

La bibliografía de patente 4 (documento WO2007/054623) describe, como inhibidor de la señalización de hedgehog, un compuesto de piperazina que tiene una estructura de furil carbonil piperazina; sin embargo, la bibliografía de patente 4 es distinta de la presente invención por cuanto (N-alquilpirrol-2-il)carbonilo usado en el compuesto de la presente invención está limitado a furil carbonilo. Además, la bibliografía de patente 4 no dice absolutamente nada sobre la acción inhibitora de H-PGDS.

La bibliografía de patente 5 (documento WO99/007672) describe un compuesto de furil carbonil piperazina, un compuesto de benzoilpiperazina, etc., como compuesto que interacciona con un canal de potasio. Sin embargo, la bibliografía de patente 5 no describe un compuesto que tenga (N-alquilpirrol-2-il)carbonilo como en el presente compuesto, y no dice absolutamente nada sobre la acción inhibitora de H-PGDS.

La bibliografía de patente 6 (documento WO2008/023720) describe, como compuesto útil para tratar una

enfermedad asociada con amida de ácido graso hidrolasa, un compuesto de urea que tiene un anillo de piperidina. Sin embargo, la bibliografía de patente 6 no describe un compuesto que tiene (N-alquilpirrol-2-il)carbonilo como en el presente compuesto, y no dice absolutamente nada sobre la acción inhibitoria de H-PGDS.

- 5 Como se muestra en los ejemplos de ensayo a continuación, un compuesto de piperazina que no tiene (N-alquilpirrol-2-il)carbonilo casi no muestra acción inhibitoria de H-PGDS.

10 Ejemplos de "sustituyentes" en la presente memoria descriptiva incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi, aralquilo, alquiltio, cicloalquil-alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, cicloalquil-alquilamino, acilo, aciloxi, oxo, carboxi, alcoxycarbonilo, aralquilo, alquiltio, carbamoilo, grupos heterocíclicos saturados o insaturados, hidrocarburo aromático, grupo heterocíclico saturado, etc. Cuando tal sustituyente está presente, el número del mismo es típicamente 1 a 3.

- 15 En los sustituyentes, ejemplos de halógeno incluyen cloro, bromo, flúor y yodo.

20 En los sustituyentes, alquilo o halogenoalquilo es preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆ lineal o ramificado, o un grupo en el que uno a todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos por un halógeno descrito antes. Los ejemplos de los mismos incluyen los grupos alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, y hexilo, y los grupos halogenoalquilo tales como trifluorometilo.

En los sustituyentes, cicloalquilo es preferentemente un grupo cicloalquilo de C₃₋₇, y los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

- 25 En los sustituyentes, cicloalquil-alquilo es preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo de C₃₋₇, y los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo.

30 En los sustituyentes, aralquilo es preferentemente un grupo alquilo de C₁₋₆ lineal o ramificado sustituido con un grupo de hidrocarburo de C₆₋₁₄ aromático, y los ejemplos de los mismos incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, y naftiletilo.

35 En los sustituyentes, alqueno es preferentemente un grupo alqueno de C₂₋₆ que contiene un doble enlace carbono-carbono, y los ejemplos de los mismos incluyen vinilo, alilo, metilvinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo.

En los sustituyentes, alquino es preferentemente un grupo alquino de C₂₋₆ que contiene un triple enlace carbono-carbono, y los ejemplos de los mismos incluyen etinilo y propargilo.

40 En los sustituyentes, alcoxi o halogenoalcoxi es preferentemente un grupo alcoxi de C₁₋₆ lineal o ramificado o el grupo alcoxi sustituido con un halógeno descrito anteriormente, y los ejemplos de los mismos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, 2-metilbutoxi, neopentiloxi, pentan-2-iloxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, perfluoroetoxi, 3-fluoro-2-(fluorometil)-propoxi, 1,3-difluoropropan-2-iloxi, y 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propoxi.

45 En los sustituyentes, cicloalcoxi es preferentemente un grupo cicloalcoxi de C₃₋₇, y los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y cicloheptiloxi.

50 En los sustituyentes, cicloalquil-alcoxi es preferentemente un grupo alcoxi de C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo de C₃₋₇, y los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropilmetoxi, ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, y ciclohexilmetoxi.

55 En los sustituyentes, alquiltio es preferentemente un grupo alquil C₁₋₆-tio lineal o ramificado, y los ejemplos de los mismos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, y hexiltio.

60 En los sustituyentes, cicloalquil-alquiltio es preferentemente un grupo alquil C₁₋₆-tio sustituido con cicloalquilo de C₃₋₇, y los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropilmetiltio, ciclopropiletiltio, ciclobutilmetiltio, ciclopentilmetiltio, y ciclohexilmetiltio.

En los sustituyentes, aralquilo es preferentemente un grupo oxi que tiene el grupo aralquilo mencionado anteriormente, y los ejemplos de los mismos incluyen benciloxi, fenetilo, fenilpropilo, naftilmetilo, y naftiletilo.

65 En los sustituyentes, mono- o di-alquilamino es un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo de C₁₋₆ lineal o ramificado, y los ejemplos de los mismos incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, y metiletilamino.

- 5 En los sustituyentes, cicloalquil-alquilamino es un grupo alquilamino sustituido con el grupo cicloalquilo mencionado anteriormente, y los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropilmetilamino, ciclobutilmetilamino, y ciclopentilmetilamino.
- 10 En los sustituyentes, acilo es un grupo acilo de C₁₋₆ lineal o ramificado o un grupo benzoílo, y los ejemplos de los mismos incluyen formilo, acetilo, propionilo, n-butililo, isobutililo, valerilo, isovalerilo, y pivaloilo.
- 15 En los sustituyentes, aciloxi es un grupo aciloxi de C₁₋₆ lineal o ramificado o un grupo benzoiloxi, y los ejemplos de los mismos incluyen formiloxi, acetoxi, propioniloxi, n-butililoxi, isobutililoxi, valeriloxi, isovaleriloxi, y pivaloiloxi.
- 20 En los sustituyentes, alcocarbonilo es un grupo carbonilo sustituido con el grupo alcoxi mencionado anteriormente, y los ejemplos de los mismos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 1-metilpropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 2-metil-butoxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, y pentan-2-iloxicarbonilo.
- 25 En los sustituyentes, aralquilocarbonilo es preferentemente un grupo carbonilo sustituido con el grupo aralquilo mencionado anteriormente, y los ejemplos de los mismos incluyen benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, fenilpropiloxicarbonilo, naftilmetiloxicarbonilo, y naftiletiloxicarbonilo.
- 30 En los sustituyentes, ejemplos de carbamoílo incluyen -CONH₂, (mono- o di-alquil)carbamoílo, (mono- o di-aril)carbamoílo, (N-alquil-N-aril)carbamoílo, pirrolidinocarbamoílo, piperidinocarbamoílo, piperazinocarbamoílo, y morfolinocarbamoílo.
- 35 En los sustituyentes, grupos heterocíclicos saturados o insaturados son preferentemente grupos heterocíclicos saturados o insaturados monocíclicos o bicíclicos que pueden tener uno cualquiera de oxígeno, nitrógeno o azufre, preferentemente en una cantidad de 1 a 4. Los ejemplos de los mismos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, y quinoxalilo.
- 40 En los sustituyentes, hidrocarburo aromático es preferentemente un grupo hidrocarburo de C₆₋₁₄ aromático, y los ejemplos de los mismos incluyen fenilo y naftilo.
- 45 En los sustituyentes, el grupo heterocicloxi saturado es un grupo heterocíclico saturado monocíclico que tiene uno cualquiera de oxígeno, nitrógeno y azufre en una cantidad de uno a dos, y los ejemplos de los mismos incluyen grupos oxi que tienen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, u homopiperazinilo, tales como tetrahidrofuraniloxi y tetrahidropiraniloxi.
- 50 “alquilo de C₁₋₆” representado por R¹ en la Fórmula (I) es un grupo alquilo de C₁₋₆ lineal o ramificado, y los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, y n-hexilo. De estos, se prefieren metilo y etilo, y es más preferible metilo.
- 55 Ejemplos del “alquilo de C₁₋₆” del “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R² en la Fórmula (I) incluyen alquilo de C₁₋₆ representado por R¹ en la Fórmula (I). De estos, se prefiere alquilo de C₁₋₃, y es más preferible alquilo de C₁₋₃ lineal tales como metilo, etilo, y n-propilo.
- 60 Ejemplos de los “sustituyentes” del “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R² incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. Son preferibles hidroxilo, y los grupos heterocíclicos saturados o insaturados; son más preferibles morfolino, pirazolilo, y triazolilo; y son particularmente preferibles morfolino, 1,2,3-triazolilo, y 1,2,4-triazolilo. Los grupos heterocíclicos insaturados pueden tener sustituyentes. Un sustituyente preferible es metilo, y el número de sustituyentes es 1 o 2. Los ejemplos preferibles de “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R² incluyen morfolino, 1,2,3-triazolilo, y 3,5-dimetil-1,2,4-triazolilo.
- 65 Ejemplos del “alquilo de C₁₋₆” del “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R³ y R⁴ en la Fórmula (I) incluyen alquilo de C₁₋₆ representado por R¹ en la Fórmula (I). De estos, es preferible alquilo de C₁₋₃.
- Ejemplos de “sustituyentes” del “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R³ y R⁴ incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. De estos, son preferibles los grupos heterocíclicos saturados o insaturados.
- Ejemplos de “grupos heterocíclicos saturados” que se pueden formar por R³ y R⁴ en la Fórmula (I) junto con un átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolino, y se

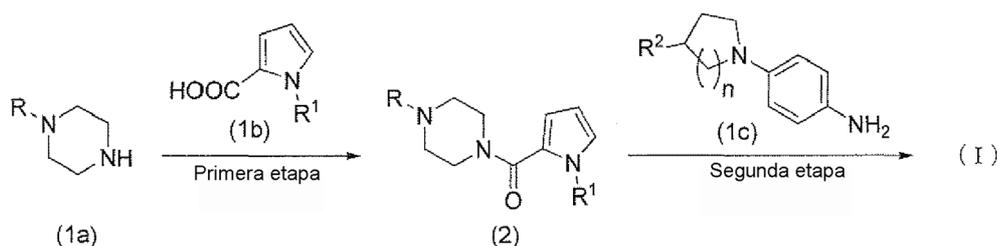
prefiere morfolino.

Los ejemplos preferidos del "alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes" representado por R⁵ en la Fórmula (I) incluyen metilo, etilo, terc-butilo, y bencilo.

En la Fórmula (I), n representa 1 o 2, y preferentemente 2.

El compuesto de piperazina de la presente invención se puede producir según los siguientes Esquemas de reacción 1 a 5.

Esquema de reacción 1



En el esquema de reacción 1 anterior, R¹ y R² son iguales que anteriormente, R representa un grupo protector de grupo amino o hidrógeno, y n representa 1 o 2.

El método de la presente invención comprende una primera etapa en la que un compuesto de piperazina mostrado en la Fórmula (1a) o una sal del mismo se condensa con un compuesto de ácido pirrolicarboxílico mostrado en la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo, mediante un método normal, para formar un compuesto de amida mostrado en la Fórmula (2), y una segunda etapa en la que un compuesto de amina obtenido desprotegiendo un grupo protector de grupo amino o una sal del mismo se condensa con un compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) o una especie activa del mismo, mediante un método normal, para formar un compuesto mostrado en la Fórmula (I).

Primera etapa

En la primera etapa, el compuesto de piperazina mostrado en la Fórmula (1a) o una sal del mismo se condensa con el compuesto de ácido pirrolicarboxílico mostrado en la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo mediante un método normal, formando de ese modo el compuesto de amida mostrado en la Fórmula (2).

Los ejemplos de la especie activa del compuesto (1b) incluye ésteres activos, por ejemplo ésteres normales tales como ésteres metílicos; haluros de ácido tales como cloruros de ácido; y N-hidroxibenzotriazol; y anhídridos de ácido simétricos; y anhídridos de ácido mixtos con ácido alquilcarbónicos.

Cuando el compuesto (1b) se hace reaccionar con un ácido libre, o cuando un éster activo o un haluro de ácido se hace reaccionar sin ser aislado, se puede usar un agente de condensación tal como hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino.

Cuando se usan 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 2 moles del compuesto de ácido carboxílico mostrado en la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo con respecto a 1 mol del compuesto de piperazina mostrado en la Fórmula (1a) o una sal del mismo, la cantidad de la condensación es 0,5 a 20 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto de piperazina mostrado en la Fórmula (1a) o una sal del mismo.

Aunque depende de la especie activa o agente de condensación usado, la reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente que es inactivo para la reacción a -20 hasta 150°C, y preferentemente a 0 hasta 100°C. Los ejemplos de tal disolvente incluyen un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno; un éter tal como tetrahidrofurano; un éster tal como acetato de etilo; un alcohol tal como metanol y etanol; agua; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; y piridina.

La reacción puede transcurrir suavemente si se lleva a cabo en presencia de alrededor de 0,5 a 20 moles, y preferentemente 0,8 a 5 moles de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, N,N-dietilanilina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, y piridina, con respecto a 1 mol del compuesto de piperazina mostrado en la Fórmula (1a) o una sal del mismo.

Segunda etapa

En la segunda etapa, el grupo protector R del grupo amino en el compuesto de amida mostrado en la Fórmula (2) se desprotege mediante un método conocido habitual, y el resultado y el compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) o una especie activa del mismo se condensan mediante un método normal para formar el compuesto mostrado en la Fórmula (I).

La desprotección se puede llevar a cabo en condiciones ácidas cuando el grupo protector R es formilo o terc-butoxicarbonilo, y la desprotección se puede realizar mediante un método de reducción catalítica cuando el grupo protector R es bencilo o benciloxicarbonilo.

En la condensación, resulta preferido utilizar una especie activa que tenga un grupo de eliminación que se prepara haciendo reaccionar el compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) con trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloroformiato de fenilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo, cloroformiato de etilo, o similar, en un disolvente que es inactivo para la reacción, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, o N,N-dimetilacetamida, a -20 hasta 150°C, y preferentemente 0 hasta 100°C, en presencia o ausencia de una base orgánica tal como trietilamina o piridina.

La especie activa de Fórmula (1c) puede tener un grupo de eliminación. La especie activa se puede usar para la reacción tras el aislamiento, o se puede preparar en un sistema de reacción y se puede usar sin aislamiento. Los ejemplos del grupo de eliminación incluyen cloro, imidazolilo, fenoxi, 4-nitrofenoxi, y etoxi.

Los ejemplos de las sales del compuesto de amina mostrado en la Fórmula (2) incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido carbónico y ácido metanosulfónico.

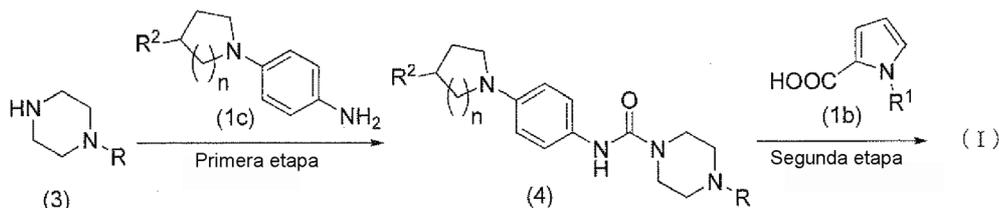
Cuando se usan 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 2 moles del compuesto de amina mostrado en la Fórmula (3) o una sal del mismo con respecto a 1 mol del compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) o una especie activa del mismo, la cantidad de la condensación es 0,5 a 20 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) o una sal del mismo.

Aunque depende de la especie activa o agente de condensación usado, la reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente que es inactivo para la reacción a -20 hasta 150°C, y preferentemente a 0 hasta 100°C. Los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno, un éter tal como tetrahidrofurano; un éster tal como acetato de etilo; un alcohol tal como metanol y etanol; agua; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; y piridina.

La reacción puede transcurrir suavemente si se lleva a cabo en presencia de alrededor de 0,5 a 20 moles, y preferentemente 0,8 a 5 moles, de una base tal como trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, N,N-dietilanilina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, y piridina, con respecto a 1 mol del compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) o una especie activa del mismo.

El compuesto (I) de la presente invención se puede obtener llevando a cabo la primera etapa y la segunda etapa.

El compuesto de piperazina mostrado en la Fórmula (1a) o una sal del mismo, el compuesto de ácido pirroicarboxílico mostrado en la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo, y el compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) o una sal del mismo son conocidos en la técnica, o se pueden fabricar según un método conocido en la técnica.

Esquema de reacción 2

En el esquema de reacción 2 anterior, R¹ y R² son como se definen anteriormente, R es un grupo protector de grupo amino o hidrógeno, y n es 1 o 2.

El método de la presente invención comprende una primera etapa en la que un compuesto de piperazina mostrado

en la Fórmula (3) o una sal del mismo se condensa con un compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) o una especie activa del mismo mediante un método normal para formar un compuesto de urea mostrado en la Fórmula (4), y una segunda etapa en la que un compuesto de amina obtenido desprotegiendo un grupo protector de grupo amino o una sal del mismo se condensa con un compuesto de ácido pirrolcarboxílico mostrado en la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo mediante un método normal para formar un compuesto mostrado en la Fórmula (I).

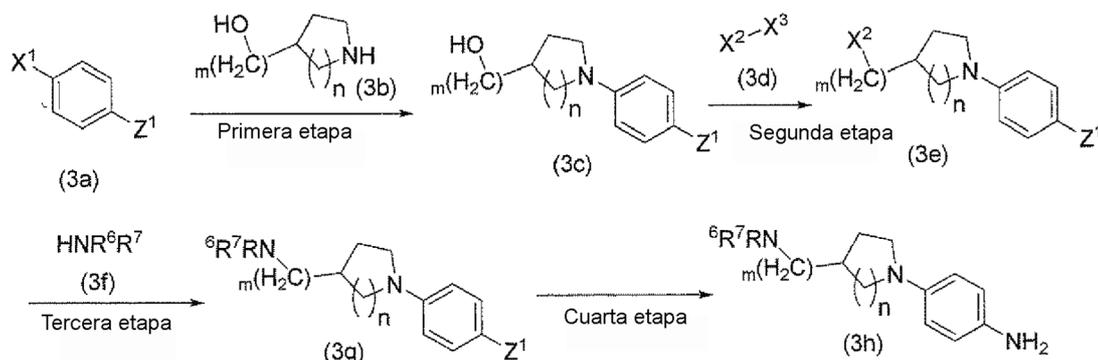
Primera etapa

En la primera etapa, el compuesto de piperazina mostrado en la Fórmula (3) y una sal del mismo se condensa con el compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) según un método normal como en la reacción de condensación llevada a cabo en la segunda etapa del esquema de reacción 1, obteniendo de ese modo el compuesto de urea mostrado en la Fórmula (4).

Segunda etapa

En la segunda etapa, el grupo protector R de grupo amino en el compuesto de urea mostrado en la Fórmula (4) se desprotege, como en la reacción de desprotección llevada a cabo en la segunda etapa del esquema de reacción 1, y entonces el compuesto de ácido pirrolcarboxílico mostrado en la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo se condensa mediante un método normal, como en la primera etapa del esquema de reacción 1, obteniendo de ese modo el compuesto mostrado en la Fórmula (I).

Esquema de reacción 3



En el esquema de reacción 3 anterior, X^1 , X^2 , y X^3 son cada uno un grupo funcional de eliminación, Z^1 es un grupo nitro o un grupo amino protector, y R^6 y R^7 son los mismos como "sustituyentes" de los "grupos alquilo de C_{1-6} que pueden tener uno o más sustituyentes" representados por R^2 . R^6 y R^7 representan particularmente grupos heterocíclicos sustituidos o no sustituidos, m es 0 a 3, y n es 1 o 2.

El método de producción mostrado en el esquema de reacción 3 es el mismo que aquel del compuesto de amina (1c) en los esquemas de reacción 1 y 2. El método comprende las cuatro etapas siguientes: una primera etapa en la que un compuesto que contiene amino mostrado en la Fórmula (3b) se hace reaccionar con un compuesto que contiene un grupo funcional de eliminación X^1 mostrado en la Fórmula (3a), para formar un compuesto que contiene hidroxilo mostrado en la Fórmula (3c);

una segunda etapa en la que un compuesto mostrado en la Fórmula (3d) se hace reaccionar con el compuesto que contiene hidroxilo (3c) para introducir un grupo funcional de eliminación X^2 , formando de ese modo un compuesto representado por la Fórmula (3e);

una tercera etapa en la que un compuesto de amina (3f) se hace reaccionar con el grupo funcional de eliminación X^2 para llevar a cabo la condensación, formando de ese modo un compuesto representado por la Fórmula (3g); y

una cuarta etapa en la que el compuesto (3g) obtenido en la tercera etapa se somete a reducción del grupo nitro o desprotección de un grupo protector de grupo amino mediante un método normal, formando de ese modo un compuesto de amina (3h).

Primera etapa

Como X^1 del compuesto (3a) en la primera etapa, se puede usar cualquier grupo funcional de eliminación. Sus ejemplos incluyen halógeno tal como flúor o cloro, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y trifluorometanosulfonilo.

En un disolvente adecuado, usando 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 2 moles, del compuesto de amina

mostrado en la Fórmula (3b) o una sal del mismo con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en (3a), la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, de base con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (3a), a -20 hasta 180°C, y preferentemente a 0 hasta 150°C, formando de ese modo el compuesto que contiene hidroxilo mostrado en la Fórmula (3c).

Se pueden usar cualesquiera disolventes en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno; un éter tal como tetrahidrofurano; un éster tal como acetato de etilo; un alcohol tal como metanol y etanol; agua; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; y piridina. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

Los ejemplos de una base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, e hidruro de sodio, y bases orgánicas tales como piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y terc-butóxido de potasio.

Segunda etapa

En un disolvente adecuado, usando 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 2 moles, del compuesto que contiene un grupo funcional de eliminación mostrado en la Fórmula (3d) con respecto a 1 mol del compuesto que contiene hidroxilo mostrado en (3c), la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, de la base con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (3c), a -20 hasta 180°C, y preferentemente a 0 hasta 150°C, formando de ese modo el compuesto mostrado en la Fórmula (3e).

Se pueden usar cualesquiera disolventes en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno; un éter tal como tetrahidrofurano; un éster tal como acetato de etilo; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; y piridina. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

Los ejemplos de una base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, e hidruro de sodio, y bases orgánicas tales como piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y terc-butóxido de potasio.

Tercera etapa

En un disolvente adecuado, usando 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, del compuesto de amina mostrado en la Fórmula (3f) o una sal del mismo con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en (3e), la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, de base con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (3e), a -20 hasta 180°C, y preferentemente a 0 hasta 150°C, formando de ese modo el compuesto que contiene hidroxilo mostrado en la Fórmula (3g).

Se pueden usar cualesquiera disolventes en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno; un éter tal como tetrahidrofurano; un éster tal como acetato de etilo; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; y piridina. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

Los ejemplos de una base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, e hidruro de sodio, y bases orgánicas tales como piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y terc-butóxido de potasio.

Cuarta etapa

Cuando Z¹ es un grupo nitro, las condiciones de reducción no están limitadas en tanto que el grupo nitro se convierta a un grupo amino por reducción. Es preferible que las condiciones de reacción se seleccionen considerando propiedades de otros grupos funcionales del nitrocompuesto (3g).

Los métodos de reducción típicos incluyen los siguientes:

- (A) En agua, un alcohol tal como metanol o etanol, un éter tal como tetrahidrofurano, o una mezcla de disolventes de los mismos, se hacen reaccionar 0,01 a 10 moles, y preferentemente 0,03 a 5 moles, de un catalizador de reducción tal como hierro reducido, cloruro de estaño, o cloruro de hierro, en presencia de 0,3 a 30 moles, y preferentemente 0,5 a 20 moles, de una sal de amonio, tal como cloruro de amonio, hidrato de hidrazina, ácido clorhídrico, etc., con respecto a 1 mol del nitrocompuesto mostrado en la Fórmula (3g), a 0 hasta 150°C, y preferentemente 20 hasta 120°C.

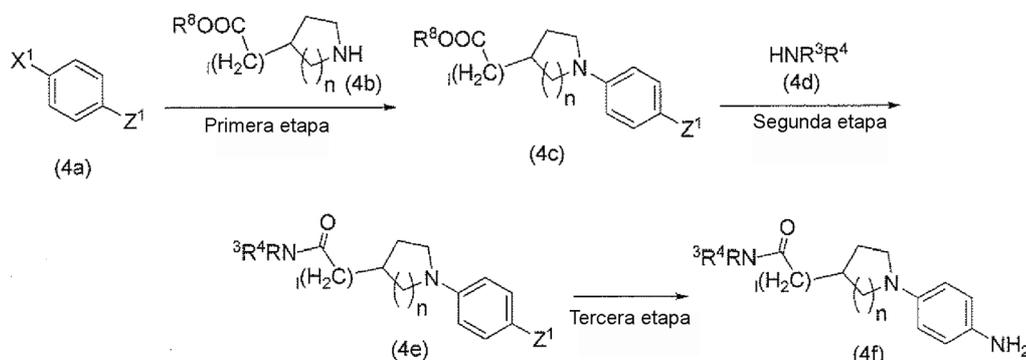
(B) En alcoholes, éteres, ésteres tales como acetato de etilo, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, o una mezcla de disolventes de los mismos, se hace reaccionar hidrógeno gaseoso a presión normal o a presión elevada en presencia de 0,001 a 1 mol, y preferentemente 0,01 a 0,3 moles, de un catalizador de reducción, tal como paladio soportado sobre carbono, óxido de platino, y níquel Raney, con respecto a 1 mol de nitrocompuesto mostrado en la Fórmula (3g), a 0 hasta 120°C, y preferentemente 20 hasta 100°C; o se usan como fuente de hidrógeno, en lugar de hidrógeno gaseoso, 0,5 a 20 moles, y preferentemente 1 a 10 moles, de ácido fórmico, formiato de amonio, o ciclohexeno con respecto a 1 mol del nitrocompuesto mostrado en la Fórmula (3g).

Si Z^1 es un grupo de amino protector, la desprotección se puede llevar a cabo de la misma manera como en la segunda etapa del esquema de reacción 1 para obtener el compuesto de amina (3h).

Los compuestos (3a), (3b), (3d), y (3f) usados en el esquema de reacción 3 son conocidos, o se pueden fabricar según un método conocido.

El compuesto de amina (1c) en el esquema de reacción 1 o 2, es decir, el compuesto de amina representado por la Fórmula (4f), se puede producir según el método mostrado en el esquema de reacción 4 a continuación.

Esquema de Reacción 4



En el esquema de reacción 4, X^1 , Z^1 , R^3 , y R^4 son los mismos que anteriormente, R^8 es el mismo que R^5 o un grupo protector de sililo tal como terc-butildimetilsililo, l es 0 a 3, y n es 1 o 2.

El método de producción mostrado en el esquema de reacción 4 incluye la primera etapa, en la que un compuesto que contiene un grupo funcional de eliminación X^1 (4a) se hace reaccionar con un compuesto de éster que contiene amino mostrado en la Fórmula (4b) para formar un compuesto que contiene éster mostrado en la Fórmula (4c); la segunda etapa, en la que se desprotege un grupo de éster de un compuesto que contiene éster (4c), y entonces se condensa con un compuesto de amina mostrado en la fórmula (4d) mediante un método normal para formar un compuesto de amida mostrado en la Fórmula (4e); y la tercera etapa, en la que el compuesto (4e) se somete a la reducción del grupo nitro o desprotección de un grupo protector de grupo amino mediante un método normal, formando de ese modo un compuesto de amina (4f).

Primera etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene éster representado por la Fórmula (4c) se puede obtener de la misma manera como en la primera etapa del esquema de reacción 3.

Segunda etapa

En esta etapa, el éster del compuesto que contiene éster mostrado en la Fórmula (4c) se desprotege mediante un método conocido normal, y entonces se condensa con el compuesto de amina mostrado en la Fórmula (4d) o una sal del mismo de la misma manera como en la primera etapa del esquema de reacción 1, para formar el compuesto de amida representado por la Fórmula (4e).

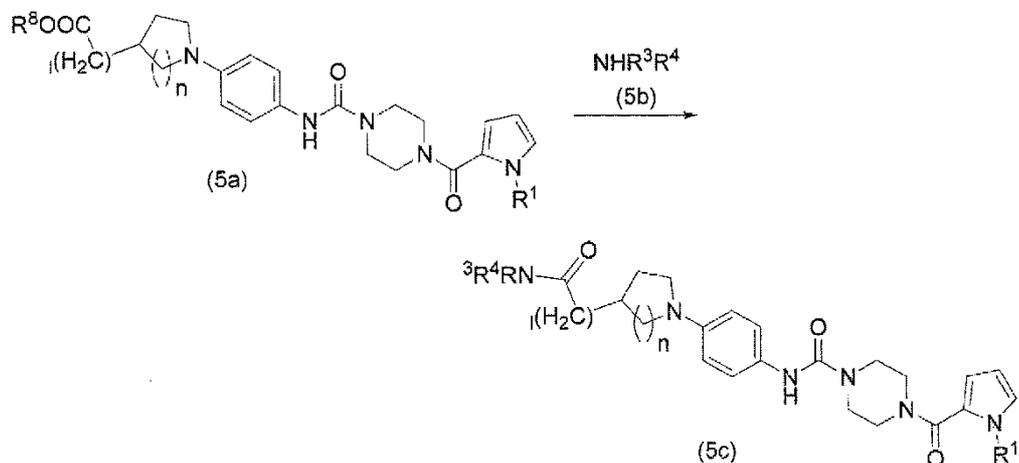
Tercera Etapa

En esta etapa, Z^1 se puede convertir en un grupo amino de la misma manera como en la cuarta etapa del Esquema de Reacción 3.

Los compuestos (4a), (4b), y (4d) usados en el esquema de reacción 4 son conocidos, o se pueden fabricar mediante un método conocido.

De los compuestos de la presente invención, los compuestos que tienen grupos funcionales particulares se pueden convertir en otros compuestos de la invención modificando químicamente estos grupos, como se muestra en el siguiente esquema de reacción 5.

5 Esquema de reacción 5



En el esquema de reacción 5, R^1 , R^3 , R^4 , R^8 , n , y l son los mismos que anteriormente.

En el método de producción mostrado en el esquema de reacción 5, el compuesto de ácido carboxílico obtenido desprotegiendo el compuesto de éster mostrado en la Fórmula (5a), o una especie activa del mismo, se condensa de la misma manera como en la primera etapa del esquema de reacción 1 con el compuesto de amina representado por la Fórmula (5b), para formar el compuesto de amida (5c).

Si uno o más carbonos asimétricos están presentes en el compuesto (I), que es útil como principio activo del medicamento de la presente invención, pueden estar presentes isómeros ópticos debido a átomos de carbono asimétricos (enantiómeros y diastereómeros) y otros isómeros. La presente invención comprende isómeros que se han aislado y mezclas de los mismos.

El compuesto (I), que es útil como principio activo del medicamento de la presente invención, engloba profármacos farmacéuticamente aceptables. Los profármacos farmacéuticamente aceptables son compuestos que tienen grupos funcionales que se pueden convertir, en condiciones químicas, tales como solvolisis, o en condiciones fisiológicas, en grupos funcionales amino, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, o similar, del compuesto (I), que es un principio activo del medicamento de la presente invención. Los grupos funcionales representativos de profármacos incluyen los grupos mencionados en "Iyakuhi no Kaihatsu (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, p. 163-198, Hirokawa Publishing (1990).

El compuesto (I), que es útil como principio activo del medicamento de la presente invención, puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base. Tales sales se incluyen en la presente invención en tanto que sean farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., o ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido glutámico, etc.; sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, etc., bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, meglumina, etanolamina, etc., o aminoácidos básicos tales como lisina, arginina, ornitina, etc.; y sales de amonio.

La presente invención engloba además los hidratos, solvatos, y polimorfos cristalinos, del compuesto (I), que es útil como principio activo del medicamento de la presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando una composición farmacéutica contiene el compuesto de piperazina o una sal del mismo según la presente invención, se puede añadir un vehículo farmacéutico, si es necesario, formando de ese modo una forma de dosificación adecuada según los fines de tratamiento y prevención. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, ungüentos, parches, etc. De éstos, resultan preferidas las preparaciones orales. Tales formas de dosificación se pueden formar mediante un método conocido convencionalmente por las personas expertas en la técnica.

- 5 Como el vehículo farmacéutico, diversos materiales de vehículos orgánicos o inorgánicos convencionales usados como materiales de preparación se pueden mezclar con un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, o colorante en preparaciones sólidas, o como un disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón, o agente suavizante en preparaciones líquidas. Además, también se puede usar, si es necesario, un aditivo de preparación farmacéutica, tal como un antiséptico, antioxidante, colorante, edulcorante, y estabilizante.
- 10 Las preparaciones sólidas orales se preparan como sigue. Se añade un excipiente, opcionalmente junto con un aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente edulcorante/saborizante, etc., al compuesto de la presente invención para producir comprimidos, comprimidos revestidos, gránulos, polvos, cápsulas, o similar, usando un método normal.
- 15 Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, y ácido silícico.
- 20 Los ejemplos de aglutinantes incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, jarabe simple, glucosa líquida, α -almidón líquido, gelatina líquida, D-manitol, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, metil celulosa, etil celulosa, goma laca, fosfato de calcio, y polivinilpirrolidona.
- 25 Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, y lactosa.
- Los ejemplos de lubricantes incluyen talco purificado, estearato de sodio, estearato de magnesio, bórax, y polietilenglicol.
- 30 Los ejemplos de colorantes incluyen óxido de titanio y óxido de hierro.
- Los ejemplos de agentes edulcorantes/saborizantes incluyen sacarosa, piel de naranja salvaje, ácido cítrico, y ácido tartárico.
- 35 Las preparaciones líquidas orales se producen como sigue. Se añade un agente edulcorante, tampón, estabilizante, agente edulcorante/saborizante, etc., al compuesto de la presente invención para producir un medicamento líquido interno, un jarabe, un elixir, o similar usando un método normal. En este caso, son utilizables los agentes edulcorantes/saborizantes como se describen anteriormente. Los ejemplos de tampones incluyen citrato de sodio, y los ejemplos de estabilizantes incluyen tragacanto, goma arábiga, y gelatina. Si es necesario, se puede proporcionar un revestimiento entérico o un revestimiento para incrementar la persistencia de los efectos mediante métodos conocidos para preparaciones orales. Los ejemplos de agentes de revestimiento incluyen hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polioxietilenglicol, y Tween 80 (una marca registrada).
- 40 Las inyecciones se preparan como se expone a continuación. Se añade un ajustador del pH, tampón, estabilizante, agente isotonicante, anestésico tópico, etc., al compuesto de la presente invención para producir una inyección subcutánea, una inyección intramuscular, o una inyección intravenosa usando un método normal. Los ejemplos de ajustadores de pH y tampones utilizables incluyen en este caso citrato de sodio, acetato de sodio, y fosfato de sodio.
- 45 Los ejemplos de estabilizantes utilizables incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico, y ácido tioláctico. Los ejemplos de anestésicos tópicos utilizables incluyen hidrocloreuro de procaína e hidrocloreuro de lidocaína. Los ejemplos de agentes isotonicantes utilizables incluyen cloruro de sodio, glucosa, D-manitol, y glicerina.
- 50 Los supositorios se preparan como se expone a continuación. Se añade un vehículo farmacéutico conocido en la técnica, tal como polietilén glicol, lanolina, manteca de cacao, y triglicérido de ácido graso, al compuesto de la presente invención, opcionalmente junto con Tween 80 (una marca registrada) o un tensioactivo similar, seguido de la producción usando un método normal.
- 55 Los ungüentos se preparan como se expone a continuación. Se añade una base normal, estabilizante, agente humectante, conservante, etc., según sea necesario, al compuesto de la presente invención, y se mezcla y formula usando un método normal. Los ejemplos de bases incluyen parafina líquida, vaselina, cera blanca de abejas, alcohol octildodecílico, y parafina. Los ejemplos de conservantes incluyen parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, y parahidroxibenzoato de propilo.
- 60 Los parches se pueden preparar revistiendo un soporte general con el ungüento, crema, gel, pasta, etc. anterior, usando un método normal. Los ejemplos de soportes incluyen tejidos tejidos o no tejidos hechos de algodón, fibras cortadas, y fibras químicas; y películas y láminas de espuma de cloruro de vinilo blando, polietileno, y poliuretano.
- 65 La cantidad del compuesto de la presente invención que se debe introducir en tal forma unitaria de dosificación varía dependiendo del estado del paciente o de la forma de dosificación. La cantidad deseable en una forma unitaria de dosificación es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1.000 mg en el caso de una preparación oral, de

aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg en el caso de una inyección, y de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg en el caso de un supositorio.

5 La dosis diaria del medicamento en tal forma de dosificación depende del estado, peso corporal, edad, género, etc., del paciente. Por ejemplo, la dosis diaria para un adulto (peso corporal: 50 kg) puede ser generalmente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5.000 mg, y preferentemente 0,1 a 1.000 mg, y se administra preferentemente en una o en dos a tres dosis divididas por día.

10 Puesto que la acción inhibitoria de H-PGDS se logra en mamíferos, y especialmente el hombre, administrando un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención, el compuesto de la presente invención es útil para tratar, prevenir, o mejorar enfermedades provocadas por PGD2 generada por una sintasa o un metabolito de la misma. El compuesto de la presente invención se puede administrar a mamíferos, incluyendo seres humanos, monos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, vacas, caballos, cerdos, y ovejas. El compuesto se puede administrar a mamíferos de forma oral o no oral mediante un método normal.

15 Los ejemplos de enfermedades que deben tratar, prevenir o mejorar mediante un agente farmacéutico que contiene el compuesto de la presente invención incluyen enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, y enfermedad miodegenerativa.

20 Los ejemplos de enfermedades alérgicas incluyen asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, y alergias alimentarias. De éstos, son preferibles el asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, y sinusitis. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinófila, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel (psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito, espinillas, etc.), restenosis pos-PTCA, enfermedad arterial obstructiva crónica, lesión por reperfusión, y reacción de rechazo de injerto.

25 Los ejemplos de enfermedades miodegenerativas incluyen distrofia muscular tal como distrofia muscular de Duchenne, que es una enfermedad miogénica, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cinturas, y distrofia muscular congénita; diversas miopatías tales como miopatía congénita, esclerosis lateral amiotrófica, que es una atrofia muscular neurogénica; esfuerzo muscular, cardiomiopatía (infarto cardíaco); y trastornos vasculares periféricos diabéticos (trastornos vasculares del músculo liso). Los ejemplos preferidos de enfermedades miodegenerativas que se deben tratar, prevenir o mejorar por un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención incluyen distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, y esclerosis lateral amiotrófica.

30 Además, se espera que el medicamento que contiene el compuesto de la presente invención mejore el tratamiento y prevención de problemas de secreción de moco, problemas reproductivos, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos del sueño, dolor, problemas de visión, obesidad, inmunopatía, y enfermedades autoinmunitarias; para prevenir la exacerbación de enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, y/o para mejorar el pronóstico tras daño cerebral. Además, puesto que puede inhibir la transformación neoplásica celular y el crecimiento de tumores metastásicos, también es útil en terapia contra el cáncer.

35 Además, es útil en el tratamiento y/o prevención de trastornos proliferativos debidos a PGD2 o sus metabolitos, tales como proliferación fibroblástica, retinopatía diabética, y angiogénesis tumoral. Además, puesto que puede suprimir la contracción del músculo liso inducida por PGD2, también se puede usar en el tratamiento y/o prevención de esterilidad, dismenorrea, parto prematuro, y trastornos relacionados con eosinófilos-leucocitos.

50 Ejemplos

La presente invención se describe con detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos de referencia, ejemplos, y ejemplos de ensayo.

55 En la siguiente descripción, los espectros de RMN ¹H se midieron usando como patrón interno TMS (tetrametilsilano), y los desplazamientos químicos se indican mediante δ (ppm). Con respecto a los desplazamientos químicos, los patrones de absorción, las constantes de acoplamiento (J), y los números de protones se indican entre paréntesis.

60 Se usan los siguientes símbolos para los patrones de absorción: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, dd = doble doblete, m = multiplete, br = ancho, y brs = singlete ancho.

Además, los siguientes símbolos se usan para fórmulas estructurales de compuestos: Me = metilo y Et = etilo.

65 Ejemplo 1

N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-fenil)-4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarboxamida

Ejemplo 1(1)

4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina

5 Se disolvió 4-cloronitrobenzoceno (31,5 g, 200 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (80 ml), y se le añadieron carbonato de potasio (35,9 g, 260 mmoles) y 4-hidroxipiperidina (22,3 g, 220 mmoles), seguido de agitación con calor a 130°C durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla, y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida, obteniendo de ese modo 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina (41,3 g, 93%) como un sólido amarillo.

10 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,52-1,74 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H), 3,14-3,35 (m, 2H), 3,73-4,08 (m, 3H), 6,82 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 9,6 Hz, 2H)

Ejemplo 1(2)

4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina

20 La 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina (11,1 g, 50 mmoles) obtenida en el Ejemplo 1(1) se disolvió en metanol (100 ml) y tetrahidrofurano (50 ml), y se le añadió paladio al 10%-carbono (8,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de gas hidrógeno durante 7 horas. Después de que el material insoluble se filtró con Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadió éter dietílico al residuo obtenido, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina (9,25 g, 94%) como un sólido púrpura rojizo.

25 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,65-1,77 (m, 2H), 1,94-2,11 (m, 2H), 2,71-2,85 (m, 2H), 3,23-3,92 (m, 5H), 6,64 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 1(3)

30 N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-fenil)-4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarboxamida

35 Se disolvió clorofornio de 4-nitrofenilo (242 mg, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml), y se añadió gota a gota a -30°C una disolución tetrahidrofuránica (4 ml) de la 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina (211 mg, 1,0 mmoles) obtenida en el Ejemplo 1(2). Tras agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se añadieron a la mezcla hidrocloreuro de 1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]piperazina (252 mg, 1,1 mmoles) y trietilamina (0,49 ml, 3,5 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice a presión media (gel de sílice NH, metanol:cloroformo = 0:1 hasta 1:50), obteniendo de ese modo N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-fenil)-4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarboxamida (256 mg, 62%) como un sólido blanco lechoso. RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,60-1,78 (m, 2H), 1,93-2,08 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,40-3,63 (m, 6H), 3,75-3,90 (m, 5H), 3,80 (s, 3H), 6,08-6,15 (m, 1H), 6,25 (brs, 1H), 6,32-6,40 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), o. 90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 2

50 ácido 4-(((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)carbonil)amino-4-fenilpiperidin-4-carboxílico

Ejemplo 2(1)

éster etílico del ácido 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico

55 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(1), se usó éster etílico del ácido isonipecótico en vez de 4-hidroxipiperidina, obteniendo de ese modo éster etílico del ácido 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico (95%) como un sólido amarillo.

60 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 1H), 3,01-3,14 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H)

Ejemplo 2(2)

65 éster etílico del ácido 1-(4-aminofenil)piperidin-4-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó el éster etílico del ácido 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico

obtenido en el Ejemplo 2(1) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo éster etílico del ácido 1-(4-aminofenil)piperidin-4-carboxílico (cuant.) como un aceite marrón rojizo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,78-2,13 (m, 4H), 2,30-2,47 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 2H), 3,20-3,64 (m, 4H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 2(3)

éster etílico del ácido 4-(((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidin-4-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó el éster etílico del ácido 1-(4-aminofenil)piperidin-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo 2(2) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo éster etílico del ácido 4-(((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidin-4-carboxílico (80%) como un sólido blanco lechoso. RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,75-2,12 (m, 4H), 2,33-2,48 (m, 1H), 2,67-2,84 (m, 2H), 3,42-3,65 (m, 6H), 3,70-3,93 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,06-6,15 (m, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 6,41 (brs, 1H), 6,69-6,76 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H)

Ejemplo 2(4)

ácido 4-(((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidin-4-carboxílico

El éster etílico del ácido 4-(((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidin-4-carboxílico (234 mg, 0,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2(3) se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml) y etanol (1,5 ml), y se le añadió una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (1,4 ml, 2,8 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió ácido clorhídrico 2 N (1,4 ml, 2,8 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con un disolvente mixto de metanol:cloroformo (1:10). La capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se lavó con éter dietílico, obteniendo de ese modo ácido 4-(((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidin-4-carboxílico (167 mg, 75%) como un sólido blanco lechoso. RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,79-2,13 (m, 4H), 2,38-2,54 (m, 1H), 2,65-2,87 (m, 2H), 3,45-3,67 (m, 6H), 3,71-3,94 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,05-6,14 (m, 1H), 6,28-6,46 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 3

4-(((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il)-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Ejemplo 3(1)

ácido 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico

El éster etílico del ácido 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico (2,78 g, 10 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2(1) se disolvió en etanol (10 ml), y se le añadió una disolución acuosa 4N de hidróxido de sodio (5 ml, 20 mmoles). La mezcla se puso a reflujo con calor durante 1 hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla agua (30 ml) y ácido clorhídrico 2 N (10 ml), y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo ácido 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico (2,47 g, 97%) como un sólido amarillo.

RMN 1H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,49-1,68 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 2H), 2,50-2,66 (m, 1H), 3,01-3,19 (m, 2H), 3,90-4,05 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 12,28 (br, 1H)

Ejemplo 3(2)

1-(4-nitrofenil)piperidin-4-morfolincarboxamida

El ácido 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico (10,1 g, 40 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3(1) se disolvió en N,N-dimetilformamida (25 ml), y se le añadieron morfolina (5,2 g, 60 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (9,2 g, 48 mmoles), y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (6,7 g, 44 mmoles), seguido de agitación toda la noche con calor a 70°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó con calor a presión reducida, obteniendo de ese modo 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-morfolincarboxamida (12,1 g, 95%) como un sólido amarillo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,80-2,08 (m, 4H), 2,68-2,81 (m, 1H), 2,95-3,13 (m, 2H), 3,46-3,78 (m, 8H), 3,89-4,07 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

Ejemplo 3(3)

1-(4-aminofenil)piperidin-4-morfolincarboxamida

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó la 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-morfolincarboxamida obtenida en el Ejemplo 3(2) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 1-(4-aminofenil)piperidin-4-morfolincarboxamida (90%) como un sólido púrpura rojizo.

10 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,72-1,89 (m, 2H), 1,92-2,15 (m, 2H), 2,45-2,74 (m, 3H), 3,28-3,80 (m, 12H), 6,65 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 3(4)

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó la 1-(4-aminofenil)piperidin-4-morfolincarboxamida obtenida en el Ejemplo 3(3) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (82%) como un sólido blanco lechoso. RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,72-2,12 (m, 4H), 2,47-2,78 (m, 3H), 3,43-3,90 (m, 18H), 3,80 (s, 3H), 6,07-6,16 (m, 1H), 6,33-6,39 (m, 1H), 6,44 (brs, 1H), 6,69-6,78 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 4

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinometilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Ejemplo 4(1)

4-hidroximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(1), se usó 4-hidroximetilpiperidina en vez de 4-hidroxipiperidina, obteniendo de ese modo 4-hidroximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (97%) como un sólido amarillo.

35 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,23-1,48 (m, 3H), 1,70-1,97 (m, 3H), 2,90-3,07 (m, 2H), 3,56 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,93-4,07 (m, 2H), 6,81 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Ejemplo 4(2)

4-tosiloximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina

40 La 4-hidroximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (47,3 g, 200 mmoles) obtenida en el Ejemplo 4(1) se disolvió en piridina (300 ml), y se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (45,8 g, 240 mmoles) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida, obteniendo de ese modo 4-tosiloximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (72,7 g, 93%) como un sólido amarillo.

45 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,20-1,40 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,90-2,12 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,87-3,03 (m, 2H), 3,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,90-4,02 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Ejemplo 4(3)

4-morfolinometil-N-(4-nitrofenil)piperidina

55 La 4-tosiloximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (39,0 g, 100 mmoles) obtenida en el Ejemplo 4(2) se disolvió en metil etil cetona (150 ml), y se le añadió yoduro de sodio (45,0 g, 300 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el material insoluble se filtró con Celite. Subsiguientemente, la capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, se añadió éter diisopropílico al residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo yoduro bruto. El yoduro bruto obtenido se disolvió en acetonitrilo (150 ml), y se le añadieron carbonato de potasio (19,7 g, 143 mmoles) y morfolina (12,4 ml, 143 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Subsiguientemente, la capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice a presión media (metanol:cloroformo = 0:1 hasta 1:30), obteniendo de ese modo 4-morfolinometil-N-(4-nitrofenil)piperidina (16,2 g, 53% en 2 etapas) como un sólido

amarillo.

RMN 1H (CDCl₃): 5 (ppm) 1,17-1,38 (m, 2H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,21 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,32-2,53 (m, 4H), 2,86-3,05 (m, 2H), 3,62-3,78 (m, 4H), 3,86-4,05 (m, 2H), 6,80 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 2H)

5 Ejemplo 4(4)

4-morfolinometil-N-(4-aminofenil)piperidina

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó la 4-morfolinometil-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 4(3) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-morfolinometil-N-(4-aminofenil)piperidina (97%) como un sólido púrpura rojizo.

15 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,25-1,73 (m, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,16-2,70 (m, 8H), 3,27-3,85 (m, 8H), 6,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H)

Ejemplo 4(5)

20 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinometilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó la 4-morfolinometil-N-(4-aminofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 4(4) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinometilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (72%) como un sólido blanco lechoso.

25 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,22-1,46 (m, 2H), 1,53-1,75 (m, 1H), 1,81-1,98 (m, 2H), 2,22 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,33-2,51 (m, 4H), 2,57-2,74 (m, 2H), 3,45-3,93 (m, 14H), 3,80 (s, 3H), 6,08-6,14 (m, 1H), 6,32 (brs, 1H), 6,30-6,41 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,1 Hz, 2H)

Ejemplo 5

30 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(3-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)pirrolidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Ejemplo 5(1)

35 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)pirrolidina

La 4-tosiloximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (39,0 g, 100 mmoles) obtenida en el Ejemplo 4(2) se disolvió en metil etil cetona (150 ml), y se le añadió yoduro de sodio (45,0 g, 300 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 días. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el material insoluble se filtró con Celite. Subsiguientemente, la capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, se añadió éter diisopropílico al residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo yoduro bruto. El yoduro bruto obtenido se disolvió en acetonitrilo (160 ml) y agua (40 ml), y se le añadieron carbonato de potasio (24,9 g, 180 mmoles) y 1,2,4-triazol (9,32 g, 134 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó. El sólido obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice a presión media (metanol:cloroformo = 0:1 hasta 1:30), obteniendo de ese modo 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]-N-(4-nitrofenil)pirrolidina (16,4 g, 63% en 2 etapas) como un sólido amarillo.

50 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,55-1,80 (m, 1H), 2,00-2,35 (m, 4H), 2,97-3,14 (m, 1H), 3,31-3,64 (m, 3H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H)

Ejemplo 5(2)

55 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]-N-(4-aminofenil)pirrolidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó la 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)pirrolidina obtenida en el Ejemplo 5(1) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)pirrolidina (96%) como un sólido púrpura rojizo.

60 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,65-1,87 (m, 1H), 2,00-2,43 (m, 4H), 2,75-3,70 (m, 6H), 4,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H)

Ejemplo 5(3)

65 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(3-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)pirrolidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó 3-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)pirrolidina obtenida en el Ejemplo 5(2) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(3-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)pirrolidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (62%) como un sólido blanco lechoso.

10 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,62-1,78 (m, 1H), 2,02-2,38 (m, 4H), 2,89-3,03 (m, 1H), 3,22-3,67 (m, 7H), 3,77-3,94 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,26 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,07-6,15 (m, 1H), 6,19 (brs, 1H), 6,33-6,41 (m, 1H), 6,48 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,70-6,78 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,09 (s, 1H)

10 Ejemplo 6

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinoetilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

15 Ejemplo 6(1)

4-hidroxi-etil-N-(4-nitrofenil)piperidina

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(1), se usó 4-hidroxi-etilpiperidina en vez de 4-hidroxipiperidina, obteniendo de ese modo 4-hidroxi-etil-N-(4-nitrofenil)piperidina (100%) como un sólido amarillo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,18-1,40 (m, 3H), 1,47-1,92 (m, 5H), 2,85-3,03 (m, 2H), 3,63-3,78 (m, 2H), 3,85-4,02 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

25 Ejemplo 6(2)

4-tosiloxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4(2), se usó la 4-hidroxi-etil-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 6(1) en vez de 4-hidroximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-tosiloxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina (93%) como un sólido amarillo.

35 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,13-1,35 (m, 2H), 1,55-1,84 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,82-3,01 (m, 2H), 3,84-4,00 (m, 2H), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Ejemplo 6(3)

4-morfolinoetil-N-(4-nitrofenil)piperidina

40 La 4-tosiloxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina (2,02 g, 5,0 mmoles) obtenida en el Ejemplo 6(2) se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se le añadieron carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmoles) y morfolina (0,65 ml, 7,5 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 15 horas. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice a presión media (metanol:cloroformo = 1:50 hasta 1:20), obteniendo de ese modo 4-morfolinoetil-N-(4-nitrofenil)piperidina (1,23 g, 77%) como un sólido amarillo.

50 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,17-1,70 (m, 5H), 1,73-1,88 (m, 2H), 2,29-2,52 (m, 6H), 2,84-3,03 (m, 2H), 3,60-3,78 (m, 4H), 3,85-4,03 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Ejemplo 6(4)

55 4-morfolinoetil-N-(4-aminofenil)piperidina

60 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó la 4-morfolinoetil-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 6(3) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-morfolinoetil-N-(4-aminofenil)piperidina (83%) como un sólido púrpura rojizo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,28-1,98 (m, 7H), 2,32-2,73 (m, 8H), 3,20-3,90 (m, 8H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

65 Ejemplo 6(5)

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinoetilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó la 4-morfolinoetil-N-(4-aminofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 6(4) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinoetilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (88%) como un sólido blanco lechoso.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,30-1,55 (m, 5H), 1,70-1,89 (m, 2H), 2,34-2,75 (m, 8H), 3,47-3,90 (m, 14H), 3,80 (s, 3H), 6,05-6,13 (m, 1H), 6,27 (brs, 1H), 6,32-6,40 (m, 1H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

10 **Ejemplo 7**

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

15 **Ejemplo 7(1)**

4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6(3), se usó 1,2,3-triazol en vez de morfolina, obteniendo de ese modo 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina (39%) como un sólido amarillo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,25-1,72 (m, 3H), 1,77-2,05 (m, 4H), 2,84-3,05 (m, 2H), 3,87-4,04 (m, 2H), 4,49 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 2H)

25 **Ejemplo 7(2)**

4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó la 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 7(1) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina (91%) como un sólido púrpura rojizo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,23-1,60 (m, 3H), 1,65-2,10 (m, 4H), 2,44-2,73 (m, 2H), 3,10-3,75 (m, 4H), 4,46 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,71 (s, 1H)

35 **Ejemplo 7(3)**

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó la 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 7(2) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (50%) como un sólido blanco lechoso.

45 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,31-1,53 (m, 3H), 1,72-2,00 (m, 4H), 2,55-2,78 (m, 2H), 3,46-3,66 (m, 6H), 3,73-3,92 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,47 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,05-6,14 (m, 1H), 6,32 (brs, 1H), 6,28-6,43 (m, 1H), 6,69-6,76 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

Ejemplo 8

50 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Ejemplo 8(1)

55 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6(3), se usó 1,2,4-triazol en vez de morfolina, obteniendo de ese modo 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina (78%) como un sólido amarillo.

60 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,23-1,65 (m, 3H), 1,74-2,03 (m, 4H), 2,82-3,09 (m, 2H), 3,85-4,08 (m, 2H), 4,26 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Ejemplo 8(2)

65 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó la 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 8(1) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina (99%) como un sólido púrpura rojizo.

5 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,20-1,55 (m, 3H), 1,66-1,90 (m, 4H), 2,43-2,64 (m, 2H), 3,27-3,44 (m, 2H), 3,45-4,05 (br, 2H), 4,16 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,01 (s, 1H)

Ejemplo 8(3)

10 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó la 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 8(2) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (45%) como un sólido blanco lechoso.

15 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,30-1,98 (m, 7H), 2,53-2,75 (m, 2H), 3,43-3,67 (m, 6H), 3,71-3,92 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,07-6,15 (m, 1H), 6,27 (brs, 1H), 6,29-6,42 (m, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,07 (s, 1H)

20

Ejemplo 9

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Ejemplo 9(1)

4-[2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6(3), se usó 3,5-dimetil-1,2,4-triazol en vez de morfolina, obteniendo de ese modo 4-[2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina (84%) como un sólido amarillo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,25-1,90 (m, 7H), 2,33 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,86-3,05 (m, 2H), 3,88-4,10 (m, 4H), 6,80 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Ejemplo 9(2)

4-[2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó la 4-[2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 9(1) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-[2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)etil]-N-(4-aminofenil)piperidina (97%) como un sólido púrpura rojizo.

45 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,28-1,55 (m, 3H), 1,62-1,89 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,47-2,66 (m, 2H), 3,10-3,60 (m, 4H), 3,98-4,10 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H)

Ejemplo 9(3)

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

50 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó la 4-[2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 9(2) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)carbonil)-N-(4-(4-(2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (76%) como un sólido blanco.

55 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,30-1,55 (m, 3H), 1,72-1,95 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,57-2,75 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 6H), 3,73-3,90 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,03 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,06-6,13 (m, 1H), 6,31-6,38 (m, 1H), 6,40 (brs, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 2H)

Ejemplo 10

60

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(pirazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Ejemplo 10(1)

65 4-[2-(pirazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6(3), se usó pirazol en vez de morfolina, obteniendo de ese modo 4-[2-(pirazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina (72%) como un sólido amarillo.

5 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,23-1,67 (m, 3H), 1,76-1,98 (m, 4H), 2,84-3,05 (m, 2H), 3,85-4,03 (m, 2H), 4,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,21-6,34 (m, 1H), 6,79 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,36-7,45 (m, 1H), 7,48-7,57 (m, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 2H)

Ejemplo 10(2)

10 4-[2-(pirazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó la 4-[2-(pirazol-1-il)-etil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 10(1) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-[2-(pirazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina (83%) como un sólido púrpura rojizo.

15 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,25-1,64 (m, 3H), 1,73-1,96 (m, 4H), 2,51-2,70 (m, 2H), 3,38-3,53 (m, 2H), 4,10-2,70 (br, 2H), 4,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,25 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H)

Ejemplo 10(3)

20 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(pirazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó la 4-[2-(pirazol-1-il)-etil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 10(2) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(pirazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (56%) como un sólido blanco lechoso.

30 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,30-1,52 (m, 3H), 1,70-1,97 (m, 4H), 2,53-2,74 (m, 2H), 3,45-3,67 (m, 6H), 3,71-3,93 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,06-6,18 (m, 1H), 6,22-6,40 (m, 3H), 6,67-6,78 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H)

Ejemplo 11

35 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Ejemplo 11(1)

40 4-hidroxi-propil-N-(4-nitrofenil)piperidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(1), se usó 4-hidroxi-propilpiperidina en vez de 4-hidroxipiperidina, obteniendo de ese modo 4-hidroxi-propil-N-(4-nitrofenil)piperidina (46%) como un sólido amarillo.

45 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,19-1,97 (m, 10H), 2,85-3,08 (m, 2H), 3,57-3,76 (m, 2H), 3,88-4,05 (m, 2H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 2H)

Ejemplo 11(2)

50 4-tosiloxi-propil-N-(4-nitrofenil)piperidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4(2), se usó la 4-hidroxi-propil-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 11(1) en vez de 4-hidroximetil-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-tosiloxi-propil-N-(4-nitrofenil)piperidina (97%) como un sólido amarillo.

55 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,15-1,84 (m, 9H), 2,45 (s, 3H), 2,82-3,03 (m, 2H), 3,84-4,00 (m, 2H), 4,04 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 2H)

Ejemplo 11(3)

60 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

La 4-tosiloxi-propil-N-(4-nitrofenil)piperidina (4,19 g, 10,0 mmoles) obtenida en el Ejemplo 11(2) se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se le añadieron carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmoles) y 1,2,4-triazol (1,04 g, 15,0 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 18 horas. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se lavó con agua y con

65

cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice a presión media (metanol:cloroformo = 1:100 hasta 1:30), obteniendo de ese modo 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-N-(4-nitrofenil)piperidina (2,47 g, 78%) como un sólido amarillo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,17-1,39 (m, 4H), 1,45-1,65 (m, 1H), 1,70-2,05 (m, 4H), 2,83-3,05 (m, 2H), 3,84-4,02 (m, 2H), 4,18 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 2H)

Ejemplo 11(4)

4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó la 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 11(3) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina (95%) como un sólido púrpura rojizo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,20-1,48 (m, 5H), 1,65-2,07 (m, 4H), 2,43-2,68 (m, 2H), 3,06-3,77 (m, 4H), 4,17 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Ejemplo 11(5)

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)piperidin-1-il)-fenil)piperazincarboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó la 4-[3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 11(4) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)piperidin-1-il)-fenil)piperazincarboxamida (67%) como un sólido blanco lechoso.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,20-1,48 (m, 5H), 1,66-2,05 (m, 4H), 2,52-2,74 (m, 2H), 3,44-3,65 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,92 (m, 4H), 4,17 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,05-6,14 (m, 1H), 6,31 (brs, 1H), 6,30-6,44 (m, 1H), 6,67-6,79 (m, 1H), 6,88, (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Ejemplo 12

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Ejemplo 12(1)

4-[3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil]-N-(4-nitrofenil)piperidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7(1), se usó la 4-tosiloxipropil-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 11(2) en vez de 4-tosiloxietil-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina (69%) como un sólido amarillo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,16-1,40 (m, 4H), 1,48-1,67 (m, 1H), 1,70-2,09 (m, 4H), 2,83-3,05 (m, 2H), 3,85-4,03 (m, 2H), 4,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 2H)

Ejemplo 12(2)

4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó la 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-propil]-N-(4-nitrofenil)piperidina obtenida en el Ejemplo 12(1) en vez de 4-hidroxi-N-(4-nitrofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina (94%) como un sólido púrpura rojizo.

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,23-1,46 (m, 5H), 1,59-1,87 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,45-2,63 (m, 2H), 3,30-3,52 (m, 4H), 4,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,7 Hz, 1H)

Ejemplo 12(3)

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(3), se usó la 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)-propil]-N-(4-aminofenil)piperidina

obtenida en el Ejemplo 12(2) en vez de 4-hidroxi-N-(4-aminofenil)piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (57%) como un sólido blanco lechoso.

5 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,22-1,48 (m, 5H), 1,68-2,08 (m, 4H), 2,50-2,72 (m, 2H), 3,45-3,66 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,73-3,90 (m, 4H), 4,39 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,07-6,14 (m, 1H), 6,30-6,45 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 0,8 Hz, 1H)

Ejemplo 13

10

4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Ejemplo 13(1)

15 4-(benciloxicarbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Se disolvió cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,26 g, 36,0 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml), y se añadió gota a gota a -30°C una disolución tetrahidrofuránica (50 ml) de la 1-(4-aminofenil)piperidin-4-morfolincarboxamida (8,68 g, 30,0 mmoles) obtenida en el Ejemplo 3(3). Tras agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se añadieron a la mezcla una disolución tetrahidrofuránica (30 ml) de N-benciloxicarbonilpiperazina (7,27 g, 33,0 mmoles) y trietilamina (14,0 ml, 100 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas y posteriormente a 60°C durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio diluido, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice a presión media (gel de sílice, metanol:cloroformo = 0:1 hasta 1:30), obteniendo de ese modo 4-(benciloxicarbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (9,02 g, 56%) como un sólido blanco lechoso.

20
25
30 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,72-1,87 (m, 2H), 1,90-2,12 (m, 2H), 2,47-2,78 (m, 3H), 3,38-3,77 (m, 18H), 5,16 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,29-7,44 (m, 5H)

Ejemplo 13(2)

35 N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

La 4-(benciloxicarbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (5,89 g, 11,0 mmoles) obtenida en el Ejemplo 13(1) se suspendió en tetrahidrofurano (80 ml) y metanol (80 ml), y se le añadió paladio al 10%-carbono (1,5 g), seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de gas hidrógeno durante 18 horas. Después de que el material insoluble se filtró con Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice a presión media (gel de sílice NH, metanol:cloroformo = 1:50 hasta 1:15), obteniendo de ese modo N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (3,62 g, 82%) como un sólido blanco lechoso.

40
45 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,73-1,86 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,48-2,76 (m, 3H), 2,83-3,00 (m, 4H), 3,35-3,78 (m, 15H), 6,22 (s, 1H), 6,88 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 2H)

Ejemplo 13(3)

50 4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Se disolvió ácido 1-etilpirrol-2-carboxílico (153 mg, 1,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml), y se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (253 mg, 1,3 moles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (185 mg, 1,2 mmoles), y la N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (201 mg, 0,5 mmoles) obtenida en el Ejemplo 13(2), seguido de agitación con calor a 60°C durante 15 horas. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice a presión media (metanol:cloroformo = 1:50 hasta 1:30), obteniendo de ese modo 4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (228 mg, 44%) como un sólido blanco lechoso.

55
60
65 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,72-2,10 (m, 4H), 2,48-2,80 (m, 3H), 3,40-3,92 (m, 18H), 4,18 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,08-6,17 (m, 1H), 6,28-6,40 (m, 1H), 6,37 (brs, 1H), 6,75-6,83 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 14

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-piperidin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

5 El ácido 4-(((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidin-4-carboxílico (440 mg, 1,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2(4) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml), y se le añadieron hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (230 mg, 1,2 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (168 mg, 1,1 mmoles), y piperidina (0,12 ml, 1,2 mmoles), seguido de agitación con calor a 60°C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice a presión media (metanol:cloroformo = 1:50 hasta 1:20), obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-piperidin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (226 mg, 45%) como un sólido blanco lechoso.

10 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,58-1,67 (m, 6H), 1,77-2,00 (m, 4H), 2,54-2,74 (m, 3H), 3,34-3,93 (m, 17H), 6,05-6,15 (m, 1H), 6,32-6,50 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 15

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, se usó 1-metilpiperazina en vez de piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (14%) como un sólido blanco lechoso.

30 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,63-2,15 (m, 4H), 2,30-2,77 (m, 10H), 3,52-3,93 (m, 17H), 6,08-6,15 (m, 1H), 6,30-6,45 (m, 2H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H)

Ejemplo 16

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, se usó 2-aminoetilmorfolina en vez de piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (38%) como un sólido amarillo pálido.

40 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,75-2,03 (m, 4H), 2,14-2,29 (m, 1H), 2,34-2,55 (m, 6H), 2,62-2,78 (m, 2H), 3,28-3,41 (m, 2H), 3,49-3,87 (m, 17H), 6,02-6,18 (m, 2H), 6,31-6,40 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,67-6,75 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Ejemplo 17

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(piridin-3-ilmetilcarbamoil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14, se usó 3-aminometilpiridina en vez de piperidina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(piridin-3-ilmetilcarbamoil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida (33%) como un sólido blanco lechoso.

50 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,76-1,99 (m, 4H), 2,13-2,34 (m, 1H), 2,55-2,74 (m, 2H), 3,44-3,88 (m, 13H), 4,44 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,10 (dd, J = 2,7, 3,8 Hz, 1H), 6,25-6,40 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,69-6,76 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,13-7,34 (m, 3H), 7,55-7,67 (m, 1H), 8,45-8,60 (m, 2H)

Ejemplos de Referencia**Método A**

60 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13(3), se usó el ácido carboxílico correspondiente en vez de ácido 1-etilpirrol-2-carboxílico, obteniendo de ese modo el compuesto del título.

Método B

65 La N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida obtenida en el Ejemplo 13(2) se suspendió en tetrahidrofurano y cloroformo, y se le añadieron trietilamina y cloruro de ácido correspondiente,

seguido de agitación a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó por filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice a presión media, obteniendo de ese modo el compuesto del título.

Ejemplo 1 de referencia 4-((pirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il)-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

10 Método A, rendimiento: 53%

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,72-2,13 (m, 4H), 2,49-2,80 (m, 3H), 3,46-4,08 (m, 18H), 6,23-6,32 (m, 1H), 6,33 (brs, 1H), 6,50-6,63 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,90-7,05 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 9,50 (brs, 1H)

15 **Ejemplo 2 de referencia**

4-((3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il)-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Método A, rendimiento: 25%

20 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,60-2,15 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,47-2,79 (m, 3H), 3,40-3,82 (m, 18H), 5,74 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,37-6,54 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,63 (brs, 1H)

Ejemplo 3 de referencia

25 4-((1-metilpirrol-3-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il)-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Método A, rendimiento: 42%

30 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,65-2,12 (m, 4H), 2,47-2,80 (m, 3H), 3,45-3,87 (m, 18H), 3,67 (s, 3H), 6,24-6,32 (m, 1H), 6,47 (brs, 1H), 6,53-6,62 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 4 de referencia

35 4-((tiofen-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il)-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Método A, rendimiento: 54%

40 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,70-2,10 (m, 4H), 2,45-2,80 (m, 3H), 3,43-3,91 (m, 18H), 6,37 (brs, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02-7,13 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25-7,37 (m, 1H), 7,40-7,54 (m, 1H)

Ejemplo 5 de referencia

45 4-((tiofen-3-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il)-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Método B, rendimiento: 70%

50 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,72-2,10 (m, 4H), 2,48-2,80 (m, 3H), 3,38-3,89 (m, 18H), 6,44 (brs, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,15-7,27 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 4,9, 3,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 3,0, 1,3 Hz, 1H)

Ejemplo 6 de referencia

4-((furan-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il)-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

55 Método B, rendimiento: 76%

60 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,71-2,10 (m, 4H), 2,48-2,81 (m, 3H), 3,45-4,00 (m, 18H), 6,34-6,46 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H)

Ejemplo 7 de referencia

4-((furan-3-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il)-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

65 Método A, rendimiento: 58%

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,73-2,07 (m, 4H), 2,50-2,84 (m, 3H), 3,47-3,85 (m, 18H), 6,53-6,62 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,85 (brs, 1H)

5 **Ejemplo 8 de referencia**

4-((isoxazol-5-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Método B, rendimiento: 56%

10 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,72-2,09 (m, 4H), 2,49-2,78 (m, 3H), 3,48-3,90 (m, 18H), 6,37 (brs, 1H), 6,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H)

15 **Ejemplo 9 de referencia**

4-((1-metilimidazol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Método A, rendimiento: 27%

20 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,73-2,10 (m, 4H), 2,47-2,80 (m, 3H), 3,47-3,88 (m, 16H), 3,91 (s, 3H), 4,14-4,34 (m, 2H), 6,27 (brs, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 10 de referencia

25 4-(ciclopentilcarbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Método B, rendimiento: 84%

30 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,50-2,11 (m, 12H), 2,47-2,98 (m, 4H), 3,34-3,80 (m, 18H), 6,44 (brs, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 11 de referencia

35 4-(benzoil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

Método B, rendimiento: 69%

40 RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,70-2,10 (m, 4H), 2,47-2,77 (m, 3H), 3,30-3,95 (m, 18H), 6,49 (brs, 1H), 6,87 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,32-7,50 (m, 5H)

Ejemplo 12 de referencia

4-((1-metilindol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida

45 Método A, rendimiento: 59%

RMN 1H (CDCl₃): δ (ppm) 1,72-2,10 (m, 4H), 2,47-2,79 (m, 3H), 3,47-3,95 (m, 21H), 6,30 (s, 1H), 6,63 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,11-7,43 (m, 5H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H)

50 **Ejemplo 13 de referencia**

(6-bromobenzotiazol-2-il)amida del ácido 4-(3-fluorobenzoil)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 14 de referencia

55 (5,6-dimetilbenzotiazol-2-il)amida del ácido 4-(3-fluorobenzoil)-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 15 de referencia

60 (6-metilbenzotiazol-2-il)amida del ácido 4-(3-fluorobenzoil)piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 16 de referencia

65 (6-metoxibenzotiazol-2-il)amida del ácido 4-(3-fluorobenzoil)piperazin-1-carboxílico

Ejemplo 17 de referencia

(6-clorobenzotiazol-2-il)amida del ácido 4-(3-fluorobenzoil)piperazin-1-carboxílico

5 Ejemplo 18 de referencia

(4-trifluorometilfenil)amida del ácido 4-(6-fluoropiridina-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico

10 Los ejemplos 13 a 18 de referencia se sintetizaron siguiendo el procedimiento del método descrito en la publicación internacional WO2008-122787.

Ejemplo 19 de referencia

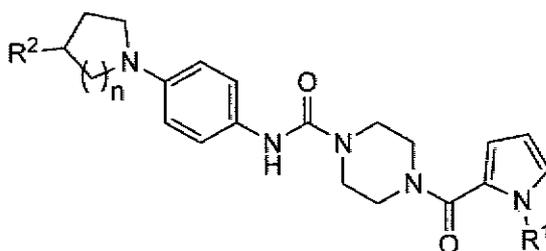
N-metoxi-N-metil-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida

15 La síntesis se llevó a cabo siguiendo el método descrito en la publicación internacional WO2007-007778.

Ejemplos de ensayo**20 Ejemplo 1 de ensayo: Acción inhibidora de prostaglandina D sintasa hematopoyética (H-PGDS)**

El ensayo se llevó a cabo según el método de Urade, Y. et al. (J. Biol. Chem., 262, 3820-3825, (1987)). Más específicamente, la mezcla de reacción (49 μ l) que contiene 100 mM de Tris-HCl (pH 8,0), 1 mM de glutatona reducida, 0,1 mg/ml de γ -globulina, y H-PGDS humana (c.s.), y un compuesto (concentración final: 0,01-100 μ M) se preincubó a 25°C durante 5 minutos. Debe apreciarse que se añadió disolución de DMSO (concentración final: 1%) al grupo de control de disolvente. Subsiguientemente, se añadió 1 μ l de [14C]prostaglandina H2 (concentración final: 10 μ M) para comenzar la reacción. Un minuto después del comienzo de la reacción, se añadieron 250 μ l de una disolución de parada de la reacción (éter dietílico/metanol/ácido cítrico 1 M) (30/4/1) a una temperatura de -20°C para detener la reacción. Después de que la reacción se detuvo, se aplicaron 50 μ l de la porción de la capa superior (fase de disolvente orgánico) a una placa de TLC y se desarrolló a -20°C durante 45 minutos (disolvente de desarrollo: éter dietílico/metanol/ácido acético (90/2/1)). Tras secar la placa de TLC, la placa de TLC se expuso a una placa de formación de imagen durante 1 a 24 horas, y la radioactividad correspondiente a prostaglandina D2 (PGD2) se analizó usando un analizador de imágenes (producido por Fujifilm Corporation). El área (%) ocupada por la banda de PGD2 por línea se calculó para determinar la tasa de inhibición (%) de cada compuesto de ensayo a 0,1 μ M con respecto al grupo de control en cada experimento, así como la concentración de inhibición a 50% (valor de IC50, nM) con respecto a H-PGDS. La Tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1



40

Compuesto número	R ¹	n	R ²	Tasa de inhibición de H-PGDS (%)	IC50 (nM)
1	Me	2	HO	62,2	58
2	Me	2	HOOC	53,7	86
3	Me	2		54,2	76
4	Me	2		61,5	54

ES 2 564 454 T3

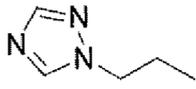
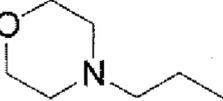
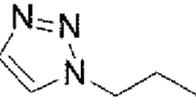
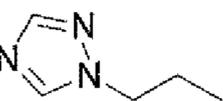
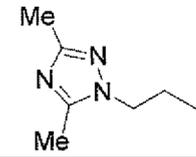
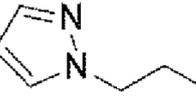
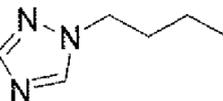
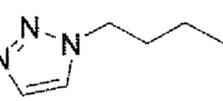
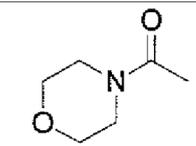
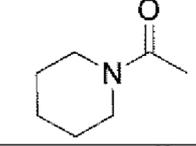
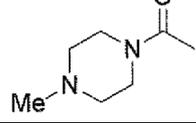
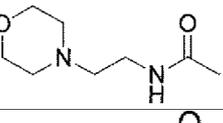
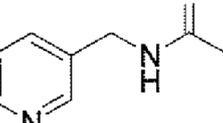
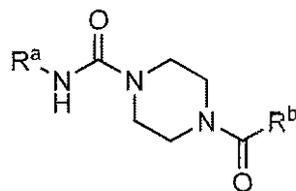
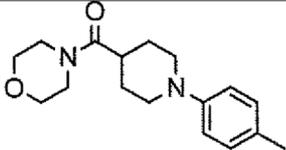
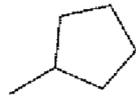
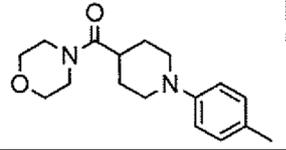
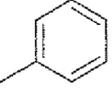
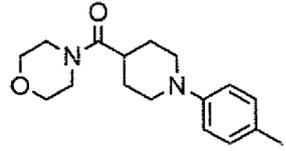
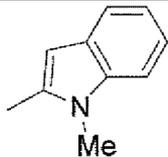
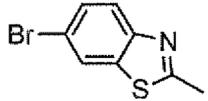
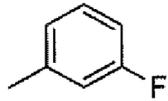
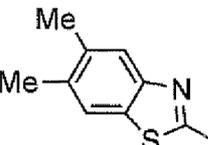
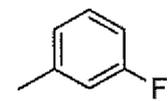
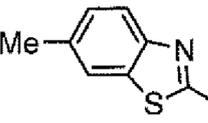
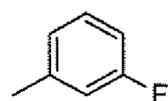
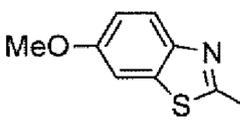
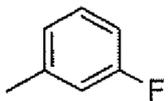
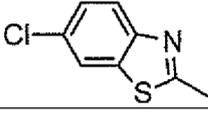
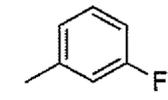
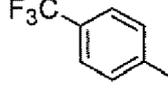
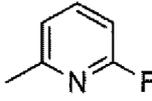
5	Me	1		55,5	67
6	Me	2		68,3	43
7	Me	2		66,7	71
8	Me	2		58,9	62
9	Me	2		54,8	85
10	Me	2		74,3	40
11	Me	2		71,3	46
12	Me	2		72,7	37
13	Et	2		51,8	91
14	Me	2		73,6	32
15	Me	2		61,3	60
16	Me	2		61,1	59
17	Me	2		61,7	60

Tabla 1 (continuación)



5

Compuesto número	R ^a	R ^b	Tasa de inhibición de H-PGDS (%)	IC50 (nM)
Ejemplo 1 de referencia			2,4	> 1000
Ejemplo 2 de referencia			3,9	> 1000
Ejemplo 3 de referencia			-4,8	> 1000
Ejemplo 4 de referencia			18,0	340
Ejemplo 5 de referencia			9,4	732
Ejemplo 6 de referencia			-2,7	> 1000
Ejemplo 7 de referencia			-4,2	> 1000
Ejemplo 8 de referencia			-6,6	> 1000
Ejemplo 9 de referencia			-2,8	> 1000

Ejemplo 10 de referencia			-2,2	> 1000
Ejemplo 11 de referencia			15,8	437
Ejemplo 12 de referencia			-0,4	> 1000
Ejemplo 13 de referencia			45,1	106
Ejemplo 14 de referencia			31,6	222
Ejemplo 15 de referencia			27,9	260
Ejemplo 16 de referencia			20,9	318
Ejemplo 17 de referencia			33,8	204
Ejemplo 18 de referencia			1,8	> 1000

Los ejemplos 1 a 12 de referencia son compuestos en los que el grupo (N-alquilpirrol-2-il)-carbonilo, que caracteriza a los compuestos de la presente invención, se sustituye por otro sustituyente tal como un anillo heterocíclico. Como se muestra en la Tabla 1, el compuesto de piperazina que tiene un grupo (N-alquilpirrol-2-il)-carbonilo como en los compuestos de la presente invención mostró un fuerte efecto inhibidor de H-PGDS, mientras que los ejemplos 1 a 12 de referencia mostraron poco efecto inhibidor.

Además, los ejemplos 13 a 17 de referencia son compuestos que tienen una estructura similar a la de los compuestos de la presente invención, es decir, una estructura que comprende un grupo fluorobenzoilo y un grupo aminocarbonilo, y que tienen una actividad inhibidora de GST2 elevada (Intervalo A). El ejemplo 18 de referencia es un compuesto que comprende un grupo fluoropiridincarbonilo y un grupo aminocarbonilo, y es eficaz frente a síndrome metabólico en ratones. Todos estos compuestos se describen en la bibliografía de patente 3.

Está claro que los compuestos de la presente invención muestran un efecto inhibidor de H-PGDS más fuerte que los ejemplos 13 a 18 de referencia.

Ejemplo 2 de ensayo

Acción inhibidora de la producción de PGD2 en cavidades nasales de cobayas con rinitis inducida por antígeno

Se inyectó subcutáneamente una disolución salina fisiológica que contiene 1 mg/ml de ovoalbúmina en la espalda de cobayas Std:Hartley machos de 5 semanas en una cantidad de 1 ml/cuerpo para la sensibilización activa (sensibilización inicial). Una semana y dos semanas después de la sensibilización inicial, se instilaron 20 µl de una disolución salina fisiológica que contiene 10 mg/ml de ovoalbúmina en cada cavidad nasal usando una micropipeta (sensibilización mediante administración nasal). Tres semanas después de la sensibilización inicial, se instilaron 20 µl de una disolución salina fisiológica que contiene 10 mg/ml de ovoalbúmina en cada cavidad nasal usando una micropipeta, para inducir una reacción de rinitis.

El compuesto de ensayo (30 mg/kg) se administró oralmente 1 hora antes de la inducción de la reacción de rinitis. Los animales en el grupo de control solamente recibieron el medio oralmente.

Después de 30 minutos a partir de la inducción de una reacción de rinitis, las cavidades nasales se lavaron bajo anestesia con pentobarbital sódico. Se hizo pasar líquido de lavado de la cavidad nasal (disolución salina tamponada con fosfato que contiene 3 mM de EDTA y 10 µM de indometacina) usando una bomba peristáltica (Gilson, Inc.) en la dirección desde la tráquea hasta las vías respiratorias superiores, a un caudal de 1 ml/min., y el líquido que sale de las cavidades nasales se recogió durante 1 minuto. El líquido recogido se centrifugó para separar el sobrenadante como líquido de lavado de la cavidad nasal. La concentración de PGD2 en el líquido de lavado de la cavidad nasal se determinó usando un kit de EIA (kit de EIA de prostaglandina D2-MOX, Cayman Chemical).

La tasa de disminución en PGD2 en el fluido de lavado de la cavidad nasal se calculó mediante la siguiente fórmula. La Tabla 2 muestra los resultados.

Tasa de disminución en PGD2 en el fluido de lavado de la cavidad nasal (%) = $\frac{\text{(concentración de PGD2 en el grupo de control - concentración de PGD2 en el grupo al que se le administra el compuesto)}}{\text{(concentración de PGD2 en el grupo de control - concentración de PGD2 en el grupo normal)}} \times 100$

Se obtuvieron 8 o más casos de cada grupo para determinar si se produjo la expresión de la acción inhibitoria de la producción de PGD2, y la concentración de PGD2 en el fluido de lavado de la cavidad nasal se comparó entre el grupo de control y cada grupo al que se le administró el compuesto. Debe apreciarse que cuando el nivel de significancia estaba por debajo de 0,05, se consideró que la acción estaba presente y se indicó mediante un símbolo (*) en la tabla. El ejemplo 19 de referencia, conocido como un inhibidor de H-PGDS, se usó como una sustancia de control positivo.

Tabla 2

Compuesto	Tasa de disminución en la concentración de PGD2 en el fluido de lavado de la cavidad nasal (%)
Ejemplo 3	77,5*
Ejemplo 19 de referencia	77,0*
Ejemplo 13 de referencia	7,9
Ejemplo 14 de referencia	3,9
Ejemplo 15 de referencia	26,6
Ejemplo 16 de referencia	-27,4
Ejemplo 17 de referencia	-38,1
Ejemplo 18 de referencia	31,0

Según los resultados en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención indicó una tasa similar de disminución en la concentración de PGD2 a la del ejemplo 19 de referencia (estos compuestos tienen la acción). Por el contrario, los ejemplos 13 a 18 de referencia descritos en la bibliografía de patente 3 no mostraron una disminución significativa en la concentración de PGD2.

Ejemplo 3 de ensayo

Acción inhibitoria de la infiltración de eosinófilos en cobayas con rinitis inducida por antígeno

Se inyectó subcutáneamente una disolución salina fisiológica que contiene 1 mg/ml de ovoalbúmina en la espalda de cobayas Std:Hartley machos de 5 semanas en una cantidad de 1 ml/cuerpo para la sensibilización activa (sensibilización inicial). Una semana y dos semanas después de la sensibilización inicial, se instilaron 20 µl de una disolución salina fisiológica que contiene 10 mg/ml de ovoalbúmina en cada cavidad nasal usando una micropipeta (sensibilización mediante administración nasal). Tres semanas después de la sensibilización inicial, se instilaron 20 µl de una disolución salina fisiológica que contiene 10 mg/ml de ovoalbúmina en cada cavidad nasal usando una micropipeta, para inducir una reacción de rinitis.

El compuesto de ensayo (30 mg/kg) se administró oralmente 3 veces en total (2 veces en la sensibilización mediante administraciones nasales y 1 vez en la inducción de una reacción de rinitis), 1 hora antes de la sensibilización o

inducción. Los animales en el grupo de control solamente recibieron el medio oralmente.

Tras 6 horas a partir de la inducción de una reacción de rinitis, las cavidades nasales se lavaron bajo anestesia con pentobarbital sódico. Se hizo pasar líquido de lavado de la cavidad nasal (disolución salina tamponada con fosfato que contiene 3 mM de EDTA y 10 µM de indometacina) usando una bomba peristáltica (Gilson, Inc.) en la dirección desde la tráquea hasta las vías respiratorias superiores, a un caudal de 1 ml/min., y el líquido que sale de las cavidades nasales se recogió durante 3 minutos. El líquido recogido se filtró a través de un filtro celular (40 µm), y se centrifugó a 4°C, 300xg, durante 10 minutos. Subsiguientemente, el sobrenadante se eliminó mediante succión. Se añadieron 250 µl de líquido de lavado de la cavidad nasal al pelete celular para formar una suspensión. El número total de células (x10⁵ células) en la suspensión celular se determinó usando un contador de glóbulos automatizado (F-820, Sysmex Corporation).

Se preparó un frotis celular usando un dispositivo centrífugo para recoger células (Cytospin-3, Shandon). Después de que las células se tiñeron usando una disolución de tinción celular, se contó el número de monocitos, el número de eosinófilos y el número de neutrófilos para obtener 300 células en total mediante observación bajo un microscopio (aumento de 200 veces). Se calculó la relación de componentes de cada célula, y el número de eosinófilos en el líquido de lavado de la cavidad nasal se determinó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Número de eosinófilos (x10}^5 \text{ células)} = (\text{recuento de eosinófilos} \div \text{recuento total (300)}) \times \text{número total de células}$$

La tasa de disminución en el número de eosinófilos en el líquido de lavado de la cavidad nasal se consideró como la tasa de inhibición de la infiltración de eosinófilos, y se determinó mediante la siguiente fórmula. La Tabla 3 muestra los resultados.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \{(\text{número de eosinófilos en el grupo de control} - \text{número de eosinófilos en el grupo al que se le administró el compuesto}) \div (\text{número de eosinófilos en el grupo de control} - \text{número de eosinófilos en el grupo normal})\} \times 100$$

Se obtuvieron 16 casos de cada grupo, y el número de eosinófilos en el fluido de lavado de la cavidad nasal se comparó entre el grupo de control y cada grupo al que se le administró el compuesto. Debe apreciarse que cuando el nivel de significancia estaba por debajo de 0,05, se consideró que estaba presente la acción inhibitoria de la infiltración de eosinófilos, y se indicó mediante un símbolo (*) en la tabla.

Tabla 3

Compuesto	Tasa de inhibición de la infiltración de eosinófilos (%)
Ejemplo 3	49,9*
Ejemplo 13 de referencia	34,2
Ejemplo 14 de referencia	-25,1
Ejemplo 15 de referencia	-133,3*
Ejemplo 16 de referencia	-108,0*
Ejemplo 17 de referencia	16,6

Los resultados en la Tabla 3 muestran claramente que el compuesto de la presente invención tiene una acción inhibitoria de la infiltración de eosinófilos significativa. Por el contrario, los ejemplos 13 a 17 de referencia descritos en la bibliografía de patente 3 como los compuestos que tienen una actividad inhibitoria de GST2 elevada (Intervalo A) incrementaron la infiltración de eosinófilos o no mostraron una acción inhibitoria de la infiltración de eosinófilos significativa.

Ejemplo 4 de ensayo

Ensayo de fuerza de agarre de la extremidad anterior en ratones

En el ensayo, como grupo enfermo, se usaron ratones C57BL/10-mdx (mdx) machos de 4 semanas, y como grupo normal se usaron ratones C57BL/10Sn (salvajes) machos de 4 semanas. Tras la llegada de los ratones se proporcionó un período de aclimatación. Se midió un valor inicial de cada individuo a las 5 semanas de edad, y se asignaron 10 ratones a cada grupo. A partir del día siguiente, se administró oralmente el compuesto de ensayo (30 mg/kg) a los ratones una vez al día consecutivamente durante 4 semanas. Los animales en el grupo de control solamente recibieron el vehículo oralmente. La fuerza de agarre de la extremidad anterior se midió a las 4 semanas después del comienzo de la administración. Como índice de evaluación, se usó un valor obtenido dividiendo la media de 5 valores de medida de la fuerza de agarre de la extremidad anterior (kg) determinados usando un dispositivo pequeño de medida de la fuerza de agarre del animal (GPM-100M, Melquest) entre el peso corporal (kg) (bibliografía de referencia: Muscle Nerve., 35, 43-48 (2007)).

Se obtuvieron 9 o más casos de cada grupo para determinar si se produjo la expresión de la acción potenciadora de

- 5 la fuerza de agarre de la extremidad anterior. En primer lugar, se confirmó una disminución significativa en el valor del grupo de control en comparación con el del grupo normal, y entonces se comparó el valor del grupo de control con el valor del grupo al que se le administró el compuesto. Cuando el nivel de significancia estaba por debajo de 0,05, se consideró que estaba presente la acción, y se indicó mediante símbolos (#) y (*) en la tabla. La Tabla 4 muestra los resultados.

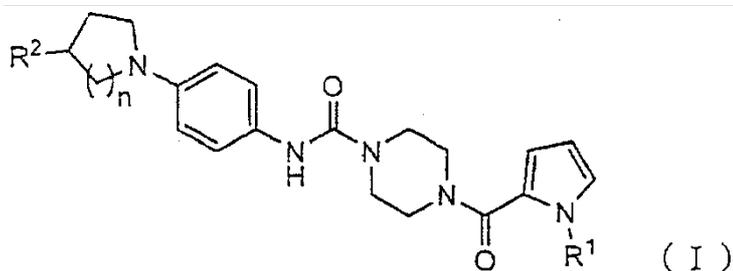
Tabla 4

Grupo	Valor de medida de la fuerza de agarre de la extremidad anterior /peso corporal (kg/kg)
Grupo normal	5,40±0,20
Grupo control	4,32±0,17 [#]
Ejemplo 3	4,80±0,09 [*]
Ejemplo 13 de referencia	4,37±0,15
Ejemplo 14 de referencia	4,26±0,22
Ejemplo 15 de referencia	4,20±0,20
Ejemplo 16 de referencia	4,29±0,24
Ejemplo 17 de referencia	4,48±0,15

- 10 Según los resultados en la Tabla 4, se observó una disminución significativa en la fuerza muscular en el grupo de control, en comparación con el grupo normal. Se hizo evidente que el compuesto de la presente invención tiene una acción potenciadora de la fuerza de agarre de la extremidad anterior, en comparación con el grupo de control. Por el contrario, no se observó acción potenciadora significativa en los ejemplos 13 a 17 de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de piperazina representado por la Fórmula (I),



5

en el que

- 10 R^1 es alquilo de C_{1-6} ;
- 15 R^2 es hidroxilo, alquilo de C_{1-6} que puede presentar uno o más sustituyentes, $-(C=O)-N(R^3)$ (R^4), o $-(C=O)-OR^5$;
- 20 R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} que puede presentar uno o más sustituyentes, o
- 25 R^3 y R^4 , tomados junto con un átomo de nitrógeno al que R^3 y R^4 están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico saturado;
- 30 R^5 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} que puede presentar uno o más sustituyentes; y
- 35 n es 1 o 2;
- o una sal del mismo, y en el que el término "sustituyentes" significa sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi, aralquilo, alquiltio, cicloalquil-alquiltio, amino, mono- o dialquilamino, cicloalquil-alquilamino, acilo, aciloxi, oxo, carboxi, alcoxycarbonilo, aralquilo, aralquilo, grupos heterocíclicos saturados o insaturados, hidrocarburo aromático y grupo heterocíclico saturado;
- 40 y en estos sustituyentes:
- alquilo o halogenoalquilo es un grupo alquilo de C_{1-6} lineal o ramificado o un grupo en el que uno a todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por halógeno;
- 45 cicloalquilo es un grupo cicloalquilo de C_{3-7} ;
- cicloalquil-alquilo es un grupo alquilo de C_{1-6} sustituido con cicloalquilo de C_{3-7} ;
- 50 aralquilo es un grupo alquilo de C_{1-6} lineal o ramificado sustituido con un grupo hidrocarburo aromático de C_{6-14} ;
- alqueno es un grupo alqueno de C_{2-6} que contiene un doble enlace carbono-carbono;
- alquino es un grupo alquino de C_{2-6} que contiene un triple enlace carbono-carbono;
- 55 alcoxi o halogenoalcoxi es un grupo alcoxi de C_{1-6} lineal o ramificado o el grupo alcoxi sustituido con halógeno descrito anteriormente;
- cicloalcoxi es un grupo cicloalcoxi de C_{3-7} ;
- cicloalquil-alcoxi es un grupo alcoxi de C_{1-6} sustituido con cicloalquilo de C_{3-7} ;
- alquiltio es un grupo alquil C_{1-6} -tio lineal o ramificado;
- cicloalquil-alquiltio es un grupo alquil C_{1-6} -tio sustituido con cicloalquilo de C_{3-7} ;
- aralquilo es un grupo oxi que presenta el grupo aralquilo mencionado anteriormente;

mono- o dialquilamino es un grupo amino mono- o disustituido con un grupo alquilo de C₁₋₆ lineal o ramificado;
 cicloalquil-alkuilamino es un grupo alquilamino sustituido con el grupo cicloalquilo mencionado anteriormente;

5 acilo es un grupo acilo de C₁₋₆ lineal o ramificado o un grupo benzoílo;

aciloxi es un grupo aciloxi de C₁₋₆ lineal o ramificado o un grupo benzoiloxi;

10 alcocarbonilo es un grupo carbonilo sustituido con el grupo alcoxi mencionado anteriormente;

aralquiloxicarbonilo es un grupo carbonilo sustituido con el grupo aralquiloxi mencionado anteriormente;

15 carbamoílo es CONH₂, (mono- o dialquil)carbamoílo, (mono- o diaril)carbamoílo, (N-alkuil-N-aril)carbamoílo, pirrolidinocarbamoílo, piperidinocarbamoílo, piperazinocarbamoílo o morfolinocarbamoílo;

y los sustituyentes del "alquilo de C₁₋₆ que puede presentar uno o más sustituyentes" representado por R² incluyen adicionalmente los grupos heterocíclicos insaturados que pueden presentar 1 o 2 sustituyentes.

20 2. Compuesto de piperazina o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que

R¹ es metilo o etilo;

25 R² es hidroxil, alquilo de C₁₋₆ que puede presentar uno o más grupos heterocíclicos saturados o insaturados como sustituyentes, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede presentar uno o más grupos heterocíclicos saturados o insaturados como sustituyentes, o

30 R³ y R⁴, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, pueden formar pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolino;

R⁵ representa hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, o bencilo; y

35 n es 1 o 2.

3. Compuesto de piperazina o sal del mismo según la reivindicación 1 o 2, en el que

R¹ es metilo;

40 R² es alquilo de C₁₋₃ que puede presentar morfolino, pirazolilo, o triazolilo como un sustituyente, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵; y

el triazolilo puede presentar uno o más sustituyentes;

45 R³ y R⁴, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, pueden formar morfolino;

R⁵ representa hidrógeno, metilo, o etilo; y

50 n es 2.

4. Compuesto de piperazina o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en el que

55 R¹ es metilo;

R² es alquilo de C₁₋₃ lineal que puede presentar cualquiera de 1,2,3-triazolilo, 3,5-dimetil-1,2,4-triazolilo, y morfolino como un sustituyente, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵;

60 R³ y R⁴, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, pueden formar morfolino;

R⁵ representa hidrógeno o etilo; y

65 n es 2.

5. Compuesto de piperazina o sal del mismo según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste

en:

- 5 N-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-fenil)-4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarboxamida,
 ácido 4-(((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazinil)-carbonil)amino-4-fenilpiperidin-4-carboxílico,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 10 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinometilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(3-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)pirrolidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolinoetilpiperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 15 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 20 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-
 piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-(pirazol-1-il)-etil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 25 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 30 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-piperidin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida, y
 35 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(4-(4-(piridin-3-ilmetilcarbamoil)piperidin-1-il)-fenil)-1-piperazincarboxamida.

6. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de por lo menos uno de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Agente para la utilización en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad en la que participa la prostaglandina D2 o un metabolito de la misma, comprendiendo el agente una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad en la que participa la prostaglandina D2 o un metabolito de la misma es una enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, o enfermedad miodegenerativa.

8. Agente para la utilización según la reivindicación 7, en el que la enfermedad se selecciona de entre el grupo que consiste en asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, alergias alimentarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinófila, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito y espinillas, restenosis pos-PTCA, enfermedad arterial obstructiva crónica, lesión por reperfusión, y reacción de rechazo de injerto, distrofia muscular tal como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cinturas y distrofia muscular congénita, miopatías tales como miopatía congénita y esclerosis lateral amiotrófica, distensión muscular, cardiomiopatía (infarto cardíaco) y trastornos vasculares periféricos diabéticos (trastornos vasculares del músculo liso).

9. Agente para la utilización en la prevención y/o el tratamiento de problemas de secreción de moco, problemas reproductivos, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos del sueño, dolor, problemas de visión, obesidad, inmunopatía, enfermedades autoinmunitarias, exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, daño cerebral, transformación neoplásica celular, crecimiento de tumores metastásicos, terapia contra el cáncer, trastornos proliferativos debidos a PGD2 o sus metabolitos, tales como proliferación fibroblástica, retinopatía diabética y angiogénesis tumoral, esterilidad, dismenorrea, parto prematuro y/o trastornos relacionados con eosinófilos-leucocitos.

- 5 10. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad en la que participa la prostaglandina D2 o un metabolito de la misma, en la que la enfermedad se selecciona de entre el grupo que consiste en asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, alergias alimentarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinófila, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito y espinillas, restenosis pos-PTCA, enfermedad arterial obstructiva crónica, lesión por reperfusión, y reacción de rechazo de injerto, distrofia muscular tal como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cinturas y distrofia muscular congénita, miopatías tales como miopatía congénita y esclerosis lateral amiotrófica, distensión muscular, cardiomiopatía (infarto cardíaco) y trastornos vasculares periféricos diabéticos (trastornos vasculares del músculo liso).
- 15 11. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un agente para prevenir y/o tratar problemas de secreción de moco, problemas reproductivos, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos del sueño, dolor, problemas de visión, obesidad, inmunopatía, enfermedades autoinmunitarias, exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, daño cerebral, transformación neoplásica celular, crecimiento de tumores metastásicos, terapia contra el cáncer, trastornos proliferativos debidos a PGD2 o sus metabolitos, tales como proliferación fibroblástica, retinopatía diabética y angiogénesis tumoral, esterilidad, dismenorrea, parto prematuro y/o trastornos relacionados con eosinófilos-leucocitos.
- 20 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la utilización en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad en la que participa la prostaglandina D2 o un metabolito de la misma, en el que la enfermedad se selecciona de entre el grupo que consiste en asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, alergias alimentarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinófila, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito y espinillas, restenosis pos-PTCA, enfermedad arterial obstructiva crónica, lesión por reperfusión, y reacción de rechazo de injerto, distrofia muscular tal como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cinturas y distrofia muscular congénita, miopatías tales como miopatía congénita y esclerosis lateral amiotrófica, distensión muscular, cardiomiopatía (infarto cardíaco) y trastornos vasculares periféricos diabéticos (trastornos vasculares del músculo liso).
- 25 30 35 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la utilización en la prevención y/o el tratamiento de problemas de secreción de moco, problemas reproductivos, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos del sueño, dolor, problemas de visión, obesidad, inmunopatía, enfermedades autoinmunitarias, exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, daño cerebral, transformación neoplásica celular, crecimiento de tumores metastásicos, terapia contra el cáncer, trastornos proliferativos debidos a PGD2 o sus metabolitos, tales como proliferación fibroblástica, retinopatía diabética y angiogénesis tumoral, esterilidad, dismenorrea, parto prematuro y/o trastornos relacionados con eosinófilos-leucocitos.