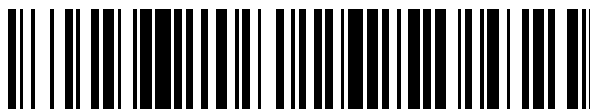


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 014**

51 Int. Cl.:

C07D 211/22	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
A61K 31/438	(2006.01) A61P 5/48	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01) A61P 9/04	(2006.01)
A61K 31/465	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/5386	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01) A61P 11/02	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01) A61P 11/16	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01) A61P 19/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2006 E 06747135 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 1892241**

54 Título: **Derivado de piperidina novedoso**

30 Prioridad:

30.05.2005 JP 2005157739
19.04.2006 JP 2006115778

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.06.2016

73 Titular/es:

MSD K.K. (100.0%)
Kitanomaru Square 1-13-12 Kudankita Chiyoda-
ku
Tokyo 102-8667, JP

72 Inventor/es:

ISHIKAWA, SHIHO;
SATO, NAGAAKI;
NAGASE, TSUYOSHI;
TOKITA, SHIGERU;
WADA, TOSHIHIRO y
TAKAHASHI, HIDEKAZU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 574 014 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

Derivado de piperidina novedoso

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de piperidina novedosos.

Técnica antecedente

- 10 Se sabe que, en organismos tales como por lo general los mamíferos, la histamina, que es un factor endógeno fisiológicamente activo, funciona como neurotransmisor y tiene amplias actividades farmacológicas (por ejemplo, véase Life Science, Vol. 17, pág. 503 (1975)).
- 15 Estudios de inmunohistoquímica han dejado claro que existe un cuerpo celular (que produce) histamina agonista en el núcleo papilar ganglionar en una región hipotalámica posterior y que las fibras nerviosas de histamina se proyectan en un rango extremadamente amplio en el cerebro, lo que corrobora diversos efectos farmacológicos de la histamina (por ejemplo, véase Journal of Comparative Neurology, Vol. 273, pág. 283). La existencia de nervios de histamina agonista en el núcleo papilar ganglionar en una región hipotalámica posterior sugiere que la histamina
- 20 puede tener una función importante en el control de funciones fisiológicas relacionadas con las funciones cerebrales, especialmente las funciones hipotalámicas (sueño, ritmo de vigilia, secreción interna, acción de comer y beber, acción sexual, etc.) (por ejemplo, véase Progress in Neurobiology, Vol. 63, pág. 637 (2001)).
- La existencia de la proyección a la región del cerebro que se refiere al sustento de la vigilia, por ejemplo, para la corteza cerebral sugiere la función en el control de la vigilia o del ciclo de vigilia-sueño. La existencia de la proyección para muchas estructuras periféricas, tal como el hipocampo y el complejo amigdalóide sugiere la función en el control de los nervios autonómicos, la emoción, el control de la acción motivada y proceso de aprendizaje/memoria.
- 25 Cuando se libera de las células productoras, la histamina actúa con un polímero específico que se denomina un receptor sobre la superficie de una membrana celular o dentro de una célula diana, por lo tanto, mostrando sus efectos farmacológicos para el control de diversas funciones corporales. Hasta ahora, se han descubierto cuatro tipos de receptores de histamina. En particular, se ha demostrado la presencia de un receptor de histamina que participa en las funciones nerviosas centrales y periféricas, un receptor H3 de histamina, por varios estudios farmacológicos y fisiológicos (por ejemplo, véase Trends in Pharmacological Science, Vol. 8, pág. 24 (1987)). Recientemente, se han identificado genes de receptores H3 de histamina humanos y de roedores y se ha revelado su existencia (por ejemplo, véase Molecular Pharmacology, Vol. 55, pág. 1101 (1999)).
- 30 Se ha sugerido que receptor H3 de histamina existe en la membrana presináptica de neurocitos centrales o periféricos y funciona como un auto-receptor, por lo tanto, controlando la liberación de histamina e incluso controlando la liberación de otros neurotransmisores. Específicamente, se indica que un agonista del receptor H3 de histamina, o su antagonista o agonista inverso, controla la liberación de histamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina o dopamina procedente de una terminación nerviosa. Por ejemplo, la liberación de estos neurotransmisores se inhibe por un agonista tal como (R)-(α)-metilhistamina, y se estimula por un antagonista o
- 35 agonista inverso, tal como la tioperamida (por ejemplo, véase Trends in Pharmacological Science, Vol. 19, pág. 177 (1998)).
- Se describen compuestos que tienen un efecto antagonista del receptor H3 de la histamina conocidos, por ejemplo, en los documentos WO2004/089373, WO2004/35556 y WO2004/037800. En particular, los del documento WO2004/089373 tienen un núcleo con estructura de piperidina, pero difieren de los compuestos de la invención en la posición del átomo de nitrógeno en el núcleo de la estructura de piperidina.
- 40
- 45
- 50

Referencia de Patente 1: WO2004/089373

55 Divulgación de la invención

- Un objetivo de la invención es proporcionar sustancias novedosas que tengan un efecto antagonista del receptor H3 de histamina (un efecto de inhibición de histamina para unirse a un receptor H3 de histamina) o un efecto agonista inverso del receptor H3 de histamina (un efecto de inhibir la actividad homeostática que tiene un receptor de histamina H3), o es decir, una sustancia novedosa que actúe como antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina en organismos vivos.
- 60

- Para conseguir el objetivo anterior, los presentes inventores proporcionan: (1) el compuesto 4-(2-metoxipirimidin-5-il)-9-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65

El compuesto, o su sal del anterior (1), actúa como un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina en organismos vivos.

Estudios recientes han demostrado que un receptor H3 de histamina tiene actividades hemostática sumamente altas (actividades observadas en ausencia de un factor agonista endógeno (por ejemplo, histamina)) en las células/tejidos que expresan el receptor o en una fracción de la membrana procedente de las células/tejidos que expresan e incluso en organismos vivos (por ejemplo, véase Nature, vol. 408, pág. 860). Se indica que estas actividades hemostáticas se inhiben por un agonista inverso. Por ejemplo, tioperamida o siproxifán inhibe la actividad homeostática auto-receptora de un receptor H3 de histamina y, como resultado, estimula la liberación de neurotransmisores (por ejemplo, histamina) de la terminación nerviosa.

En cuanto a las ratas, un inhibidor selectivo de alto nivel de histamina sintetasa (histidina descarboxilasa) inhibe la vigilia de las ratas y, por lo tanto, la histamina participa en el control de la vigilia motriz. En cuanto a los gatos, la administración de un agonista del receptor H3 de histamina, (R)-(α)-metilhistamina, en gatos aumenta su sueño profundo de onda lenta (por ejemplo, véase Brain Research, Vol. 523, pág. 325 (1990)).

Contrariamente a esto, un agonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina, tioperamida dependiente de la dosis, aumenta la vigilia y disminuye la onda lenta y el sueño REM (por ejemplo, véase Life Science, vol. 48, pág. 2397 (1991)). Un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina, la tioperamida o GT-2331, reduce la cataplexia emocional y el sueño de perros narcolépticos (por ejemplo, véase Brain Research, Vol. 793, pág. 279 (1998)).

Esta información sugiere que el receptor H3 podrá participar en el control de vigilia-sueño y en las enfermedades asociadas al trastorno del sueño, lo que sugiere además una posibilidad de que un agonista, antagonista o agonista inverso H3 selectivo de histamina, puede ser útil para el tratamiento de trastornos del sueño o de diversas enfermedades asociadas al trastorno del sueño (por ejemplo, hipersomnia idiopática, hipersomnia recurrente, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastorno de acromoción periódica del sueño, síndrome de apnea del sueño, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de fatiga crónica, trastorno del sueño REM, insomnio senil, enajenación del sueño de los trabajadores nocturnos, insomnio idiopático, insomnio recurrente, insomnio primario, depresión, ansiedad, esquizofrenia). Por consiguiente, se puede considerar que el compuesto anterior (1), o sus sales, que actúa como un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina puede ser eficaz para la prevención y remedio de trastornos del sueño y diversas enfermedades de asociadas al trastorno del sueño.

En ratas, antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina, tioperamida o GT-2331, alivia la afección del trastorno de aprendizaje (LD) y el trastorno del déficit de atención por hiperactividad (ADD) (por ejemplo, véase Life Science, vol. 69, pág. 469 (2001)). Además en ratas, un agonista del receptor H3 de histamina, (R)-(α)-metilhistamina, disminuye sus efectos objeto cognitivos y de aprendizaje en la prueba de cognición del objeto y en la prueba de participación pasiva con ellos.

Por otra parte, en una prueba de la amnesia inducida por escopolamina, un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina, la tioperamida en función de la dosis, alivia la amnesia provocada por el producto químico (por ejemplo, véase Pharmacology, Biochemistry and Behavior, Vol. 68, pág. 735 (2001)).

Esta información sugiere la posibilidad de que un antagonista o agonista inverso de los receptores H3 de histamina puede ser útil para la prevención o remedio de un trastorno de la memoria/aprendizaje y diversas enfermedades acompañadas por éste (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, déficit de atención/trastorno por hiperactividad). Por consiguiente, también puede considerarse que el compuesto anterior (1), o su sal, puede ser eficaz para la prevención o remedio de dicho trastorno de la memoria/aprendizaje y diversas enfermedades acompañadas por éste.

Con respecto a las ratas, la administración de histamina a su ventrículo inhibe su acción de alimentación, lo que sugiere por consiguiente que la histamina puede participar en el control de la acción de alimentación (por ejemplo, véase Journal of Physiology and Pharmacology, vol. 49, pág. 191 (1998)). De hecho, un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina, la tioperamida inhibe en función de la dosis la acción de alimentación y estimula la liberación intracerebral de histamina (por ejemplo, véase Behavioral Brain Research, Vol. 104, pág. 147 (1999)).

Esta información sugiere que un receptor H3 de histamina puede participar en el control de la acción de alimentación, lo que sugiere además que un antagonista o agonista inverso H3 de histamina puede ser útil para la prevención o el remedio de las enfermedades del sistema metabólico (síndromes metabólicos) tal como el trastorno de la alimentación, la obesidad, la diabetes, la emaciación o la hiperlipidemia. Por consiguiente, puede considerarse que el compuesto anterior (1), o su sal, puede ser eficaz también para la prevención o el remedio de dichas enfermedades del sistema metabólico.

En las ratas, un agonista del receptor H3 de histamina, (R)-(α)-metilhistamina, reduce su presión diastólica basal en función de la dosis, y su acción se antagoniza por un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina,

tioperamida (por ejemplo, véase European Journal of Pharmacology, Vol. 234, pág. 129, (1993)).

Esta información sugiere que un receptor H3 de histamina puede participar en el control de la presión sanguínea, el ritmo cardíaco y el gasto cardíaco, lo que sugiere además que un agonista, antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina puede servir para la prevención o el remedio de enfermedades del sistema circulatorio tales como la hipertensión y diversos trastornos cardíacos. Por consiguiente, puede considerarse que el compuesto anterior (1), o su sal, puede ser eficaz también para la prevención o el remedio de dichas enfermedades del sistema circulatorio.

En ratones, un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina, la tioperamida en función de la dosis inhibe el espasmo inducido por el choque eléctrico o la convulsión epiléptica provocada por pentileno tetrazol (PTZ) (por ejemplo, véase European Journal of Pharmacology, Vol. 234, pág. 129 (1993) y Pharmacology, Biochemistry and Behavior, Vol. 68, pág. 735 (2001)).

Esta información sugiere que un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina puede ser útil para la prevención o el remedio de la epilepsia o espasmo central. Por consiguiente, puede considerarse que el compuesto anterior (1), o su sal, puede ser eficaz también para la prevención o remedio de dicha epilepsia o espasmo central.

Por consiguiente, la invención también proporciona una prevención o remedio para las enfermedades del sistema metabólico, las enfermedades del sistema circulatorio o las enfermedades del sistema nervioso, que contiene, como principio activo del mismo, el compuesto anterior (1), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las enfermedades del sistema metabólico son al menos una seleccionada entre obesidad, diabetes, trastorno de la secreción hormonal, hiperlipidemia, gota y esteatosis hepática.

Las enfermedades del sistema circulatorio son al menos una seleccionada entre la estenocardia, la insuficiencia cardíaca aguda/congestiva, infarto cardíaco, arteriosclerosis coronaria, hipertensión, nefropatía y trastorno electrolítico.

Las enfermedades del sistema nervioso son al menos una seleccionada entre el trastorno del sueño, enfermedades acompañadas por trastorno del sueño, bulimia, trastorno emocional, epilepsia, delirio, demencia, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno de la memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno cognitivo, trastorno del movimiento, parestesia, disosmia, resistencia a la morfina, dependencia de fármacos, alcoholismo y temblor.

Las enfermedades del sistema nervioso son al menos una seleccionada entre la hipersomnia idiopática, la hipersomnia recurrente, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastorno de acromoción periódica del sueño, trastorno de la apnea del sueño, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de la fatiga crónica, trastorno del sueño REM, insomnio senil, enajenación del sueño de trabajadores nocturnos, insomnio idiopático, insomnio recurrente, insomnio primario, depresión, ansiedad y esquizofrenia.

El compuesto anterior (1), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, puede utilizarse combinado con cofármacos. Por consiguiente, la invención proporciona además un agente preventivo o remedio para las enfermedades del sistema metabólico, enfermedades del sistema circulatorio o enfermedades del sistema nervioso, que contiene el compuesto anterior (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un cofármaco, como principios activos del mismo. El cofármaco incluye un remedio para la diabetes, un remedio para la hiperlipidemia, un remedio para la hipertensión, un fármaco contra la obesidad. Pueden utilizarse dos o más de dichos cofármacos en el presente documento, combinados.

El agente preventivo o remedio para las enfermedades del sistema metabólico, enfermedades del sistema circulatorio o enfermedades del sistema nervioso, que proporciona la invención en el presente documento, puede comprender los siguientes apartados (i), (ii) y (iii):

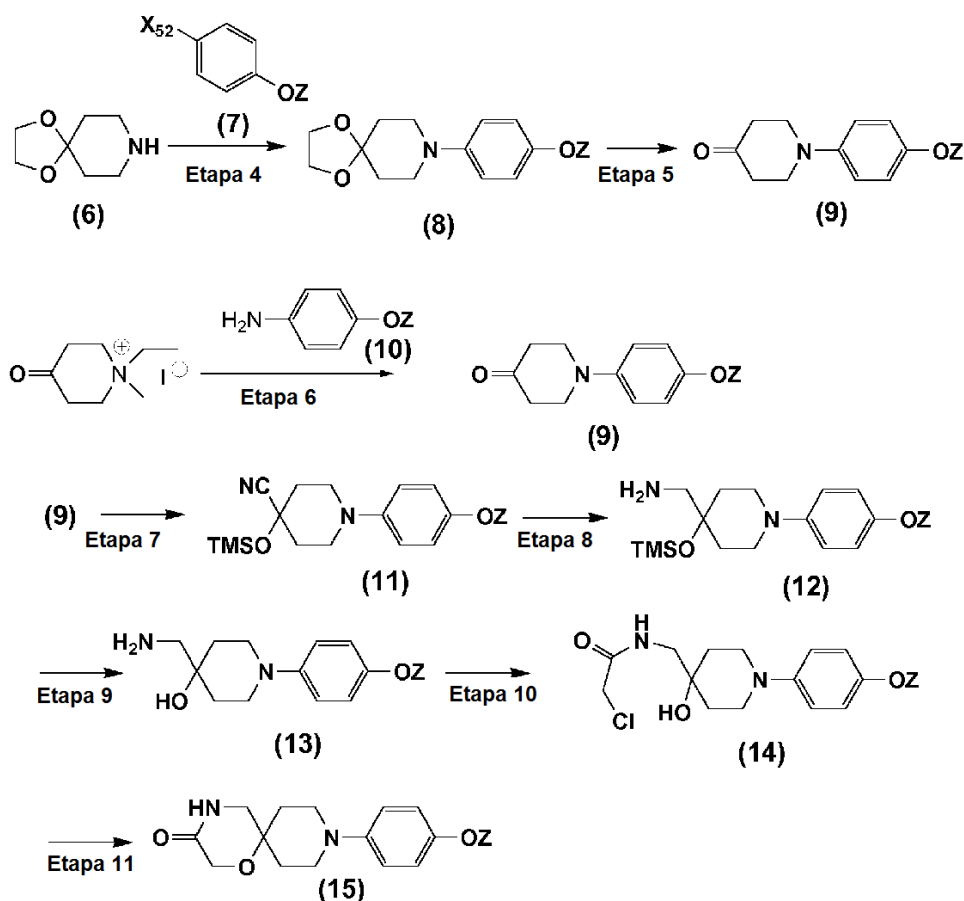
- (i) un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de los anteriores (1);
- (ii) al menos uno seleccionado entre el grupo de los siguientes apartados (a) a (g):

- (a) un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina excepto (i);
- (b) una biguanida,
- (c) un PPAR (receptor activado por proliferadores de peroxisomas)-agonista;
- (d) insulina,
- (e) somatostatina,
- (f) un inhibidor de α -glucosidasa,
- (g) un promotor de la secreción de insulina;

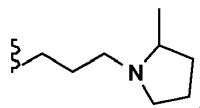
- (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona una sustancia que tiene un efecto de inhibición de la histamina de la unión a un receptor H3 de histamina o que tiene una actividad de inhibición de la actividad homeostática que tiene un receptor H3 de histamina, o es decir, una sustancia capaz de funcionar eficazmente como un antagonista o un agonista inverso con respecto a un receptor H3 de histamina cuando se toma en organismos vivos.

El compuesto (I-2) de la invención puede producirse de acuerdo con el siguiente método, usando un compuesto (15) como el material de partida en el mismo. A continuación, se describe en primer lugar un método de producción para el compuesto (15), y después se describe método de producción para el compuesto (I-2). Método de producción para el compuesto (15):



[En la fórmula, Z se refiere a un grupo bencilo o un grupo metilo, o se refiere a la siguiente fórmula:



TMS se refiere a un grupo trimetilsililo, X₅₂ representa un átomo de halógeno].

(Etapa 4)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (8) haciendo reaccionar un compuesto (6) y un compuesto (7) en presencia de una base. La reacción en esta etapa puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, Vol. 66, 2001, págs. 2560-2565), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

La base que se va a usar en esta etapa incluye, por ejemplo, terc-butoxido sódico, carbonato de cesio, entre otros. La cantidad de la base puede ser generalmente de 1 a 5 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (6), preferiblemente de 1 a 2 equivalentes.

En el compuesto (7), X_{52} representa un átomo de halógeno, incluyendo concretamente, por ejemplo, un átomo de bromo y un átomo de yodo, entre otros.

El compuesto (7) incluye, por ejemplo, 4-benciloxibromobenceno, 4-benciloxiidobenceno, 4-metoxibromobenceno, 4-metoxiidobenceno, entre otros.

La cantidad del compuesto (7) puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (6), preferiblemente de 1 a 3 equivalentes.

En esta reacción, se usarán un catalizador y un ligando. El catalizador es preferiblemente un catalizador de Pd, incluyendo concretamente, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)_2$, entre otros. La cantidad del catalizador de Pd puede ser generalmente de 0,001 a 1,0 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (6), preferiblemente de 0,01 a 0,05 equivalentes.

El ligando incluye, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfinobifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-dimetilaminobifenilo, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, entre otros.

La cantidad del ligando puede ser generalmente de 0,01 a 1,0 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (6), preferiblemente de 0,02 a 0,1 equivalentes.

Sin definirse específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, dioxano, N,N-dimetilformamida, tolueno, entre otros. De estos, se prefieren dioxano, N,N-dimetilformamida, entre otros. La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 60 °C a 100 °C. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 2 a 15 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (8) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni purificarse.

(Etapa 5)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (9) eliminando el grupo acetal del compuesto (8) obtenido en la etapa 4 anterior.

La reacción en esta etapa puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 29, 1986, págs. 369-375), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

En el caso en el que Z en el compuesto (8) es un grupo bencilo, por ejemplo, el compuesto (8) puede hacerse reaccionar con una solución acuosa de ácido fórmico, una solución acuosa de ácido acético o ácido p-toluenosulfónico monohidrato. De estos, se prefiere una solución acuosa de ácido fórmico. La cantidad de ácido fórmico que se va a usar puede ser generalmente de 1 a 100 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (8), preferiblemente de 10 a 50 equivalentes.

Sin definirse específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, agua, metil alcohol, alcohol etílico, acetona, entre otros. De estos, se prefiere agua. La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 50 °C a 100 °C. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 5 a 15 horas.

En el caso en el que Z en el compuesto (8) es un grupo metilo, por ejemplo, el compuesto (8) puede hacerse reaccionar con ácido clorhídrico concentrado, ácido sulfúrico concentrado, una solución acuosa de ácido fórmico o una solución acuosa de ácido acético, entre otros. De estos, se prefiere ácido clorhídrico concentrado.

La cantidad de ácido clorhídrico concentrado que se va a usar puede ser generalmente de 1 a 100 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (8), preferiblemente de 10 a 50 equivalentes.

Sin definirse específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, agua, metil alcohol, alcohol etílico, acetona, entre otros. De estos, se prefiere agua.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 25 °C a 50 °C. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 a 30 horas, preferiblemente de 5 a 15 horas.

(Etapa 6)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (9) haciendo reaccionar 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio y un compuesto (10). La reacción en esta etapa puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía

(por ejemplo, Organic Letters, Vol. 1, 1999, págs. 1261-1262; European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 35, 2000, págs. 839-851), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

La base que se va a usar en esta etapa incluye, por ejemplo, carbonato potásico, carbonato sódico, entre otros. La cantidad de la base puede ser generalmente de 1 a 5 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (10), preferiblemente de 1 a 2 equivalentes.

El compuesto (10) que se va a usar en esta etapa incluye, por ejemplo, 4-benciloxianilina, 4-metoxianilina, 4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}anilina 4-metilbencenosulfonato, entre otros.

La cantidad de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (10), preferiblemente de 1 a 3 equivalentes.

Sin definirse específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción. Se recomienda etanol-agua.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 80 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 4 a 10 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (9) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni purificarse.

(Etapa 7)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (11) haciendo reaccionar el compuesto (9) obtenido en la etapa 5 o la etapa 6 y cianuro de trimetilsililo (TMSCN) en presencia de una base. La reacción en esta etapa puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, Synthetic Communications, Vol. 24, 1994, págs. 1483-1487), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

La base que se va a usar en esta etapa incluye, por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina, entre otros. La cantidad de la base puede ser generalmente de 0,1 a 1 equivalente con respecto a 1 equivalente del compuesto (9), preferiblemente de 0,1 a 0,5 equivalentes.

La cantidad de cianuro de trimetilsililo que se va a usar puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (9), preferiblemente de 1 a 3 equivalentes.

Sin definirse específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, entre otros. De estos, se prefiere cloroformo.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 15 horas.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

Obtenido de este modo, el compuesto (11) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni purificarse.

(Etapa 8)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (12) reduciendo el grupo ciano en el compuesto (11) obtenido en la etapa 7 anterior.

El agente de reducción que se va a usar en esta etapa incluye LiAlH_4 , Ni Raney, entre otros. La cantidad del agente reductor puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (11), preferiblemente de 1 a 2 equivalentes.

Sin definirse específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, entre otros. De estos, se prefiere tetrahidrofurano. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 30 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 2 horas. La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

Obtenido de este modo, el compuesto (12) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni

purificarse.

(Etapa 9)

- 5 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (13) eliminando el grupo TMS (trimetilsililo) del compuesto (12) obtenido en la etapa 8 anterior.

La eliminación del grupo TMS puede conseguirse, por ejemplo, procesando el compuesto (12) con ácido clorhídrico 6 N en un disolvente tal como metanol.

- 10 La cantidad de ácido clorhídrico 6 N que se va a usar puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (12), preferiblemente de 2 a 6 equivalentes.

- 15 Sin definirse específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, metanol, etanol, entre otros. De estos, se prefiere metanol.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 2 horas.

- 20 La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 10 °C a 30 °C.

Obtenido de este modo, el compuesto (13) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni purificarse.

- 25 (Etapa 10)

- 30 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (14) haciendo reaccionar el compuesto (13) obtenido en la etapa 9 anterior y cloruro de 2-cloroacetilo en presencia de una base. La reacción en esta etapa puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 26, 1983, págs. 855-861), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

- 35 La base que se va a usar en esta etapa incluye, por ejemplo, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, entre otros. La cantidad de la base puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (13), preferiblemente de 2 a 3 equivalentes.

La cantidad de cloruro de 2-cloroacetilo puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (13), preferiblemente de 1 a 2 equivalentes.

- 40 Sin definirse específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, entre otros. De estos, se prefiere un disolvente mixto de acetonitrilo y agua. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 30 minutos a 10 horas, preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

- 45 Obtenido de este modo, el compuesto (14) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni purificarse.

- 50 (Etapa 11)

- 55 Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (15) a través de ciclación intramolecular del compuesto (14) en presencia de una base. La reacción en esta etapa puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 26, 1983, págs. 855-861), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

La base que se va a usar en esta etapa incluye, por ejemplo, terc-butóxido potásico, terc-pentóxido sódico, entre otros.

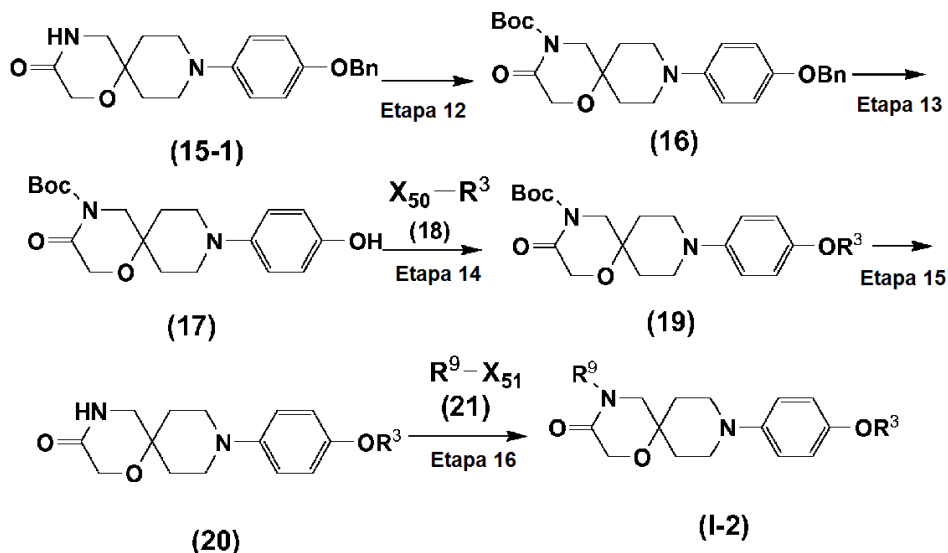
- 60 La cantidad de la base puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (14), preferiblemente de 1 a 3 equivalentes.

- 65 Sin definirse específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, alcohol terc-butílico, 2-metil-2-butil alcohol. De estos, se prefiere un disolvente mixto de N,N-dimetilformamida y 2-metil-2-butil alcohol, entre otros. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 30 minutos a 15 horas, preferiblemente de 30 minutos a 1 hora. La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C.

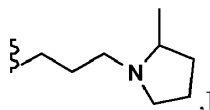
Obtenido de este modo, el compuesto (15) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni purificarse.

5

Método de producción para el compuesto (I-2):



- 10 [En la fórmula, Bn se refiere a un grupo bencilo; cada uno de X₅₀ y X₅₁ se refiere a un átomo de halógeno; R₉ se refiere a 2-metoxipirimidin-5-ilo; y R₃ se refiere a la siguiente fórmula:



]

15

(Etapa 12)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (16) introduciendo un grupo Boc en el grupo amido de un compuesto (15-1), o es decir, el compuesto (15) donde Z es un grupo bencilo.

20

La introducción del grupo Boc puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, escrito por T. W. Green, 2ª Ed., de John Wiley & Sons, 1991), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual. Concretamente, para la introducción del grupo Boc, por ejemplo, el compuesto (15-1) se hace reaccionar con (Boc)₂O generalmente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (15-1), en presencia de una base tal como trietilamina generalmente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (15-1) en un disolvente tal como cloroformo, produciendo de este modo el compuesto (16). En general, puede estar presente de 0,1 a 1 equivalente de 4-dimetilaminopiridina en el sistema de reacción.

25

Obtenido de este modo, el compuesto (16) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni purificarse.

35

(Etapa 13)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (17) eliminando el grupo bencilo del compuesto (16) obtenido en la etapa 12 anterior.

40

La eliminación del grupo bencilo puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis que se ha mencionado anteriormente, o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

La eliminación del grupo bencilo puede conseguirse, por ejemplo, procesando el compuesto (16) con una cantidad catalítica de Pd-C en un disolvente tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno.

Obtenido de este modo, el compuesto (17) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni purificarse.

(Etapa 14)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (19) haciendo reaccionar el compuesto (17) obtenido en la etapa 13 anterior y un compuesto (18) en presencia de una base.

La base que se va a usar en esta etapa incluye, por ejemplo, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato sódico, entre otros. La cantidad de la base puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (17), preferiblemente de 3 a 5 equivalentes.

X₅₀ en la fórmula del compuesto (18) representa un átomo de halógeno, incluyendo concretamente, por ejemplo, un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo de cloro.

El compuesto (18) incluye concretamente, por ejemplo, bromhidrato de (2R)-1-(3-bromopropil)-2-metilpirrolidina.

El disolvente que se va a usar en esta reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, acetona, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tolueno, entre otros. De estos, se prefieren acetona, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 25 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 5 a 15 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (19) en la invención puede aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción de disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, entre otros.

(Etapa 15)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (20) eliminando el grupo Boc del compuesto (19) obtenido en la etapa 14 anterior.

La eliminación del grupo Boc puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía Protective Groups in Organic Synthesis que se ha mencionado anteriormente, o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

Concretamente, por ejemplo, el compuesto que tiene el grupo Boc (19) puede hacerse reaccionar con un ácido tal como ácido trifluoroacético (en lo sucesivo en el presente documento denominado como "TFA"). La cantidad de TFA que se va a usar puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (19), preferiblemente de 2 a 3 equivalentes. El disolvente que se va a usar puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, entre otros. De estos, se prefieren cloroformo, cloruro de metileno. La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (20) puede aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción de disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, entre otros.

(Etapa 16)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (I-2) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (20) obtenido en la etapa 15 anterior y un compuesto (21). La reacción en esta etapa puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, Journal of American Chemical Society, Vol. 124, 2002, págs. 7421-7428), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

La cantidad del compuesto (21) que se va a usar puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (20), preferiblemente de 1 a 2 equivalentes.

Se usan yoduro de cobre (I), fosfato potásico y N,N'-dimetildiaminoetano en el sistema de reacción para conseguir la reacción.

La cantidad de yoduro de cobre (I) que se va a usar puede ser generalmente de 0,01 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (20), preferiblemente de 0,5 a 1,0 equivalentes.

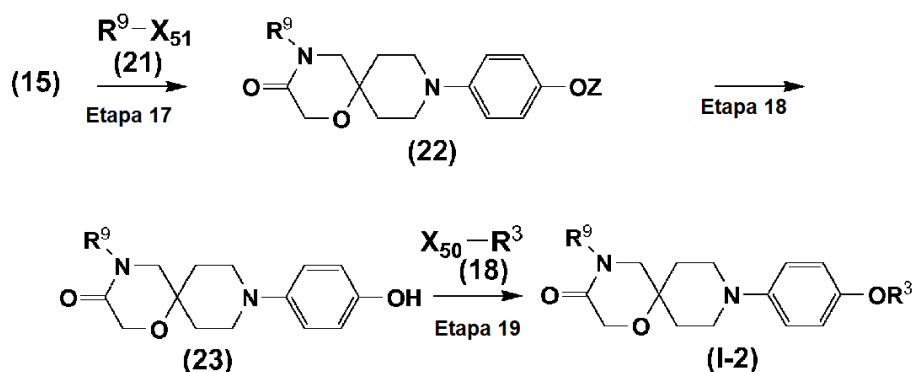
La cantidad de fosfato potásico que se va a usar puede ser generalmente de 1 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (20), preferiblemente de 1 a 3 equivalentes.

La cantidad de N,N'-dimetildiaminoetano que se va a usar puede ser generalmente de 0,01 a 10 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (20), preferiblemente de 0,5 a 1,0 equivalentes.

Sin definirse específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera con la reacción e incluye, por ejemplo, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, entre otros. De estos, se prefieren 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción puede ser generalmente de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 80 °C a 120 °C. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 1 a 48 horas, preferiblemente de 5 a 15 horas.

Obtenido de este modo, el compuesto (I-2) puede aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros.

El compuesto (I-2) de la invención también puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.



[En la fórmula, los símbolos tienen los mismos significados que anteriormente].

(Etapa 17)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (22) haciendo reaccionar un compuesto (15) y un compuesto (21). La reacción en esta etapa puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, Journal of American Chemical Society, Vol. 124, 2002, págs. 7421-7428), o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

Se hacen existir yoduro de cobre (I), fosfato potásico y N,N'-dimetildiaminoetano en el sistema de reacción para conseguir la reacción.

La cantidad de yoduro de cobre (I), fosfato potásico y N,N'-dimetildiaminoetano que se va a usar puede ser la misma que en la etapa 16 anterior; y el disolvente de reacción, el tiempo de reacción y la temperatura de reacción pueden ser iguales que en la etapa 8 anterior.

Obtenido de este modo, el compuesto (22) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni purificarse, o sin aislarse ni purificarse.

(Etapa 18)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (23) eliminando el grupo protector del grupo hidroxilo del compuesto (22) obtenido en la etapa 17 anterior.

La reacción en esta etapa puede conseguirse de acuerdo con un método descrito en la bibliografía Protective Groups in Organic Synthesis que se ha descrito anteriormente, o un método similar a éste, o una combinación del método con un método habitual.

En el caso en el que el grupo protector del grupo hidroxilo sea un grupo bencilo, puede procesarse 1 equivalente del compuesto (22) con 0,1 a 1 equivalente, preferiblemente de 0,1 a 0,5 equivalentes de Pd al 10 %-C en una atmósfera de hidrógeno en metanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o sus disolvente mixto, obtenido de este modo el compuesto (23). En el caso en el que el grupo protector del grupo hidroxilo sea un grupo metilo, el compuesto (22) puede procesarse con tribromuro de boro generalmente en una cantidad de 1 a 4 equivalentes con respecto a 1 equivalente del compuesto (22), preferiblemente de 2 a 4 equivalentes, en un disolvente tal como cloroformo, cloruro de metileno, obteniendo de este modo el compuesto (23).

Obtenido de este modo, el compuesto (23) puede someterse a la siguiente etapa, después de aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros, o sin aislarse ni purificarse, o sin aislarse ni purificarse.

(Etapa 19)

Esta etapa es un proceso para producir un compuesto (I-2) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (23) obtenido en la etapa 18 anterior y un compuesto (18) en presencia de una base. La reacción en esta etapa puede ser la misma que en la etapa 14 anterior en cuanto el tipo y la cantidad del compuesto (18), el disolvente de reacción, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción, excepto que se usa el compuesto (23) en lugar de el compuesto (17).

Obtenido de este modo, el compuesto (I-2) de la invención puede aislarse y purificarse en un método de aislamiento y purificación conocido de, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción de disolvente, reprecipitación, cromatografía, entre otros.

El derivado de piperidina novedoso de la invención puede existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables, y las sales pueden producirse de una manera habitual, usando el compuesto (I). Las sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, hidroháluros (por ejemplo, clorhidratos, fluorhidratos, bromhidratos, yodhidratos), sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, nitratos, percloratos, sulfatos, fosfatos, carbonatos), alquilsulfonatos inferiores (por ejemplo, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos), arilsulfonatos (por ejemplo, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos, maleatos), y sales de aminoácidos (por ejemplo, glutamatos, aspartatos).

Las sales de adición de bases incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas, sales potásicas), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales cálcicas, sales de magnesio), sales de amonio, y sales de adición de base orgánica (por ejemplo, guanidina, trietilamina, dicitlohexilamina). Además, el compuesto de la invención puede estar en cualquier forma de hidratos o solvatos del compuesto libre o sales.

El compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por vía oral o parenteral.

En el uso clínico del compuesto de la invención, pueden añadirse al mismo aditivos farmacéuticamente aceptables para formular diversas preparaciones de acuerdo con la ruta de administración pretendida de las mismas. Pueden usarse en el presente documento diversos aditivos usados generalmente en el campo de las composiciones farmacéuticas, incluyendo, por ejemplo, gelatina, lactosa, azúcar blanco, óxido de titanio, almidón, celulosa cristalina, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, almidón de maíz, cera microcristalina, vaselina blanca, metasilicato aluminato de magnesio, fosfato cálcico anhidro, ácido cítrico, citrato trisódico, hidroxipropilcelulosa, sorbitol, éster de ácidos grasos de sorbitán, polisorbato, éster de ácidos grasos de sacarosa, polioxietileno, aceite de ricino endurecido, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, anhídrido del ácido silícico ligero, talco, aceite vegetal, alcohol bencilico, goma arábica, propilenglicol, polialquilenglicol, ciclodextrina e hidroxipropilciclodextrina, entre otros.

Una mezcla del compuesto de la invención y los aditivos anteriores puede usarse como preparaciones sólidas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, supositorios) y preparaciones líquidas (por ejemplo, jarabes, elixires, inyecciones). Estas preparaciones pueden producirse en cualquier método habitual conocido en el campo de las composiciones farmacéuticas. Las preparaciones líquidas pueden estar en tal forma que se disuelvan o se suspendan en agua o en cualquier otro medio adecuado antes de su uso. Especialmente para inyecciones, la preparación puede disolverse o suspenderse, si se desea, en una solución salina fisiológica o de glucosa, y pueden añadirse a la misma un tampón y un conservante. Las preparaciones pueden contener el compuesto de la invención en una cantidad del 1,0 al 100 % en peso, preferiblemente de 1,0 al 60 % en peso de la preparación.

El compuesto de la invención puede formularse en preparaciones, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes Ejemplos de Formulación.

(Ejemplo de formulación 1)

10 partes del compuesto del Ejemplo 1 que se va a describir a continuación en el presente documento, 15 partes de

óxido de magnesio pesado y 75 partes de lactosa se mezclan uniformemente para preparar una preparación en polvo o granular que tiene un tamaño de partícula de como máximo 350 µm. La preparación se encapsula para dar cápsulas.

5 (Ejemplo de formulación 2)

45 partes del compuesto del Ejemplo 1 que se va a describir a continuación en el presente documento, 15 partes de almidón, 16 partes de lactosa, 21 partes de celulosa cristalina, 3 partes de alcohol polivinílico y 30 partes de agua destilada se mezclan uniformemente, después se muelen, se granulan, se secan y después se tamizan para dar una
10 preparación granular que tiene un diámetro de partícula de 1410 a 177 µm.

(Ejemplo de formulación 3)

Se preparar una preparación granular de la misma manera que en el Ejemplo de formulación 2. Se mezclan
15 96 partes de la preparación granular con 3 partes de estearato cálcico, y se conforman a presión en comprimidos que tienen un diámetro de 10 mm.

(Ejemplo de formulación 4)

20 90 partes de la preparación granular obtenida de acuerdo con el método del Ejemplo de formulación 2 se mezclan con 10 partes de celulosa cristalina y 3 partes de estearato cálcico, y se conforman bajo compresión en comprimidos que tienen un diámetro de 8 mm. Éstos se recubren con una suspensión mixta de jarabe de gelatina y se precipitan con carbonato de calcio para dar comprimidos recubiertos de azúcar.

25 Estas preparaciones pueden contener algún otro fármaco terapéuticamente eficaz, como se describe a continuación.

En su utilización, el compuesto de la invención puede combinarse con algún otro fármaco eficaz para el tratamiento (prevención o terapia) de trastornos metabólicos o trastornos alimenticios. Los ingredientes individuales que deben combinarse pueden administrarse en diferentes momentos o al mismo tiempo, ya sea como una preparación o como
30 diferentes preparaciones divididas. La combinación del compuesto de la invención con cualquier otro fármaco eficaz para el tratamiento de trastornos metabólicos o trastornos alimenticios incluye, en principio, combinaciones de los mismos con alguno y todos los fármacos eficaces para el tratamiento de los trastornos metabólicos o de los trastornos alimenticios.

35 El compuesto de la invención puede combinarse también con cualquier otro fármaco eficaz para la hipertensión, hipertensión relacionada con la obesidad, trastornos relacionados con la hipertensión, cardiomegalia, hipertrofia del ventrículo izquierdo, trastornos metabólicos, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad (éstos se denominan en lo sucesivo en el presente documento "cofármacos"). Combinados con el compuesto de la invención, dichos cofármacos pueden administrarse al mismo tiempo o en diferentes momentos o sucesivamente para la prevención o
40 tratamiento de los trastornos que se han mencionado anteriormente. Cuando el compuesto de la invención se utiliza simultáneamente con uno o más cofármacos, entonces puede estar en una composición farmacéutica para administración de una dosis. Sin embargo, en dicha terapia de combinación, la composición que contiene el compuesto de la invención y el cofármaco puede administrarse a sujetos simultáneamente, por separado o sucesivamente. La composición y el cofármaco pueden envasarse por separado. Pueden administrarse en
45 momentos diferentes.

La dosis de cofármaco puede depender de la utilización clínica del mismo, y puede determinarse de manera apropiada según el sujeto de administración, la vía de administración, las enfermedades y la combinación. La forma del cofármaco para administración no se define específicamente, y puede combinarse con el compuesto de la invención cuando se administran. El modo de administración, incluye, por ejemplo, los siguientes: 1) Un compuesto de la invención se combina con un cofármaco para dar una única preparación para una única administración; 2) un compuesto de la invención y un cofármaco se formulan por separado en dos preparaciones diferentes, y las dos preparaciones se administran simultáneamente en una vía de administración; 3) un compuesto de la invención y un cofármaco se formulan por separado en dos preparaciones diferentes, y se administran en momentos diferentes en una y la misma vía de administración; 4) un compuesto de la invención y un cofármaco se formulan por separado en dos preparaciones diferentes, y se administran al mismo tiempo por dos vías de administración diferentes; 5) un compuesto de la invención y un cofármaco se formulan por separado en dos preparaciones diferentes, y se administran en diferentes momentos por diferentes vías de administración (por ejemplo, un compuesto de la invención y un cofármaco se administran en este orden, o en un orden contrario a éste). La relación de la mezcla del
50 compuesto de la invención y el cofármaco puede determinarse de manera adecuada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración y la enfermedad para la administración.

Los cofármacos útiles en la invención incluyen fármacos terapéuticos para diabetes, fármacos terapéuticos para hiperlipidemia, fármacos terapéuticos para hipertensión y fármacos contra la obesidad. Pueden combinarse dos o
65 más de dichos cofármacos en cualquier relación deseada.

Los fármacos terapéuticos para la diabetes incluyen, por ejemplo, los siguientes:

- 1) agonistas γ de PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma) tales como glitazonas (por ejemplo, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, MCC-555, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, PRL49653, CLX-0921, 5-BTSD), GW-0207, LG-100641, LY-300512;
- 2) biguanidas, tales como metformina, buformina, fenformina;
- 3) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B;
- 4) sulfonilureas tales como acetohexamida, cloropropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, glicilazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, trazamida, tolubutamida;
- 5) meglitinidas tales como repaglinida, nateglinida;
- 6) inhibidores de α -glucósido hidrolasa tales como acarbosa, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicin-Q, salbostatina, CKD-711, MDL-25.673, MDL-73.945, MOR14;
- 7) inhibidores de α -amilasa tales como tendamistat, trestatin, A13688;
- 8) promotores de secreción de insulina tales como linogirida, A-4166;
- 9) inhibidores de oxidación de ácidos grasos tales como clomoxir, etomoxir;
- 10) antagonistas de A2 tales como midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, earoxan, fluparoxan;
- 11) insulina o miméticos de insulina tales como biota, LP-100, novalapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, insulina cinc, Lys-Pro-insulina, GLP-1, (73-7), GLP1 (7-36) -NH;
- 12) no tiazolidindionas tales como JT-501, farglitazar;
- 13) agonistas dobles de PPAR α/γ tales como CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L796449, LR-90, SB219994;
- 14) otros sensibilizantes de insulina, y
- 15) agonistas del receptor VPAC2.

Los fármacos terapéuticos para hiperlipidemia, incluyen, por ejemplo, los siguientes:

- 1) promotores de absorción de ácidos biliares tales como colesterilamina, colesevelem, colestipol, derivados de dextrano dialquilaminoalquil reticulados, Colestid®, LoCholest®, Questran®;
- 2) inhibidores de HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina, ZD-4522;
- 3) inhibidores de HMC-CoA sintasa;
- 4) inhibidores de absorción de colesterol tales como éster de snatol, β -sitosterol, glucósido de esterol, ezetimiba;
- 5) inhibidores de ACAT (acil-CoA-colesterol aciltrasalilasa) tales como avasimiba, eflucimiba, KY-505, SMP-709;
- 6) inhibidores de CETP tales como JTT705, torcetrapib, CP532632, BAY-63-2149, SC-591, SC-795;
- 7) inhibidores de escualano sintetasa;
- 8) antioxidantes tales como probucol;
- 9) agonistas de PPAR α tales como beclofibrato, benzafibrato, siprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemcabeno, gemfibrozil, GW-7647, BM-170744, LY-518674, derivados de ácido fibríco (por ejemplo, Atomid®, Lipid®, Tricor®);
- 10) antagonistas del receptor FXR tales como GW-4064, SR-103912;
- 11) agonistas del receptor LXR tales como GW3965, T9013137, XTCO-179628;
- 12) inhibidores de la síntesis de lipoproteínas tales como niacina;
- 13) inhibidores del sistema renina-angiotensina;
- 14) agonistas parciales de PPAR δ ;
- 15) inhibidores de reabsorción de ácidos biliares tales como BARA1453, SC435, PHA384640, S-435, AZD7706;
- 16) agonistas de PPAR δ , tales como GW501516, GW590735;
- 17) inhibidores de síntesis de triglicéridos;
- 18) inhibidores de MTTP (transporte de triglicéridos microsómicos) tales como inplitapida, LAB687, CP346086;
- 19) factores de modificación de la transcripción;
- 20) inhibidores de escualano epoxidasa;
- 21) inductores del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad);
- 22) inhibidores de aglutinación de plaquetas;
- 23) inhibidores de 5-LO (5-lipoxigenasa)/FLAP (proteína activada por 5-lipoxigenasa); y
- 24) agonistas del receptor de niacina.

Los fármacos terapéuticos para hipertensión incluyen, por ejemplo, los siguientes:

- 1) diuréticos de tiazida tales como clorotialidón, clorotiazida, diclorofenamida, hidrofluorotiazida, indapamida, hidroclorotiazida; diuréticos de bucle, tales como bumetanida, ácido etacrínico, flosemida, tolusemida; diuréticos de sodio tales como amilorida, triamtereno; diuréticos antagonistas de aldosterona tales como espironolactona, epilenona;
- 2) bloqueadores de β -adrenalina tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, probanlol, sotalol, tartatolol, tilisolol, timolol;
- 3) bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridil, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lemidipina,

lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina, veraparmilo;

4) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tales como benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, rosinopril, moexipril, quinapril, quinaprilat, ramipril, perindopril, perindoprilol, quanipril, espirapril, tenocapril, trandolapril, zofenopril;

5) inhibidores de endopeptidasa neutros tales como omapatrilat, cadoxatril, ecadotril, fosidotril, sampatrilat, AVE7688, ER4030;

6) antagonistas de endotelina tales como tezosentan, A308165, YM62899;

7) vasodilatadores tales como hidraladina, clonidina, minoxidilo, alcohol nicotínico;

8) antagonistas del receptor de angiotensina II tales como candesartán, eposartán, iribesartán, losartán, prazosartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, EXP-3137, FI6828K, RNH6270;

9) bloqueadores α/β de adrenalina tales como nipradilol, arotinolol, amoslalol;

10) bloqueadores α_1 tales como terazosin, urapidil, purazosin, bunazosin, trimazosin, doxazosin, naftopidil, indolamin, WHIP164, XEN010;

11) agonistas α_2 tales como lofexisidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina, guanobenz; y

12) inhibidores de aldosterona.

Los fármacos contra la obesidad incluyen, por ejemplo, los siguientes:

1) inhibidores del transportador 5HT (serotonina) tales como paroxetina, fluoxetina, fenfluoramina, fluvoxamina, sertralina, imipramina;

2) inhibidores del transportador NE (norepinefrina) tales como GW320659, desipramina, talsupram, nomifensina;

3) antagonistas/agonistas inversos de CB-1 (receptor 1 canabinoide) tales como limonabant (Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), BAY-65-2520 (Bayer), SLV-319 (Sorbei), así como los compuestos desvelados en los documentos USP 5.532.237, USP 4.973.587, USP 5.013.837, USP 5.081.122, USP 5.112.820, USP 5.292.736, USP 5.624.941, USP 6.028.084, WO96/33159, WO98/33765, WO98/43636, WO98/43635, WO01/09120, WO01/96330, WO98/31227, WO98/41519, WO98/37061, WO00/10967, WO00/10968, WO97/29079, WO99/02499, WO01/58869, WO02/076949, WO01/64632, WO01/64633, WO01/64634, WO03/006007, WO03/007887 y EP-658546;

4) antagonistas de glerina, tales como los compuestos desvelados en los documentos WO 01/87355, WO 02/08250;

5) antagonistas/agonistas inversos del receptor (H3) de histamina tales como tioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil-N-(penteril)carbonato, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifeno, GT2395, A331440, los compuestos desvelados en el documento WO 02/15905, O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]carbamato, antagonistas del receptor H3 que contiene piperazina (Lazewska, D. y col., Pharmazie, 56: 927-32 (2001)), derivados de benzofenona Sasse, A. y col., Arch. Pharm. (Weinheim) 334: 45-52 (2001)), N-fenilcarbamatatos sustituidos (Reidemeister, S. y col., Pharmazie, 55: 83-6 (2000)), derivados de proxifeno (Sasse, A. y col., J. Med. Chem., 43: 3335-43 (2000));

6) antagonistas de MCH-1R (receptor 1 de hormona concentradora de melamina) tales como T-226296 (Takeda), SNP-7941 (Synaptic), otros compuestos desvelados en los documentos WO01/82925, WO01/87834, WO02/051809, WO02/06245, WO02/076929, WO02/076947, WO02/04433, WO02/51809, WO02/083134, WO02/094799, WO03/004027 y JP-A-2001-226269;

7) agonistas/antagonistas de MCH-2R (receptor 2 de la hormona concentradora de melamina);

8) antagonistas de NPY1 (neuropéptido Y Y1) tales como BIBP3226, J-115814, BIBO3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879, y otros compuestos desvelados en los documentos USP 6.001.836, WO96/14307, WO01/23387, WO99/51600, WO01/85690, WO01/85098, WO01/85173 y WO01/89528;

9) antagonistas de NPY5 (neuropéptido Y Y5) tales como 152804, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR235.208, FR226928, FR240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, JCF-104, H409/22, y otros compuestos desvelados en los documentos USP 6.140.354, USP 6.191.160, USP 6.258.837, USP 6.313.298, USP 6.337.332, USP 6.329.395, USP 340.683, USP 6.326.375, USP 6.329.395, USP 6.337.332, USP 6.335.345, EP-01010691, EP-01044970, WO97/19682, WO97/20820, WO97/20821, WO97/20822, WO97/20823, WO98/27063, WO00/107409, WO00/185714, WO00/185730, WO00/64880, WO00/68197, WO00/69849, WO01/09120, WO01/14376, WO01/85714, WO01/85730, WO01/07409, WO01/02379, WO01/02379, WO01/23388, WO01/23389, WO01/44201, WO01/62737, WO01/62738, WO01/09120, WO02/20488, WO02/22592, WO02/48152, WO02/49648, WO02/094789, y compuestos desvelados en Norman y col., J. Med. Chem., 43: 4288-4312 (2000);

10) leptinas tales como la leptina recombinante humana (PEG-OB, Hoffman La Roche), metionil-leptina recombinante (Amgen);

11) derivados de leptina tales como los compuestos desvelados en los documentos USP 5.552.524, USP 5.552.523, USP 5.552.522, USP 5.521.283, WO96/23513, WO96/23514, WO96/23515, WO96/23516, WO96/23517, WO96/23518, WO96/23519 y WO96/23520;

12) antagonistas de opioides tales como narlefenó (Revex®), 3-metoxinaltorexona, naloxona, naltorexona, compuestos desvelados en el documento WO 00/21509;

13) antagonistas de Orexina tales como SB-334867A, y otros compuestos desvelados en los documentos WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232, WO 02/51838 y WO 03/023561;

14) agonistas de BRS3 (subtipo 3 del receptor de bombesina);

15) agonistas de CCK-A (colecistoquinina A) tales como AR-R15849, GI-181771, JMV-180, A-71623, SR146131,

y otros compuestos desvelados en el documento USP 5.739.106;

16) CNTF (factores neurotróficos ciliares) tales como Gl-181771 (Glaxo-Smith Kline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170.292, PS149164 (Pfizer);

17) derivados de CNTF tales como axokina (Regeneron), y otros compuestos desvelados en los documentos WO 94/09134, WO 98/22128, WO 99/43813; 18) agonistas de GHS (receptor de secreción de la hormona de crecimiento) tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424.391, L-692.429, L-163.255, y compuestos desvelados en los documentos USP 6.358.951, solicitud de patente de Estados Unidos N° 2002/049196, n° 2002/022637, WO 01/56592, WO 02/32888;

19) agonistas de 5HT_{2c} (receptor de serotonina 2c) tales como BVT933, DPCA37215, IK264, PNU22394, WAY161503, R-1065, YM348, y otros compuestos desvelados en los documentos USP 3.914.250, WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152, WO 02/51844, WO 02/40456 y WO 02/40457;

20) agonistas de Mc3r (receptor de melanocortina 3);

21) agonistas del receptor Mc4r (receptor de melanocortina 4) tales como CHIR86036 (Chiron), ME-10142, ME-10145 (Melacure) y otros compuestos desvelados en los documentos WO99/64002, WO00/74679, WO01/991752, WO01/74844, WO01/70708, WO01/70337, WO01/91752, WO02/059095, WO02/059107, WO02/059108, WO02/059117, WO02/12166, WO02/11715, WO02/12178, WO02/15909, WO02/068387, WO02/068388, WO02/067869, WO03/007949 y WO03/009847;

22) inhibidores de la recaptación de monoaminas tales como sibutramina (Meridia®/Reductil®) y sus sales, y otros derivados desvelados en los documentos USP 4.746.680, USP 4.806.570, USP 5.436.272, solicitud de patente de Estados Unidos N° 2002/0006964, WO 01/27068 y WO 01/62341;

23) inhibidores de la recaptación de serotonina tales como dexfenfuramina, fluoxetina y otros compuestos desvelados en los documentos USP 6.365.633, WO 01/27060 y WO 01/162341;

24) agonistas de GLP1 (peptido 1 similar a glucagón);

25) topiramato (Topimax®);

26) compuesto 57 de Phytopharm (por ejemplo, CP644.673);

27) inhibidores de ACC2 (acetil CoA carboxilasa-2);

28) agonistas de β_3 (receptor 3 de adrenalina) tales como AD9677/TAK677 (Dai-Nippon Pharmaceutical/Takeda Chemical), CL-316.243, SB418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL35135A, CGP12177A, BTA-243, W427353, trecadrina, Zeneca D7114, SR59119A, y otros compuestos desvelados en los documentos USP 5.705.515, USP 5.451.677, WO 01/74782 y WO 02/32897;

29) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa-1);

30) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa-2);

31) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa) tales como cerulenina, C75;

32) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa) tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilastamida, rolipram y cilomilast;

33) agonistas de la hormona β del tiroides tales como KB-2611 (KaroBio BMS), y otros compuestos desvelados en los documentos WO 02/15845, JP-A 2000-256190;

34) activadores 1, 2 o 3 de UCP (proteína de desacoplamiento) tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil-1-propenil)benzoico (TTNPB), ácido retinoico y otros compuestos desvelados en el documento WO 99/00123;

35) acilestrógenos tal como oleilestrona (desvelados en del Mar-Grasa, M. y col, Obesity Research, 9: 202-9 (2001)),

36) antagonistas de glucocorticoides;

37) inhibidores de 11- β HSD1 (11- β -hidroesteroide deshidrogenasa-1) tales como BVT3498, BVT2733, y otros compuestos desvelados en los documentos WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092;

38) inhibidores de SCD1 (estearoil-CoA desaturasa-1);

39) inhibidores de DP-IV (dipeptidil peptidasa-IV) tales como isoleucina tiazolidina, valina pirrolidida, NVP-DPP728, AF237, P93/01, TSL225, TMC-2A/2B/2C, FE999011, P9310/K364, VIP0177, SDZ274-444, y otros compuestos desvelados en los documentos WO03/004498, WO03/004496, EP1258476, WO02/083128, WO02/062764, WO03/000250, WO03/002530, WO03/002531, WO03/002553, WO03/002593, WO03/000180 y WO03/000181;

40) inhibidores de lipasa tales como tetrahidroliptatina (Orlistat/Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, saponina del té, fosfato de dietilumbilferilo, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebelactona B, RHC80267, y otros compuestos desvelados en los documentos WO 01/77094, USP 4.598.089, USP 4.452.813, USP 5.512.565, USP 5.391.571, USP 5.602.151, USP 4.405.644, USP 4.189.438, y USP 4.242.453;

41) inhibidores del transportador de ácidos grasos;

42) inhibidores del transportador de dicarboxilato;

43) inhibidores del transportador de glucosa;

44) inhibidores del transportador de fosfato;

45) antagonistas de melanocortina tales como melanotán II, y otros compuestos desvelados en los documentos WO 99/64002 y WO 00/746799;

46) antagonistas de la hormona concentradora de melanina;

47) antagonistas de galanina;

48) agonistas de CCK;

- 49) hormonas de liberación de corticotropina;
50) agonistas de PDE3 (fosfodiesterasa 3B).

El compuesto de la invención puede combinarse con uno o más de los cofármacos que se han mencionado anteriormente. La combinación del compuesto de la invención con uno o más cofármacos seleccionados entre un grupo que consiste en fármacos para la diabetes y fármacos para la hiperlipidemia es útil para la prevención o remedio de trastornos metabólicos. En particular, una combinación del compuesto de la invención con un fármaco para la hipertensión y un fármaco contra la obesidad junto con un fármaco para la diabetes o un fármaco para la hiperlipidemia es útil para la prevención o el remedio de trastornos metabólicos debido al efecto sinérgico de los mismos.

Cuando el compuesto de la invención se utiliza en zonas clínicas, entonces la dosis y la frecuencia de administración del mismo, puede variar dependiendo del sexo, la edad, el peso corporal y la enfermedad del paciente y del tipo y el alcance del tratamiento del paciente. En la administración oral, en general, la dosis puede ser de 0,01 a 100 mg/kg-adulto/día, preferiblemente de 0,03 a 1 mg/kg-adulto/día, y puede administrarse todo de una vez o puede administrarse en unas pocas veces divididas en unas pocas porciones. En la administración parenteral, su dosis puede ser de 0,001 a 10 mg/kg-adulto/día, preferiblemente de 0,001 a 0,1 mg/kg-adulto/día, y puede administrarse todo de una vez o puede administrarse en unas pocas veces dividido en unas pocas porciones. Los médicos, los veterinarios y los especialistas habituales pueden determinar fácilmente la dosis eficaz necesaria para retardar, inhibir o detener el desarrollo de las enfermedades.

Ejemplos

La invención se describe más concretamente con referencia a los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia, que, sin embargo, no restringen de ninguna manera la invención.

Para la cromatografía de capa fina de los compuestos en los Ejemplos, se usó una placa de gel de sílice 60F245 (Merck); y para la detección, se usó un detector UV. Para la cromatografía en columna sobre gel de sílice, se usaron columnas de gel de sílice cargadas (cartucho FLASH+™, KP-Sil FLASH12+M, FLASH25+M o FLASH40+M (Biotage Japan)). Como una columna de HPLC preparativa de fase inversa, se usó YMC-Comb Prep ProC18 (YMC). Para la espectrometría de masas, se usó Quattro (Micromass) de acuerdo con un proceso de ionización por electronebulización (ESI).

En la espectrometría de RMN, se usó dimetilsulfóxido para el patrón interno en la medición en una solución pesada de dimetilsulfóxido. Usando un espectrómetro de Gemini-200 (200 MHz; Varian), Gemini-300 (300 MHz; Varian), Mercury 400 (400 MHz; Varian) o Inova 400 (400 MHz; Varian), la muestra se analizó para el valor δ total en ppm.

En el análisis por LC-MS para determinar el tiempo de retención y el peso molecular en los Ejemplos 2-4 a 2-27, se usó la columna Wakopak Comb ODS fast (diámetro: 2,0 mm x 30 mm). La condición es como se indica a continuación: El líquido A es TFA al 0,1 %/agua, el líquido B es TFA al 0,1 %/acetonitrilo. A/B es de 95/5 a 40/60, y el modo es una elución de gradiente de concentración lineal de 6 minutos. El caudal es 0,8 ml/min.

Los significados de las abreviaturas en los siguientes Ejemplos se mencionan a continuación.

- i-Bu: grupo isobutilo
n-Bu: grupo n-butilo
t-Bu: grupo t-butilo
Me: grupo metilo
Et: grupo etilo
Ph: grupo fenilo
i-Pr: grupo isopropilo
n-Pr: grupo n-propilo
CDCl₃: cloroformo pesado
CD₃OD: metanol pesado
DMSO-d₆: dimetilsulfóxido pesado

Los significados de las abreviaturas en los espectros de resonancia magnética nuclear se mencionan a continuación.

- s: singlete
d: doblete
dd: doblete de dobletes
t: triplete
m: multiplete
a: ancho
c: cuádruplete
J: constante de acoplamiento

Hz: hertzio

Ejemplo 1: (referencia)

5 Producción de 1'-[4-(3-peridin-1-ilpropoxi)fenil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]

Se mezclaron 3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina] (131 mg, 0,695 mmol), 1-[3-(4-yodofenoxi)propil]piperidina (200 mg, 0,58 mmol) preparada en el Ejemplo de Referencia (2), terc-butoxido sódico (78 mg, 0,812 mmol), Pd₂(dba)₃ (5 mg, 0,0058 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (7 mg, 0,0116 mmol) y se agitaron durante una noche en 1,4-dioxano en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C. La solución de reacción se filtró bajo succión a través de Celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía preparativa de capa fina (eluato: cloroformo/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (60,5 mg, 26 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (2H, s a), 1,56-1,61 (4H, m), 1,87 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,92-1,99 (2H, m), 2,08-2,16 (2H, m), 2,39-2,48 (6H, m), 3,10 (2H, t, J = 12,4 Hz), 3,43 (2H, d, J = 11,2 Hz), 3,96 (2H, t, (J=6,4 Hz), 5,09 (2H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13-7,15 (1H, m), 7,21-7,28 (3H, m)

Ejemplo 3: (referencia)

20 Producción de 4-(4-fluorofenil)-9-[4-(3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi)fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona

Se mezclaron 9-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona (100 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 12-1, 1-bromo-4-fluorobenceno (52 mg, 0,25 mmol), fosfato potásico (110 mg, 0,50 mmol), yoduro de cobre (23 mg, 0,125 mmol), N,N'-dimetildiaminoetano (22 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano, y se agitaron durante una noche con calentamiento en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa de fase inversa (líquido A, TFA al 0,1 %/agua; líquido B, TFA al 0,1 %/acetonitrilo; A/B = 90/10 a 50/50; elución de gradiente de concentración lineal de 8 minutos; caudal, 40 ml/min) para recoger una fracción que contenía el producto pretendido. Después, el disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se neutralizó con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico añadida al mismo. Éste se extrajo mediante la adición de acetato de etilo al mismo, y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (83,7 mg, 68 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,86 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,53-1,72 (6H, m), 1,82-1,90 (3H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,13 (2H, d, J = 12,9 Hz), 2,46-2,50 (2H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 3,07 (2H, t, J = 10,6 Hz), 3,27 (2H, d, J = 12,5 Hz), 3,60 (2H, s), 3,96 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,35 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,11 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,26-7,28 (2H, m)

Ejemplo 3-8 (referencia):

45 Producción de 4-fenil-9-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 3 o de acuerdo con un método similar a éste pero usando 9-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 12, y bromobenceno en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (2H, m), 1,56-1,60 (4H, m), 1,84-1,99 (4H, m), 2,13 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,40-2,48 (6H, m), 3,05-3,10 (2H, m), 3,26 (2H, d, J = 12,4 Hz), 3,64 (2H, s), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,36 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,28-7,31 (3H, m), 7,41-7,45 (2H, m)

Ejemplo 3-81:

55 Producción de 4-(2-metoxipirimidin-5-il)-9-[4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido, de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 3 o de acuerdo con un método similar a éste pero usando 9-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 12-4, y 5-yodo-2-metoxipirimidina en lugar de 1-bromo-4-fluorobenceno.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,10 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,38-1,48 (1H, m), 1,57-2,01 (7H, m), 2,09-2,23 (4H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,94-3,01 (1H, m), 3,03-3,09 (2H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 3,26-3,31 (2H, m), 3,63 (2H, s), 3,94-4,01 (2H, m), 4,03 (3H, s), 4,37 (2H, s), 6,85 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,3 Hz), 8,53 (2H, s)

Los compuestos usados en la producción de los compuestos de los Ejemplos que se han mencionado anteriormente se describen como Ejemplos de Referencia.

Ejemplo de Referencia 2:

Producción de 1-[3-(4-yodofenoxi)propil]piperidina

Se mezclaron 1-[(3-cloropropil)oxi]-4-yodobenceno (10 g, 33,7 mmol) y piperidina (2,87 g, 67,4 mmol) y se agitaron a 85 °C durante 4 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: acetato de etilo/hexano = 50/50 a cloroformo/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (8,39 g, 72 %) en forma de un sólido de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42-1,46 (2H, m), 1,56-1,62 (4H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,39-2,47 (6H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,67 (2H, td, J = 6,1, 3,4 Hz), 7,53 (2H, td, J = 6,1, 3,4 Hz)

Ejemplo de Referencia 3:

Producción de 3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propan-1-ol

Se mezclaron bromhidrato de (2S)-2-metilpirrolidina (2,70 g, 16,3 mmol) producido a partir de D-prolinol de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (Journal of Organic Chemistry (J. O. C.) 1989, Vol. 54, pág. 209), 3-bromo-1-propanol (2,49 g, 17,9 mmol) y carbonato potásico (6,75 g, 48,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y se agitaron a 60 °C durante 18 horas. El precipitado se recogió a través de filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,88 g, 80 %) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,14 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,34-1,43 (1H, m), 1,50-1,58 (1H, m), 1,66-1,78 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,09 (1H, c, J = 8,9 Hz), 2,25-2,34 (1H, m), 2,38-2,43 (1H, m), 2,99 (1H, td, J = 12,0, 3,4 Hz), 3,31-3,37 (1H, m), 3,79-3,83 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 3-1:

Producción de 3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propan-1-ol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro, de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 3 o de acuerdo con un método similar a éste pero usando bromhidrato de (2R)-2-metilpirrolidina producido a partir de L-prolinol de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (Journal of Organic Chemistry (J. O. C.) 1989, Vol. 54, pág. 209).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,14 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,33-1,43 (1H, m), 1,50-1,58 (1H, m), 1,66-1,77 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,09 (1H, c, J = 8,9 Hz), 2,25-2,34 (1H, m), 2,38-2,43 (1H, m), 2,99 (1H, td, J = 12,0, 3,4 Hz), 3,31-3,37 (1H, m), 3,81 (2H, dd, J = 7,8, 2,4 Hz)

Ejemplo de Referencia 3-2:

Producción de 3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propan-1-ol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro, de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 3 o de acuerdo con un método similar a éste pero usando (R)-mandelato de (3S)-3-metilpiperidina producido a partir de 3-metilpiperidina de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (Journal of Organic Chemistry (J. O. C.) 1987, Vol. 52, pág. 5467), en lugar de bromhidrato de (2S)-2-metilpirrolidina.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,82-0,92 (4H, m), 1,43-1,74 (7H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 2,94 (2H, t a, J = 10,7 Hz), 3,80 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,84 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 4:

Producción de bromhidrato de (3S)-1-(3-bromopropil)-3-metilpiperidina

Se mezcló 3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propan-1-ol (10 g, 63,6 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3-2 con una solución al 25 % de hidrogenobromuro/ácido acético, y se agitó durante una noche a 100 °C. Después de dejar que se enfriase, el disolvente se concentró, después al residuo se le añadió éter dietílico, y el sólido precipitado se recogió a través de filtración por succión, y el residuo resultante se secó durante una noche a presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto de interés (18 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,98 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,07-1,17 (1H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,25-2,65 (6H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,45-3,61 (4H, m)

Ejemplo de Referencia 4-2:Producción de bromhidrato de (2R)-1-(3-bromopropil)-2-metilpirrolidina

- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 4 o de acuerdo con un método similar a éste pero usando 3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propan-1-ol obtenido en el Ejemplo de Referencia 3-1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,71 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,02-2,14 (2H, m), 2,24-2,36 (3H, m), 2,81-2,92 (2H, m), 2,98-3,08 (1H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 3,41-3,53 (2H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 3,93-4,00 (1H, m)

Ejemplo de Referencia 5:Producción de 8-[4-(benciloxi)fenil]-1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano

- 15 Se mezclaron 1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano (653 g, 4,56 mol), 1-(benciloxi)-4-yodobenceno (1 kg, 3,8 mol), terc-butóxido sódico (511 g, 5,32 mol), Pd(OAc)₂ (17 g, 76 mmol) y bifenil-2-il(diciclohexil) fosfina (54 g, 152 mmol), y 1,4-dioxano, esto se agitó durante una noche a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió con hielo, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo
- 20 resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/acetato de etilo = 10/1), y el producto en bruto resultante se suspendió en un disolvente mixto de cloroformo/hexano y se filtró por succión para obtener el compuesto del título (910 g, 73 %) en forma de un sólido de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,86 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,19 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,99 (4H, s), 5,01 (2H, s), 6,88-6,91 (4H, m), 7,31-7,43 (5H, m)

Ejemplo de Referencia 6:Producción de 1-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-4-ona

- 30 Se mezclaron 8-[4-(benciloxi)fenil]-1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano (910 g, 2,8 mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y una solución acuosa al 40 % de ácido fórmico (10 l) y se agitaron a 90 °C durante 14 horas. A temperatura ambiente, la solución de reacción se añadió a una solución mixta de cloroformo (7 l)/agua (12 l) que contenía hidrogenocarbonato sódico (7,25 kg), y se agitó durante 4 horas. Después, se extrajo con cloroformo, se lavó con una solución salina saturada, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por
- 35 evaporación a presión reducida, el residuo resultante se suspendió en un disolvente mixto de cloroformo/hexano, y se filtró por succión para obtener el compuesto del título (671 g, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,57 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,47 (4H, t, J = 6,0 Hz), 5,03 (2H, s), 6,92-6,97 (4H, m), 7,30-7,44 (5H, m)

Ejemplo de Referencia 7:Producción de 4-(aminometil)-1-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-4-ol

- 45 Se disolvió 1-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-4-ona (671 g, 2,38 mol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 6 en cloroformo, y a 0 °C, se le añadieron a la misma trietilamina (24,1 g, 0,24 mol) y cianuro de trimetilsililo (260 g, 2,62 mol), y se agitó durante 20 minutos con refrigeración con hielo. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se agitó, y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener un
- 50 producto en bruto (1-[4-(benciloxi)fenil]-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidina-4-carbonitrilo) (837,9 g, rendimiento bruto 92 %) en forma de un sólido de color pardo. Con refrigeración sobre hielo, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano del producto en bruto resultante (837 g, 2,2 mol) a una solución en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio (108,5 g, 2,86 mol), y con refrigeración con hielo, esto se agitó durante 1,2 horas. A 0 °C, a la solución de reacción se le añadió sulfato sódico 10-hidrato (450 g), y esto se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Esto se filtró a través de Celite bajo succión, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida
- 55 para obtener un producto en bruto (1,07 kg). Con refrigeración con hielo, se añadió ácido clorhídrico 6 N (2 l) a una solución en metanol del producto en bruto resultante (1,07 kg), se calentó hasta una temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Con refrigeración con hielo, esto se neutralizó añadiendo a la misma una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden, y la capa orgánica se secó con sulfato
- 60 sódico. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, después el residuo se suspendió en un disolvente mixto de cloroformo/hexano añadido al mismo, y éste se filtró bajo succión para obtener el compuesto del título (562,7 g, 75,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,50 (2H, s a), 1,65-1,68 (4H, m), 2,66 (2H, s), 3,03-3,10 (2H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 5,01 (2H, s), 6,89-6,95 (4H, m), 7,31-7,44 (5H, m)

Ejemplo de Referencia 8:Producción de N-({1-[4-(benciloxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il} metil)-2-cloroacetamida

- 5 Una suspensión de acetonitrilo (5 l) de 4-(aminometil)-1-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-4-ol (250 g, 800 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y una solución acuosa de carbonato potásico (221,2 g, 1,6 mol) (2,5 l) se mezclaron, y con agitación y refrigeración con hielo, se añadió gota a gota a la misma cloruro de cloroacetilo (109,7 g, 971 mmol), y se agitó durante 40 minutos. Con refrigeración con hielo, a ésta se le añadió metanol (2,5 l), después se diluyó con cloroformo, se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con
- 10 sulfato sódico, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto resultante se suspendió en un disolvente mixto de tolueno/hexano, y se filtró bajo succión para obtener el compuesto del título (297 g, 95,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,56-1,60 (4H, m), 2,91-2,99 (2H, m), 3,16-3,21 (4H, m), 4,15 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,89 (4H, s), 7,33-7,45 (5H, m), 8,19 (1H, s a)

Ejemplo de Referencia 9:Producción de 9-[4-(benciloxifenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5-5]undecan-3-ona

- 20 A temperatura ambiente, una solución en N,N-dimetilformamida (1,5 l) de N-({1-[4-(benciloxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-2-cloroacetamida (297 g, 766 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 8 se le añadió a una solución en 2-metilbutan-2-ol (6 l) de terc-butoxido potásico (233 g, 2,08 mol), y ésta se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A la misma se le añadió ácido acético (100 ml), después, a la misma se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato, y se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo/metanol. La capa orgánica se secó con
- 25 sulfato sódico, y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto resultante se suspendió en un disolvente mixto de cloroformo/hexano, y se filtró bajo succión para obtener el compuesto del título (229,6 g, 85,0 %) en forma de un sólido de color pardo.
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,77-1,84 (2H, m), 2,04 (2H, d, J = 12,8 Hz), 2,99-3,05 (2H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,30 (2H, d, J = 2,4 Hz), 4,21 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,02 (1H, s a), 6,89-6,94 (4H, m), 7,30-7,43 (5H, m)

Ejemplo de Referencia 10:Producción de 9-[4-(benciloxi)fenil]-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-4-carboxilato de terc-butilo

- 35 En cloroformo, se mezcló 9-[4-(benciloxi)fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona (5 g, 14,2 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 9 con dicarbonato de di-terc-butilo (6,2 g, 28,4 mmol), trietilamina (1,45 g, 14,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (350 mg, 2,84 mmol), y esto se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, después se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo
- 40 resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/acetato de etilo = 95/5 a 88/12), después se suspendió en éter diisopropílico y se filtró bajo succión para obtener el compuesto del título (5,34 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,55 (9H, s), 1,77-1,84 (2H, m), 1,97 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,02 (2H, td, J = 11,2, 2,4 Hz), 3,25 (2H, dt, J = 12,7, 3,9 Hz), 3,64 (2H, s), 4,22 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,91 (4H, s), 7,30-7,44 (5H, m)

Ejemplo de Referencia 11:Producción de 9-[4-(hidroxifenil)]-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5-5]undecano-4-carboxilato de terc-butilo

- 50 Se disolvió 9-[4-(benciloxi)fenil]-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-4-carboxilato de terc-butilo (5,34 g, 11,8 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 en un disolvente mixto de metanol/acetato de etilo, y al mismo se le añadió paladio al 10 %-carbono (1,1 g, 1,03 mmol), y se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el Celite se lavó con un disolvente mixto de cloroformo/metanol, y las aguas madre se concentraron para obtener el compuesto del título (4,54 g, 100 %) en
- 55 forma de un sólido de color violeta.
- ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,57 (9H, s), 1,98-2,07 (4H, m a), 3,14-3,32 (4H, m), 3,73 (2H, s), 4,23 (2H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,05 (2H, s a)

Ejemplo de Referencia 12:Producción de 9-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona

- Se mezclaron 9-[4-(hidroxifenil)]-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-4-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,52 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, bromhidrato de 1-(3-bromopropil)piperidina (2,37 g, 8,28 mmol) producido de acuerdo con un método descrito en una patente (documento US 4751302), y carbonato de cesio (5,4 g, 16,6 mmol) en N,N-dimetilformamida, y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La solución de

reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, para obtener un producto en bruto (terc-butil 3-oxo-9-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona) (2,64 g). Al producto en bruto resultante se le añadió ácido trifluoroacético con refrigeración con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Con refrigeración con hielo, éste se neutralizó añadiendo una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico al mismo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó con sulfato sódico, y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió añadiendo hexano al mismo, y se filtró bajo succión para obtener el compuesto del título (1,58 g, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43-1,45 (2H, m a), 1,58-1,60 (4H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,04 (2H, d, J = 13,2 Hz), 2,42 (4H, s a), 2,48 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,01 (2H, td, J = 11,7, 2,9 Hz), 3,24 (2H, dt, J = 12,7, 4,4 Hz), 3,30 (2H, d, J = 2,9 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,20 (2H, s), 6,18 (1H, s a), 6,83 (2H, dt, J = 9,3, 3,9 Hz), 6,92 (2H, dt, J = 9,3, 3,9 Hz).

15 Ejemplo de Referencia 12-1:

Producción de 9-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido, de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 12, o de acuerdo con un método similar al éste, o de acuerdo con una combinación del método con un método habitual pero usando 9-[4-(hidroxifenil)]-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-4-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, y bromhidrato de (3S)-1-(3-bromopropil)-3-metilpiperidina obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 en lugar de bromhidrato de 1-(3-bromopropil)piperidina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,87 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,57-1,72 (6H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,04 (2H, d, J = 12,7 Hz), 2,50 (2H, s a), 2,85-2,92 (2H, m a), 3,01 (2H, td, J = 2,8, 11,7 Hz), 3,24 (2H, dt, J = 3,4, 12,2 Hz), 3,30 (2H, d, J = 2,9 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,21 (2H, s), 6,03 (1H, s), 6,83 (2H, dt, J = 9,3, 3,4 Hz), 6,91 (2H, dt, J = 9,3, 3,4 Hz).

30 Ejemplo de Referencia 12-4:

Producción de 9-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido, de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 12, o de acuerdo con un método similar a éste, o de acuerdo con una combinación del método con un método habitual pero usando 9-[4-(hidroxifenil)]-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecano-4-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, y bromhidrato de (2R)-1-(3-bromopropil)-2-metilpirrolidina obtenido en el Ejemplo de Referencia 4-2 en lugar de bromhidrato de 1-(3-bromopropil)piperidina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,09 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,37-1,46 (1H, m), 1,56-1,84 (4H, m), 1,87-2,21 (7H, m), 2,24-2,32 (1H, m), 2,93-3,04 (3H, m), 3,15-3,29 (5H, m), 3,95-4,01 (2H, m), 4,19 (2H, s), 6,64 (1H, s a), 6,84 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9,2 Hz)

A continuación, se muestran ejemplos de ensayos farmacológicos con el compuesto de la invención.

Ejemplo de ensayo farmacológico 1: Ensayo de inhibición de la unión del análogo de histamina

Una secuencia de ADNc que codifica un receptor H3 humano de histamina (véase el documento WO 00/39164) se clonó con los vectores de expresión pCR2.1, pEF1x (de Invitrogen) y pCI-neo (de Promega). El vector de expresión resultante se transfectó en células huésped, HEK293 y CHO-K1 (Colección Americana de Cultivos Tipo), de acuerdo con un proceso con lípido catiónico [véase Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 84, pág. 7413 (1987)] para obtener células de expresión del receptor H3 de histamina.

Una muestra de membrana preparada a partir de las células que tiene un receptor H3 de histamina expresado se incubó en un tampón de ensayo (tampón Tris 50 mM, pH 7,4) junto con un compuesto de ensayo y 20.000 cpm [³H]-N-α-metilhistamina (de NEN) en el mismo, a 25 °C durante 2 horas, y después se filtró a través de un filtro de vidrio GF/C. Después del lavado con tampón Tris 50 mM (pH 7,4), se determinó la radioactividad en el filtro de vidrio. Se determinó la unión no específica en presencia de tioperamida 10 µM (de SIGAM) y se calculó la concentración inhibidora del 50 % (CI₅₀) del compuesto de ensayo para la unión específica de N-alfa-metilhistamina [Molecular Pharmacology, Vol. 55, pág. 1101 (1999)].

Ejemplo de ensayo farmacológico 2 (referencia): Ensayo para el efecto antagonista para la acción de beber agua inducida por el agonista selectivo del receptor H3 de histamina, R-α-metilhistamina

Bajo anestesia con xetamina xilacina (administración individual intraabdominal 74 y 11 mg/kg), se colocó un dispositivo estereotáxico en el tercer ventrículo de una rata SD macho (de 7 a 10 semanas de edad, de 300 a 300 g), y se insertó una cánula de guía crónica (calibre 26, longitud 11 mm) en el y se fijó con una resina dental. La posición de la punta de la cánula guía está a 2,2 mm tras el bregma sobre la línea media, y a una profundidad de 8 mm

desde la superficie del cráneo. Después de un periodo de recuperación de aproximadamente 1 semana, se administró R- α -metilhistamina (0,3 mg/1 ml/cabeza, líquido de propilenglicol al 30 %) en el tercer ventrículo. Un compuesto de ensayo (compuesto del Ejemplo 3-8) suspendido en una solución acuosa al 0,5 % de metil celulosa se administró por vía oral a la rata 2 horas antes de la administración de la R- α -metilhistamina; y después de la administración de R- α -metilhistamina, se midió la cantidad de agua bebida por la rata durante 1 hora. Como resultado, el compuesto de ensayo a una dosis de 30 mg/kg inhibió significativamente el aumento en el bebido de agua inducido por la administración de R- α -metilhistamina en el tercer ventrículo de la rata.

Ejemplo de ensayo farmacológico 3 (referencia): Ensayo para la transición de fluido cerebro/cerebroespinal

Un compuesto de ensayo (compuesto del Ejemplo 3-8) se administró por vía oral o intravenosa a una rata SD macho (de 7 a 10 semanas de edad, de 200 a 400 g) y bajo anestesia con éter durante un periodo de tiempo determinado, la sangre completa se recogió de ella a través de la aorta abdominal de la misma usando una jeringa procesada con heparina. Posteriormente, se cortó la piel de la cabeza y se insertó una aguja dental 30 G en la columna cervical para que corriera a través de la cavidad subaracnoidea. Mediante un tubo conectado a la aguja dental 30 G, se recogieron de 50 a 100 ml del fluido cerebrospinal en una jeringa de 1 ml y después se retiró el cerebro. La muestra de sangre se centrifugó (4 °C, 6000 revoluciones, 10 minutos) y el plasma resultante se agitó con etanol (que contenía una sustancia interna patrón) en una cantidad de tres veces añadida a ella. La muestra de cerebro se homogeneizó con 2 ml de agua añadida a la misma; y una parte de ella se recogió y se agitó con etanol (que contenía una sustancia interna patrón) en una cantidad de tres veces de la misma añadida a ella. El fluido cerebrospinal se agitó con etanol (que contenía una sustancia interna patrón) en una cantidad de tres veces la misma añadida a ella. Las muestras anteriores se dejaron a -20 °C durante 20 minutos, después se centrifugaron (4 °C, 12,000 g, 10 minutos) y el sobrenadante se analizó a través de CL/EM/EM. De acuerdo con un método de curva de calibración relativa, se determinó la concentración del compuesto en el plasma, en el cerebro y en el fluido cerebrospinal. Como resultado, la concentración de compuesto de ensayo en el cerebro fue 0,99 nmol/g, el del fluido cerebrospinal fue 0,074 mM y el de plasma fue 0,6 mM, 2 horas después de la administración por vía oral (10 mg/kg).

Aplicación industrial

La invención proporciona una sustancia novedosa que actúa como un efecto antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina o, es decir, actúa como un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina en organismos vivos y, por lo tanto, es útil como un agente preventivo o un remedio de enfermedades del sistema metabólico, por ejemplo, obesidad, diabetes, trastorno de la secreción hormonal, hiperlipidemia, gota, esteatosis hepática; para enfermedades del sistema circulatorio, por ejemplo, estenocardia, insuficiencia cardíaca aguda/congestiva, infarto cardíaco, arterioesclerosis coronaria, hipertensión, nefropatía y trastorno electrolítico, para trastorno del sueño y diversas enfermedades acompañadas por el trastorno del sueño, por ejemplo, hipersomnia idiopática, hipersomnia recurrente, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastorno de acromoción periódica del sueño, síndrome de apnea del sueño, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de fatiga crónica, trastorno del sueño REM, insomnio senil, enajenación del sueño de los trabajadores nocturnos, insomnio idiopático, insomnio recurrente e insomnio primario, y para enfermedades del sistema nervioso central y periférico, por ejemplo, bulimia, trastorno emocional, depresión, ansiedad, delirio, demencia, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno de la memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno del sueño, trastorno cognitivo, trastorno del movimiento, parestesia, disosmia, epilepsia, resistencia a la morfina, dependencia de fármacos y alcoholismo.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto 4-(2-metoxipirimidin-5-il)-9-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro-
[5,5]undecan-3-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema metabólico seleccionadas entre obesidad, diabetes, trastorno de la secreción hormonal, hiperlipidemia, gota y esteatosis hepática;
para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio, por ejemplo, estenocardia, insuficiencia cardíaca aguda/congestiva, infarto cardíaco, arterioesclerosis coronaria, hipertensión, nefropatía y trastorno electrolítico;
- para su uso en el tratamiento de trastorno del sueño y diversas enfermedades acompañadas de trastorno del sueño, por ejemplo, hipersomnia idiopática, hipersomnia recurrente, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastorno de acromoción periódica del sueño, síndrome de apnea del sueño, trastorno del ritmo circadiano, síndrome de fatiga crónica, trastorno del sueño REM, insomnio senil, enajenación del sueño de los trabajadores nocturnos, insomnio idiopático, insomnio recurrente e insomnio primario;
- o para su uso en el tratamiento de enfermedades de los sistemas nerviosos central y periférico, por ejemplo, bulimia, trastorno emocional, depresión, ansiedad, delirio, demencia, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno de la memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno cognitivo, trastorno del movimiento, parestesia, disosmia, epilepsia, resistencia a la morfina, dependencia de fármacos y alcoholismo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos del sueño.