

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 007**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81	(2006.01) A61P 7/04	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01) A61P 11/02	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61P 11/06	(2006.01)
C07D 277/82	(2006.01) A61P 15/08	(2006.01)
C07D 211/58	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01) A61P 21/00	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01) A61P 25/04	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) C07D 403/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2011 PCT/JP2011/050840**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2011 WO11090062**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2011 E 11734668 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2527340**

54 Título: **Compuesto de piperazina que presenta un efecto inhibidor de PGDS**

30 Prioridad:

22.01.2010 JP 2010012501

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

13.02.2017

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 601 007 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de piperazina que presenta un efecto inhibidor de PGDS.

5 Campo técnico

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

Técnica anterior

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

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

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

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

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

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

La bibliografía de patente 4 describe, como inhibidor de la señalización hedgehog, un compuesto de piperazina que tiene una estructura de furil carbonil piperazina.

La bibliografía de patente 5 (documento WO99/007672) describe un amplio intervalo de compuestos de piperazina como compuestos que interaccionan con los canales de potasio.

Listado de citasBibliografía de patentes

60 PTL 1: WO2007-007778

PTL 2: WO2007-041634

65 PTL 3: WO2008-122787

PTL 4: WO2007-054623

PTL 5: WO99/007672

5 Bibliografía no de patentes

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

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

10

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

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

15

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

Sumario de la invención

Problema técnico

20

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

25

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

Solución al problema

30

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

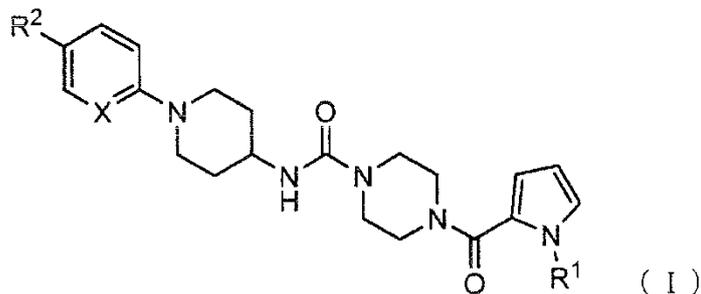
35

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

40

Apartado 1.

Un compuesto de piperazina representado por la fórmula (I) o una sal del mismo,



45

en la que

X representa CH o un átomo N;

50

R¹ representa alquilo de C₁₋₆;

R² representa alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes, alqueno de C₂₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵,

R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes; o R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que R^3 y R^4 están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico saturado; y

5 R^5 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-6} que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes o aralquilo; en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, halógenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, aralquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halógenoalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi, amino, mono- o di-alquilamino, cicloalquil-alquilamino, acilo, aciloxi, oxo, carboxilo, alcoxycarbonilo, aralquiloalcoxi, carbamoilo, grupos heterocíclicos saturados o insaturados, hidrocarburo aromático y un grupo heterocicloxi saturado.

Apartado 2.

15 El compuesto de piperazina según el apartado 1 o una sal del mismo, en el que

X representa CH o un átomo N;

R^1 representa metilo o etilo;

20 R^2 representa alquilo de C_{1-3} que puede presentar como sustituyentes uno o más grupos carbamoilo o heterocíclico insaturado, propenilo que puede presentar como sustituyentes uno o más grupos carbamoilo, $-(C=O)-N(R^3)(R^4)$, o $-(C=O)-OR^5$;

25 uno de R^3 y R^4 representa hidrógeno y el otro representa alquilo de C_{1-6} que puede presentar como sustituyentes 1, 2 o 3 grupos heterocíclicos saturados o insaturados; o R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que R^3 y R^4 están unidos, pueden formar pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolino; y

R^5 representa hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, o bencilo.

30 Apartado 3.

El compuesto de piperazina según el apartado 1 o 2 o una sal del mismo, en el que

X representa CH o un átomo N;

35 R^1 representa metilo;

40 R^2 representa alquilo de C_{1-3} que puede presentar como sustituyente uno cualquiera de los grupos morfolinocarbamoilo y triazolilo, $-(C=O)-N(R^3)(R^4)$, o $-(C=O)-OR^5$; y el triazolilo puede tener como sustituyentes uno o dos alquilo de C_{1-6} ;

45 uno de R^3 y R^4 representa hidrógeno y el otro representa alquilo de C_{1-3} que puede presentar como sustituyentes 1, 2 o 3 grupos morfolino o piridilo; o R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que R^3 y R^4 están unidos, pueden formar morfolino; y

R^5 representa hidrógeno.

Apartado 4.

50 El compuesto de piperazina según uno cualquiera de los apartados 1 a 3 o una sal del mismo, en el que

X representa CH;

R^1 representa metilo;

55 R^2 representa alquilo de C_{1-3} lineal que puede presentar como sustituyente uno cualquiera de 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, y 3,5-dimetil-1,2,4-triazolilo, $-(C=O)-N(R^3)(R^4)$, o $-(C=O)-OR^5$;

60 R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que R^3 y R^4 están unidos, pueden formar morfolino; y

R^5 representa hidrógeno.

Apartado 5.

65 El compuesto de piperizina según el apartado 1 o una sal del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 4-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(piridin-3-ilmetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 5 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 10 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(1-piperidinilcarbonil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 15 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-
 piperazincarboxamida,
 20 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-morfolino-3-oxopropen-1-il)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-morfolino-3-oxopropil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 25 ácido 6-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)-piperidin-1-il)-nicotínico,
 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(5-(4-morfolinilcarbonil)piridin-2-il)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,
 30 4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida, y
 4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida.

Apartado 6.

Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según los apartados 1 a 5 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Apartado 7.

Un inhibidor de prostaglandina D sintasa que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según uno cualquiera de los apartados 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Apartado 8.

Un agente para la utilización en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada a prostaglandina D2, comprendiendo el agente una cantidad eficaz de un compuesto según uno cualquiera de los apartados 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad es una enfermedad alérgica o enfermedad inflamatoria.

Apartado 9.

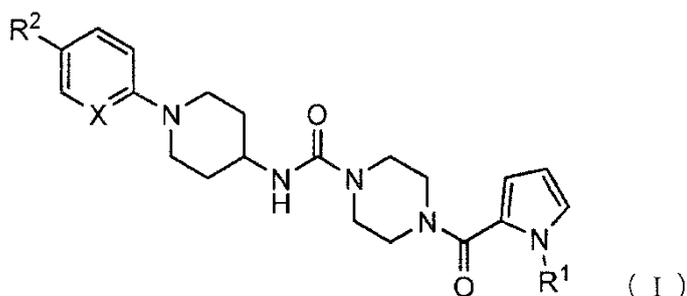
El agente para la utilización según el apartado 8, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, alergias alimentarias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito, espinillas, miositis, distrofia muscular, restenosis post-PTCA, enfermedad arterial obstructiva crónica, lesión por reperfusión, reacción de rechazo de injerto; problemas de secreción de moco; problemas reproductivos; trastornos de coagulación de la sangre; trastornos del sueño; dolor; problemas de visión; obesidad; inmunopatía; y enfermedades autoinmunes.

Apartado 10.

Un agente que comprende un compuesto según uno cualquiera de los apartados 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la prevención de la exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, y/o para mejorar el pronóstico tras daño cerebral; para uso para tratar cáncer; o para la utilización para la prevención o tratamiento de retinopatía diabética, angiogénesis tumoral, esterilidad, dismenorrea, y parto prematuro.

Apartado 11.

Un compuesto de piperazina representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo



en la que

X representa CH o un átomo N;

R¹ representa alquilo de C₁₋₆;

R² representa alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes, alqueno de C₂₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵,

R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes; o R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico saturado; y

R⁵ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes o aralquilo; en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, halógenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halógenoalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi, aralquilo, alquilo, cicloalquil-alquilo, amino, mono- o di-alquilamino, cicloalquil-alquilamino, acilo, aciloxi, oxo, carboxilo, alcoxycarbonilo, aralquilo, carbonilo, carbamoilo, grupos heterocíclicos saturados o insaturados, hidrocarburo aromático y un grupo heterocíclico saturado; para uso para el tratamiento de una enfermedad asociada a prostaglandina D2, en el que la enfermedad es una enfermedad alérgica o enfermedad inflamatoria.

Apartado 12.

El compuesto para la utilización según el apartado 11, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, alergias alimentarias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito, espinillas, miositis, distrofia muscular, restenosis post-PTCA, enfermedad arterial obstructiva crónica, lesión por reperfusión, reacción de rechazo de injerto; problemas de secreción de moco; problemas reproductivos; trastornos de coagulación de la sangre; trastornos del sueño; dolor; problemas de visión; obesidad; inmunopatía; y enfermedades autoinmunes.

Apartado 13.

Un compuesto de piperazina según uno cualquiera de los apartados 1 a 5 para la utilización en la prevención de la exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, y/o para mejorar el pronóstico tras daño cerebral; para la utilización para tratar cáncer; o para uso para la prevención o tratamiento de retinopatía diabética, angiogénesis tumoral, esterilidad, dismenorrea, y parto prematuro.

Apartado 14.

Utilización de un compuesto de piperazina según uno cualquiera de los apartados 1 a 5 o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una enfermedad asociada a prostaglandina D2, en la que la enfermedad es una enfermedad alérgica o enfermedad inflamatoria.

5 Apartado 15.

Utilización según la reivindicación 14, en la que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, alergias alimentarias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito, espinillas, miositis, distrofia muscular, restenosis post-PTCA, enfermedad arterial obstructiva crónica, lesión por reperfusión, reacción de rechazo de injerto; problemas de secreción de moco; problemas reproductivos; trastornos de coagulación de la sangre; trastornos del sueño; dolor; problemas de visión; obesidad; inmunopatía; y enfermedades autoinmunes.

Apartado 16.

Utilización de un compuesto de piperazina según cualquiera de los apartados 1-5 o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención de la exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, y/o para mejorar el pronóstico tras daño cerebral; para tratar cáncer; o para la prevención o tratamiento de retinopatía diabética, angiogénesis tumoral, esterilidad, dismenorrea, y parto prematuro.

Efectos ventajosos de la invención

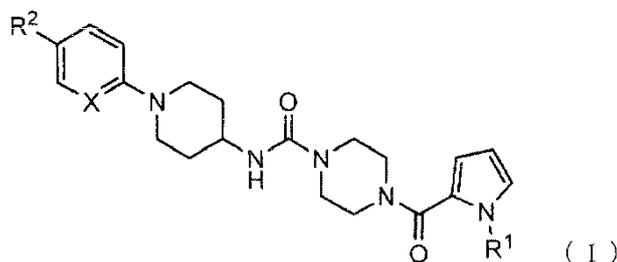
La presente invención proporciona un nuevo compuesto de piperazina representado por la Fórmula (I) anterior o una sal del mismo, que es útil como un inhibidor de prostaglandina D sintasa, y en particular un inhibidor de H-PGDS.

El compuesto de piperazina o una sal del mismo según la presente invención tiene excelente actividad inhibidora de H-PGDS *in vitro*. Además, se revela que el compuesto de piperazina o una sal del mismo muestra acción inhibidora de la producción de PGD2 en un líquido de lavado de la cavidad nasal en cobayas con rinitis inducida por antígeno, y que el compuesto de piperazina o una sal del mismo tiene una excelente acción mejoradora de la congestión nasal.

De este modo, debido a su excelente actividad inhibidora de H-PGDS, el compuesto de piperazina o una sal del mismo según la presente invención es útil como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a PGD2 tal como una enfermedad alérgica y enfermedad inflamatoria.

Descripción de las formas de realización

El compuesto de piperazina de la presente invención es un compuesto de piperazina representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo,



45 en la que

X representa CH o un átomo N;

50 R¹ representa alquilo de C₁₋₆;

R² representa alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes, alqueno de C₂₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵;

55 R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes; o R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico saturado; y

R⁵ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes o aralquilo.

5 El compuesto de piperazina de la presente invención, que está representado por la Fórmula (I), es un compuesto que tiene tanto (N-alquilpirrol-2-il)carbonilo como (piperidin-4-il)aminocarbonilo, y es un nuevo compuesto no descrito específicamente en la bibliografía mencionada anteriormente.

10 Por ejemplo, la bibliografía 3 de patente (documento WO2008/122787) describe un amplio intervalo de compuestos de piperazina que inhiben H-PGDS; sin embargo, la Bibliografía 3 de Patente es diferente de la presente invención por cuanto el compuesto de la presente invención tiene (piperidin-4-il)aminocarbonilo. Además, la bibliografía 3 de patente no dice absolutamente nada sobre un compuesto de piperazina que tiene (N-alquilpirrol-2-il)carbonilo, que está contenido en el compuesto de la presente invención. Además, como se muestra en los Ejemplos de Ensayo descritos a continuación, los compuestos demostrados en los Ejemplos (Ejemplos de Referencia 12 a 17) de la bibliografía 3 de patente no exhiben acción inhibitoria de la producción de PGD2 en un líquido de lavado de la cavidad nasal en cobayas con rinitis inducida por antígeno.

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

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

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

30 Los ejemplos de "sustituyentes" en la presente memoria incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, halógenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halógenoalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi, aralquilo, alquiltio, cicloalquil-alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, cicloalquil-alquilamino, acilo, aciloxi, oxo, carboxilo, alcocicarbonilo, aralquilo, carbamoilo, grupos heterocíclicos saturados o insaturados, hidrocarburo aromático, grupo heterocicloxio saturado, etc. Cuando tal sustituyente está presente, el número del mismo es típicamente 1, 2, o 3.

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

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

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

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

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

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

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

65 En los sustituyentes, alcoxi o halógenoalcoxi es preferentemente un grupo alcoxi de C₁₋₆ lineal o ramificado o el grupo alcoxi sustituido con halógeno descrito anteriormente, y los ejemplos de los mismos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, 2-metilbutoxi, neopentiloxi, pentan-2-iloxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-

tetrafluoroetoxi, perfluoroetoxi, 3-fluoro-2-(fluorometil)-propoxi, 1,3-difluoropropan-2-iloxi, y 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propoxi.

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

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

15 En los sustituyentes, aralquiloxi es preferentemente un grupo oxi que tiene el grupo aralquilo mencionado anteriormente, y los ejemplos de los mismos incluyen benciloxi, fenetiloxi, fenilpropiloxi, naftilmetiloxi, y naftiletiloxi.

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

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

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

25 En los sustituyentes, cicloalquil-alquilamino es un grupo alquilamino sustituido con el grupo cicloalquilo mencionado anteriormente, y los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropilmetilamino, ciclobutilmetilamino, y ciclopentilmetilamino.

30 En los sustituyentes, acilo es un grupo acilo de C₁₋₆ lineal o ramificado o un grupo benzoilo, y los ejemplos de los mismos incluyen formilo, acetilo propionilo, n-butililo, isobutililo, valerilo, isovalerilo, y pivaloilo.

35 En los sustituyentes, aciloxi es un grupo alcanilo C₁₋₆-oxi lineal o ramificado o un grupo benzoiloxi, y los ejemplos de los mismos incluyen formiloxi, acetoxi, propioniloxi, n-butililoxi, isobutililoxi, valeriloxi, isovaleriloxi, y pivaloiloxi.

40 En los sustituyentes, alcoxycarbonilo es un grupo carbonilo sustituido con el grupo alcoxi mencionado anteriormente, y los ejemplos de los mismos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, 1-metilpropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, 2-metil-butoxycarbonilo, neopentiloxycarbonilo, y pentan-2-iloxycarbonilo.

40 En los sustituyentes, aralquiloxy-carbonilo es preferentemente un grupo carbonilo sustituido con el grupo aralquiloxi mencionado anteriormente, y los ejemplos de los mismos incluyen benciloxy-carbonilo, fenetiloxy-carbonilo, fenilpropiloxy-carbonilo, naftilmetiloxy-carbonilo, y naftiletiloxy-carbonilo.

45 En los sustituyentes, ejemplos de carbamoilo incluyen -CONH₂, (mono- o di-alquil)carbamoilo, (mono- o di-aril)carbamoilo, (N-alquil-N-aril)carbamoilo, pirrolidinocarbamoilo, piperidinocarbamoilo, piperazinocarbamoilo, y morfolinocarbamoilo.

50 En los sustituyentes, grupos heterocíclicos saturados o insaturados son preferentemente grupos heterocíclicos saturados o insaturados monocíclicos o bicíclicos que pueden tener uno cualquiera de oxígeno, nitrógeno o azufre, preferentemente en una cantidad de 1 a 4. Ejemplos de los mismos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametilenoimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, metilendioxfenilo, etilendioxfenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, y quinoxalilo.

60 En los sustituyentes, hidrocarburo aromático es preferentemente un grupo hidrocarburo de C₆₋₁₄ aromático, y los ejemplos de los mismos incluyen fenilo y naftilo. En los sustituyentes, el grupo heterocicloxi saturado es un grupo heterocíclico monocíclico saturado que tiene uno cualquiera de oxígeno, nitrógeno, y azufre en una cantidad de uno o dos, y los ejemplos de los mismos incluyen los grupos oxi que tienen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametilenoimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, etc., tal como tetrahidrofuraniloxi y tetrahidropiraniloxi.

65 "Alquilo de C₁₋₆", representado por R¹ en la Fórmula (I), es un grupo alquilo de C₁₋₆ lineal o ramificado, y los ejemplos de los mismos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, y n-hexilo. De estos, se prefieren metilo y etilo, y es más preferible metilo.

Los ejemplos del "alquilo de C₁₋₆" de "alquilo de C₁₋₆ que puede presentar uno o más sustituyentes" representado por R² en la Fórmula (I) incluyen alquilo de C₁₋₆ representado por R¹. De estos, se prefiere alquilo de C₁₋₃, y son más preferibles alquilo de C₁₋₃ lineal, tal como metilo, etilo, y n-propilo.

Los ejemplos de los "sustituyentes" de "alquilo de C₁₋₆ que puede presentar uno o más sustituyentes" representado por R² incluyen los sustituyentes antes mencionados. Son preferibles los grupos carbamoilo o heterocíclico insaturado; son más preferibles morfolinocarbamoilo y triazolilo; y son particularmente preferibles morfolinocarbamoilo, 1,2,3-triazolilo, y 1,2,4-triazolilo. Los grupos heterocíclico no sustituidos pueden tener sustituyentes. Un sustituyente preferible es metilo, y el número de sustituyentes es 1 o 2.

Los ejemplos particularmente preferidos de "alquilo de C₁₋₆ que puede presentar uno o más sustituyentes" representado por R² incluyen morfolinocarbamoil-etilo, 1,2,3-triazolil-etilo, 1,2,3-triazolil-propilo, 1,2,4-triazolil-propilo, 3,5-dimetil-1,2,4-triazolil-etilo, y 3,5-dimetil-1,2,4-triazolil-propilo.

Los ejemplos del "alqueno de C₂₋₆" de "alqueno de C₂₋₆ que puede presentar uno o más sustituyentes" representado por R² incluyen alqueno de C₂₋₆ descrito anteriormente. De estos, es preferible vinilo.

Los ejemplos de los "sustituyentes" de "alqueno de C₂₋₆ que puede presentar uno o más sustituyentes" representado por R² incluyen los sustituyentes antes mencionados. Resulta preferido el carbamoilo, que puede presentar uno o más sustituyentes; y es más preferido morfolinocarbamoilo.

Los ejemplos del "alquilo de C₁₋₆" de "alquilo de C₁₋₆ que puede presentar uno o más sustituyentes" representado por R³ y R⁴ en la fórmula (I) incluyen alquilo de C₁₋₆ representado por R¹. De estos, resulta preferido el alquilo de C₁₋₃; y es más preferido metilo o etilo.

Los ejemplos de los "sustituyentes" de "alquilo de C₁₋₆ que puede presentar uno o más sustituyentes" representado por R³ y R⁴ incluyen los sustituyentes antes mencionados. De estos, resultan preferidos los grupos heterocíclicos saturados o insaturados; es más preferido morfolino o piridilo.

Se prefiere que uno de R³ y R⁴ sea hidrógeno y el otro sea alquilo de C₁₋₆ que puede presentar uno o más sustituyentes; es particularmente preferido que uno de R³ y R⁴ sea hidrógeno y el otro sea alquilo de C₁₋₃ que tiene morfolino o piridilo.

Los ejemplos de un "grupo heterocíclico saturado" que se puede formar por R³ y R⁴ en la fórmula (I) junto con un átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolino; y son preferibles pirrolidinilo, piperidinilo, y morfolino.

Los ejemplos preferibles de "alquilo de C₁₋₆ que puede presentar uno o más sustituyentes" representado por R⁵ en la fórmula (I) incluyen metilo, etilo, terc-butilo, y bencilo. R⁵ es preferentemente hidrógeno.

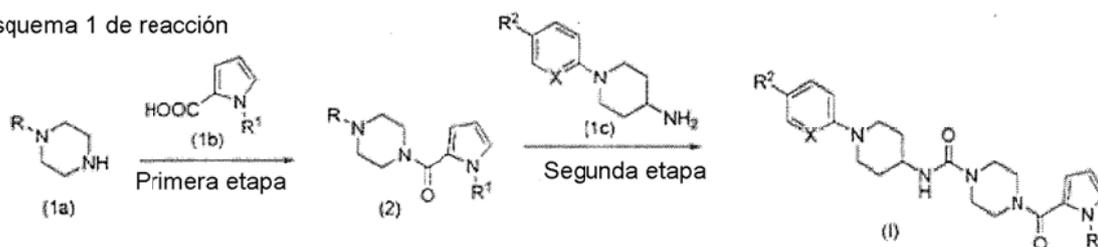
El compuesto de piperazina de la presente invención se puede producir según los siguientes Esquemas 1 a 7 de Reacción.

Método para producir el compuesto de la presente invención

Se describe un método representativo para producir el compuesto representado por la Fórmula (I).

[Método 1]

Esquema 1 de reacción



En el Esquema 1 de Reacción anterior, X, R¹ y R² son los mismos que antes, y R representa un grupo protector de grupo amino o hidrógeno.

Primera Etapa

5 El compuesto de amida mostrado en la Fórmula (2) se puede obtener condensando el compuesto de piperazina mostrado en la Fórmula (1a) o una sal del mismo con el compuesto de ácido pirrolcarboxílico mostrado en la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo mediante un método normal.

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

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

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

25 Aunque depende de la especie activa o agente de condensación usado, la reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente que es inactivo para la reacción a -20 hasta 150°C, y preferentemente a 0 hasta 100°C. Los ejemplos de tal disolvente incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; alcoholes tales como metanol y etanol; agua; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; y piridina. El tiempo de reacción es alrededor de 1 a 24 horas.

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

Segunda etapa

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

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

45 En la condensación, resulta preferido usar una especie activa que tenga un grupo saliente que se prepara haciendo reaccionar el compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) o una sal del mismo con trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloroformiato de fenilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo, cloroformiato de etilo, o similar, en un disolvente que es inactivo para la reacción, tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, o N,N-dimetilacetamida, a -50 hasta 150°C, y preferentemente -20 hasta 100°C, en presencia o ausencia de una base orgánica tal como trietilamina o piridina. El tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 24 horas.

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

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

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

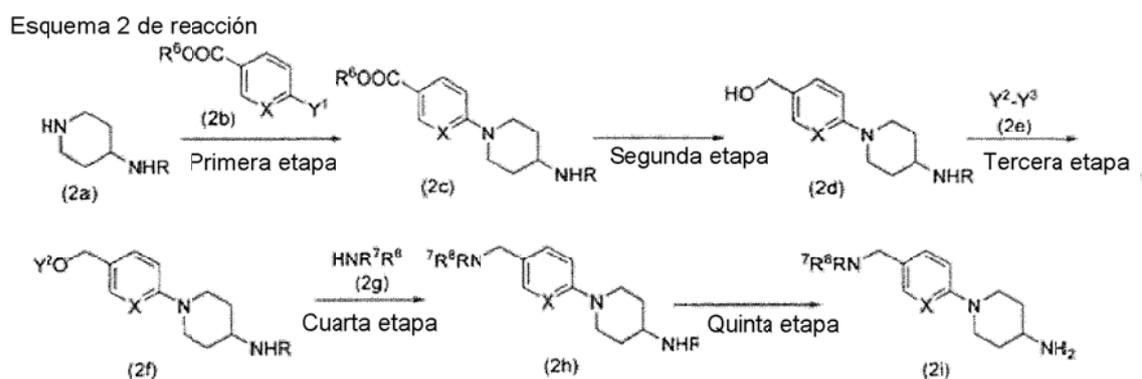
65 Aunque depende de la especie activa o agente de condensación usado, la reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente que es inactivo para la reacción a -50 hasta 150°C, y preferentemente a -20 hasta 100°C. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, éteres tales como tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; alcoholes

tales como metanol y etanol; agua; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; y piridina.

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

Debe apreciarse que el compuesto I de la presente invención también se puede producir trasponiendo la primera etapa y la segunda etapa, y R^2 se puede convertir según un método conocido habitual, si se requiere. El compuesto de piperazina mostrado en la Fórmula (1a) o una sal del mismo, el compuesto de ácido pirrolcarboxílico mostrado en la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo, y el compuesto de amina mostrado en la Fórmula (1c) o una sal del mismo están fácilmente disponibles, o se pueden producir según un método conocido.

A continuación, en los Esquemas 2, 3, 4 y 5 de Reacción, se muestra el método de producción del compuesto (1c) en el Esquema de Reacción mencionado anteriormente.



En el Esquema 2 de Reacción anterior, X y R son los mismos que antes, R^6 es el mismo que R^5 o un grupo protector de sililo tal como terc-butildimetilsililo, y R^7 y R^8 son los mismos que los "sustituyentes" de los "grupos alquilo de C_{1-6} que pueden tener uno o más sustituyentes" representado por R^2 . R^7 y R^8 representan particularmente grupos heterocíclicos sustituidos o no sustituidos; e Y^1 , Y^2 , e Y^3 representan grupos funcionales salientes.

Primera Etapa

En la primera etapa, se puede usar cualquier grupo funcional saliente como Y^1 del compuesto (2b). Los ejemplos del mismo incluyen halógeno tal como flúor y cloro, metanosulfonilo, y p-toluenosulfonilo.

En un disolvente adecuado, usando 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 2 moles, del compuesto de piperidina mostrado en la Fórmula (2a) o una sal del mismo con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (2b), la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, de una base con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (2b), a -20 a $180^\circ C$, y preferentemente a 0 a $150^\circ C$, durante alrededor de 1 a 24 horas, obteniendo de ese modo el compuesto que contiene el grupo éster mostrado en la Fórmula (2c).

Se pueden usar cualesquiera disolventes de reacción en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; alcoholes tales como metanol y etanol; agua; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; y piridina. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

Los ejemplos de bases que se pueden usar incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio, y bases orgánicas tales como piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y terc-butóxido de potasio.

En el caso en el que R sea hidrógeno, en un disolvente adecuado, usando 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 2 moles, de un reactivo protector de grupo amina con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (2c), la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, de una base con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (2c), a -20 a $180^\circ C$, y preferentemente a 0 a $150^\circ C$, durante alrededor de 1 a 24 horas, obteniendo de ese modo el compuesto mostrado en la Fórmula (2c), que tiene un grupo amina protegido.

Se pueden usar cualesquiera disolventes de reacción en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; alcoholes tales como metanol y etanol; agua; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; y piridina. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

Los ejemplos de reactivos protectores de grupo amino que se pueden usar incluyen clorocarbonato de etilo, cloruro de 9-fluorenilmetilcarbonilo, dicarbonato de di-terc-butilo, cloruro de benciloxicarbonilo, y cloruro de bencilo.

Los ejemplos de bases que se pueden usar incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y terc-butóxido de potasio.

Segunda etapa

En esta etapa, en un disolvente adecuado, el compuesto que contiene el grupo éster mostrado en la Fórmula (2c) se hace reaccionar en presencia de 0,2 a 10 moles, y preferentemente 0,5 a 5 moles, de un agente reductor con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (2c), a -80 a 100°C, y preferentemente a -50 a 30°C, durante alrededor de 1 a 24 horas, obteniendo de ese modo el compuesto que contiene el grupo hidroxilo mostrado en la Fórmula (2d).

Se pueden usar cualesquiera disolventes de reacción en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, éteres tales como tetrahidrofurano, alcoholes tales como metanol y etanol, y agua. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

Los ejemplos del agente reductor incluyen hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, reactivos de borano (por ejemplo, diborano), e hidruro de diisobutilaluminio. Los ejemplos de los mismos incluyen

Tercera etapa

En un disolvente adecuado, usando 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 2 moles, del compuesto que contiene el grupo funcional saliente mostrado en la Fórmula (2e) con respecto a 1 mol del compuesto que contiene un grupo hidroxilo mostrado en la Fórmula (2d), la reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, de una base con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (2d), a -20 a 180°C, y preferentemente a 0 a 150°C, durante alrededor de 1 a 24 horas, obteniendo de ese modo el compuesto mostrado en la Fórmula (2f).

Se pueden usar cualesquiera disolventes en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; alcoholes tales como metanol y etanol; agua; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; y piridina. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

Como compuesto que contiene grupo funcional saliente mostrado en la Fórmula (2e), se puede usar, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, o similar.

Los ejemplos de bases que se pueden usar incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y terc-butóxido de potasio.

Cuarta etapa

En un disolvente adecuado, usando 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, del compuesto de amina mostrado en la Fórmula (2g) o una sal del mismo con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (2f), la reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, de una base con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (2f), a -20 a 180°C, y preferentemente a 0 a 150°C, durante 1 a 24 horas, obteniendo de ese modo el compuesto mostrado en la Fórmula (2h).

Se pueden usar cualesquiera disolventes en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; acetonitrilo;

N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; y piridina. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

Los ejemplos de bases que se pueden usar incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, e hidruro de sodio; y bases orgánicas tales como piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y terc-butóxido de potasio. Como base, se puede usar un exceso del compuesto de amina mostrado en la Fórmula (2g).

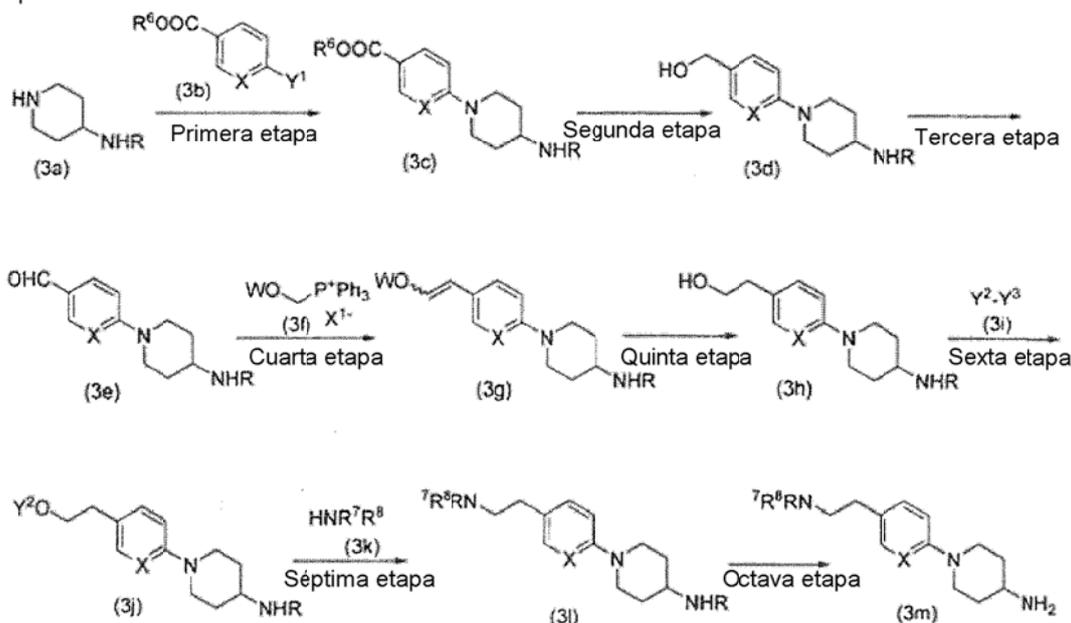
Quinta etapa

En la quinta etapa, el grupo protector R del grupo amino en el compuesto mostrado en la Fórmula (2h) se desprotege mediante un método conocido normal para obtener el compuesto mostrado en la Fórmula (2i).

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

Los compuestos (2a), (2b), (2e), y (2g) usados en el Esquema 2 de Reacción están fácilmente disponibles, o se pueden producir según un método conocido.

Esquema 3 de reacción



En el Esquema 3 de Reacción anterior, W es un grupo protector de grupo hidroxilo, y R, R^6 , R^7 , R^8 , X, Y^1 , Y^2 , e Y^3 son los mismos que antes.

Primera Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo éster representado por la Fórmula (3c) se puede obtener de la misma manera como en la primera etapa del Esquema 2 de Reacción.

Segunda Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo hidroxilo representado por la Fórmula (3d) se puede obtener de la misma manera como en la segunda etapa del Esquema 2 de Reacción.

Tercera Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo hidroxilo representado por la Fórmula (3d) se oxida mediante un método conocido normal para obtener el compuesto que contiene el grupo aldehído (3e).

En un disolvente adecuado, la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,8 a 100 moles, y preferentemente 1 a 30 moles, de un agente oxidante con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (3d), a -80 a 180°C , y

preferentemente a -50 a 150°C, durante aproximadamente 1 a 3 días, obteniendo de ese modo el compuesto que contiene el grupo aldehído mostrado en la Fórmula (3e).

5 Se pueden usar cualesquiera disolventes en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano; y dimetilsulfóxido. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

10 Los ejemplos del agente oxidante incluyen cloroformiato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), dióxido de manganeso, complejo de trióxido de azufre con piridina, reactivo de oxidación de Swern, y reactivo de Dess-Martin.

Cuarta Etapa

15 En un disolvente adecuado, usando 0,8 a 10 moles, y preferentemente 1 a 8 moles, del reactivo de Wittig mostrado en la Fórmula (3f) con respecto a un mol del compuesto de aldehído mostrado en la Fórmula (3e), la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 5 moles, de una base con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (3e), a -20 a 150°C, y preferentemente a 0 a 80°C, durante de aproximadamente 1 a 24 horas, obteniendo de ese modo el compuesto mostrado en la Fórmula (3g).

20 Se pueden usar cualesquiera disolventes en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, y éteres tales como tetrahidrofurano. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

25 Los ejemplos del grupo protector W del grupo hidroxilo en el reactivo de Wittig mostrado en la Fórmula (3f) incluyen metilo, metoximetilo, tetrahidropiraniilo, y terc-butildimetilsililo.

Los ejemplos de bases que se pueden usar incluyen n-butil-litio, diisopropilamido de litio, hexametildisilazida de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, e hidruro de sodio.

Quinta Etapa

30 Después de que el grupo protector del grupo hidroxilo en el compuesto mostrado en la Fórmula (3g) se desprotege en un disolvente adecuado en condiciones ácidas, el compuesto que contiene el grupo aldehído se hace reaccionar en un disolvente adecuado en presencia de 0,2 a 10 moles, y preferentemente 0,5 a 5 moles, de un agente reductor con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (3g), a -80 a 100°C, y preferentemente a -50 a 30°C, durante alrededor de 1 a 24 horas, obteniendo de ese modo el compuesto que contiene el grupo hidroxilo mostrado en la Fórmula (3h).

40 Se pueden usar cualesquiera disolventes de reacción en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, éteres tales como tetrahidrofurano, alcoholes tales como metanol y etanol, y agua. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

45 Los ejemplos del agente reductor incluyen hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, y cianoborohidruro de sodio.

Sexta Etapa

50 En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo saliente representado por la Fórmula (3j) se puede obtener de la misma manera como en la tercera etapa del Esquema 2 de Reacción.

Séptima Etapa

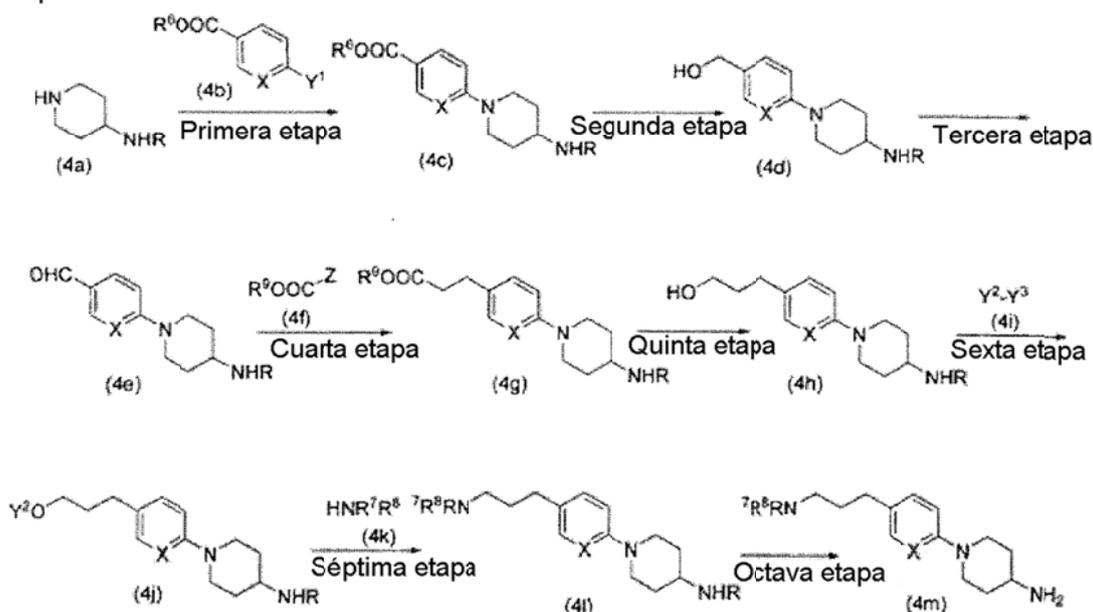
55 En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo amino representado por la Fórmula (3i) se puede obtener de la misma manera como en la cuarta etapa del Esquema 2 de Reacción.

Octava Etapa

60 En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo amino representado por la Fórmula (3m) se puede obtener de la misma manera como en la quinta etapa del Esquema 2 de Reacción.

Los compuestos (3a), (3b), (3f), (3i), y (3k) usados en el Esquema 3 de Reacción están fácilmente disponibles, o se pueden producir según un método conocido.

Esquema 4 de reacción



En el Esquema 4 de Reacción anterior, R^9 es un grupo protector de grupo éster, y R , R^6 , R^7 , R^8 , X , Y^1 , Y^2 , e Y^3 son los mismos que antes. Z es $CH_2P^*R^{10}_3Y^4$, $CH=PR^{11}_3$, o $CH_2P(O)(OR^{12})_2$. R^{10} , R^{11} , y R^{12} son alquilo inferior, tal como metilo, etilo, o butilo, o un grupo hidrocarburo aromático tal como fenilo; e Y^4 es halógeno, tal como cloro o bromo.

Primera Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo éster representado por la Fórmula (4c) se puede obtener de la misma manera como en la primera etapa del Esquema 2 de Reacción.

Segunda Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo hidroxilo representado por la Fórmula (4d) se puede obtener de la misma manera como en la segunda etapa del Esquema 2 de Reacción.

Tercera Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo aldehído representado por la Fórmula (4e) se puede obtener de la misma manera como en la tercera etapa del Esquema 3 de Reacción.

Cuarta Etapa

En un disolvente adecuado, usando 0,8 a 10 moles, y preferentemente 1 a 8 moles, del reactivo de Wittig o del reactivo de Horner-Emmons mostrado en la Fórmula (4f) con respecto a 1 mol del compuesto de aldehído mostrado en la Fórmula (4e), la reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 5 moles, de una base con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (4e), a -20 a 150°C , y preferentemente a 0 a 120°C , durante alrededor de 1 a 24 horas, obteniendo de ese modo un compuesto que contiene el grupo éster α,β -insaturado.

Se pueden usar cualesquiera disolventes en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, y éteres tales como tetrahidrofurano. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

Los ejemplos del grupo protector (R^9) de grupo éster en el reactivo de Wittig o en el reactivo de Horner-Emmons mostrado en (4f) incluyen metilo, etilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, y bencilo.

Los ejemplos de bases que se pueden usar incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como n-butil-litio, diisopropilamido de litio, hexametildisilazida de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, diisopropiletamina, y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

En éteres tales como tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo, alcoholes tales como metanol y etanol, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, o una mezcla de disolventes de los mismos, el gas hidrógeno se hace reaccionar a presión normal o presión elevada en presencia de 0,001 a 1 mol, y preferentemente 0,01 a 0,3 moles, de un catalizador de reducción tal como paladio soportado sobre carbono, óxido de platino, y níquel Raney, con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (4e), a 0 a 120°C, y preferentemente 20 a 100°C, o usando 0,5 a 20 moles, y preferentemente 1 a 10 moles, de ácido fórmico, formiato de amonio, ciclohexeno, etc., con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (4e) como fuente de hidrógeno en lugar de gas hidrógeno, la reacción se lleva a cabo durante de aproximadamente 1 a 3 días, obteniendo de ese modo el compuesto que contiene el grupo éster mostrado en la Fórmula (4g).

Quinta Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo hidroxilo representado por la Fórmula (4h) se puede obtener de la misma manera como en la segunda etapa del Esquema 1 de Reacción.

Sexta Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo saliente representado por la Fórmula (4j) se puede obtener de la misma manera como en la tercera etapa del Esquema 2 de Reacción.

Séptima Etapa

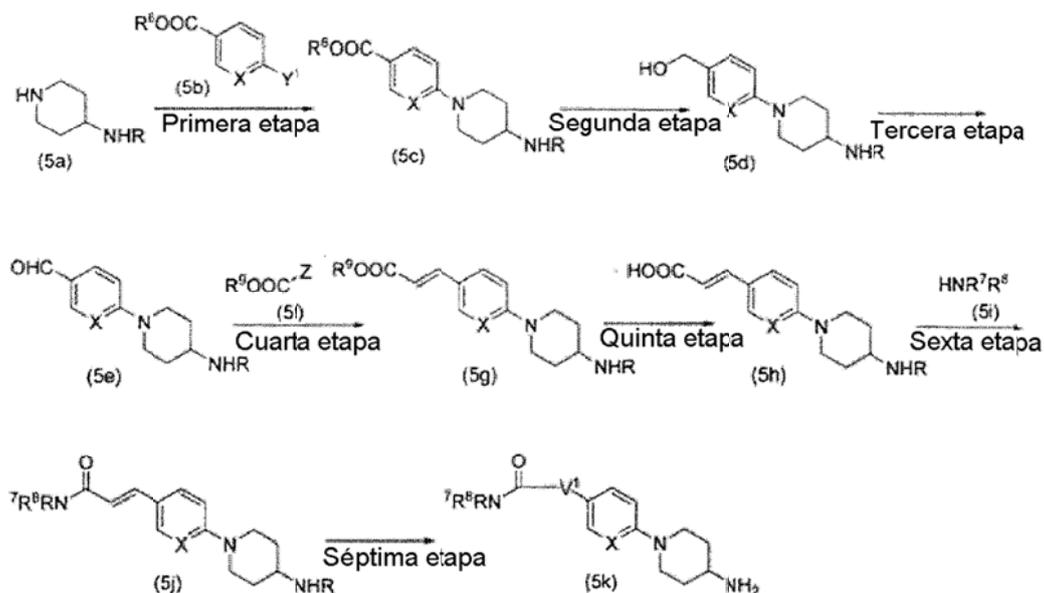
En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo amino representado por la Fórmula (4i) se puede obtener de la misma manera como en la cuarta etapa del Esquema 2 de Reacción.

Octava Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo amino representado por la Fórmula (4m) se puede obtener de la misma manera como en la quinta etapa del Esquema 2 de Reacción.

Los compuestos (4a), (4b), (4f), (4i) y (4k) usados en el Esquema 4 de Reacción están fácilmente disponibles, o se pueden producir según un método conocido.

Esquema 5 de reacción



En el Esquema 5 de Reacción anterior, V¹ es -CH=CH- o -CH₂CH₂-, y R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X, Y¹ y Z son los mismos que anteriormente.

Primera Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo éster representado por la Fórmula (5c) se puede obtener de la misma manera como en la primera etapa del Esquema 2 de Reacción.

Segunda Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo hidroxilo representado por la Fórmula (5d) se puede obtener de la misma manera como en la segunda etapa del Esquema 2 de Reacción.

Tercera Etapa

En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo aldehído representado por la Fórmula (5e) se puede obtener de la misma manera como en la tercera etapa del Esquema 3 de Reacción.

Cuarta Etapa

En un disolvente adecuado, usando 0,8 a 10 moles, y preferentemente 1 a 8 moles, del reactivo de Wittig o del reactivo de Horner-Emmons mostrado en la Fórmula (5f) con respecto a 1 mol del compuesto de aldehído mostrado en la Fórmula (5e), la reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 5 moles, de una base con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (5e), a -20 a 150°C, y preferentemente a 0 a 120°C, durante alrededor de 1 a 24 horas, obteniendo de ese modo el compuesto que contiene el grupo éster α,β -insaturado mostrado en la Fórmula (5g).

Se pueden usar cualesquiera disolventes en tanto que no afecten de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, y éteres tales como tetrahidrofurano. Los disolventes se pueden usar en forma individual o en combinación.

Los ejemplos del grupo protector (R^9) de grupo éster en el reactivo de Wittig o en el reactivo de Horner-Emmons mostrado en (5f) incluyen metilo, etilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, y bencilo.

Los ejemplos de bases que se pueden usar incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como n-butil-litio, diisopropilamido de litio, hexametildisilazida de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, diisopropiletilamina, y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

Quinta Etapa

En esta etapa, el grupo éster del compuesto que contiene el grupo éster mostrado en la Fórmula (5g) se desprotege mediante un método conocido normal para obtener el compuesto de ácido carboxílico mostrado en la Fórmula (5h)..

Sexta Etapa

En esta etapa, la reacción de condensación con el compuesto de amina mostrado en la Fórmula (5i) o una sal del mismo se lleva a cabo de la misma manera como en la primera etapa del Esquema 1 de Reacción para obtener el compuesto de amida mostrado en la Fórmula (5j).

Séptima Etapa

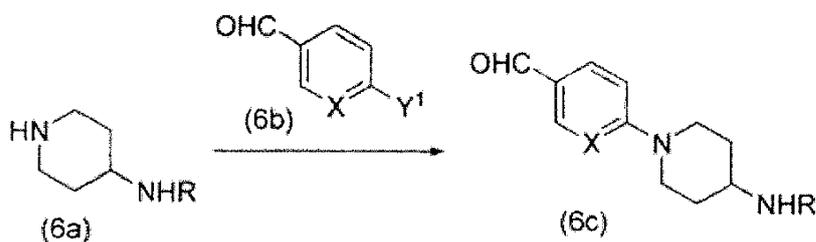
En esta etapa, cuando V^1 en el compuesto mostrado en la Fórmula (5k) es $-\text{CH}=\text{CH}-$, el compuesto que contiene el grupo amino mostrado en la Fórmula (5k) se puede obtener de la misma manera como en la primera etapa del Esquema 2 de Reacción.

En esta etapa, cuando V^1 en el compuesto mostrado en la Fórmula (5k) es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, en éteres tales como tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo, alcoholes tales como metanol y etanol, ácido orgánico tal como ácido fórmico y ácido acético, o una mezcla de disolventes de los mismos, el gas hidrógeno se hace reaccionar a presión normal o presión elevada en presencia de 0,001 a 1 mol, y preferentemente 0,01 a 0,3 moles, de un catalizador de reducción tal como paladio soportado sobre carbono, óxido de platino, y níquel Raney, con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (5j), a 0 a 120°C, y preferentemente 20 a 100°C, o usando 0,5 a 20 moles, y preferentemente 1 a 10 moles, de ácido fórmico, formiato de amonio, ciclohexeno, etc., con respecto a 1 mol del compuesto mostrado en la Fórmula (5j) como fuente de hidrógeno en lugar de gas hidrógeno, la reacción se lleva a cabo durante alrededor de 1 a 3 días, y después, el compuesto que contiene el grupo amino mostrado en la Fórmula (5k) se puede obtener de la misma manera como en la quinta etapa del Esquema 2 de Reacción.

Los compuestos (5a), (5b), (5f), y (5i) usados en el Esquema 5 de Reacción están fácilmente disponibles, o se pueden producir según un método conocido.

Los compuestos (3e), (4e), y (5e) usados en los Esquemas 3 a 5 de Reacción también se pueden producir como se muestra en el Esquema 6 de Reacción descrito a continuación.

Esquema 6 de Reacción

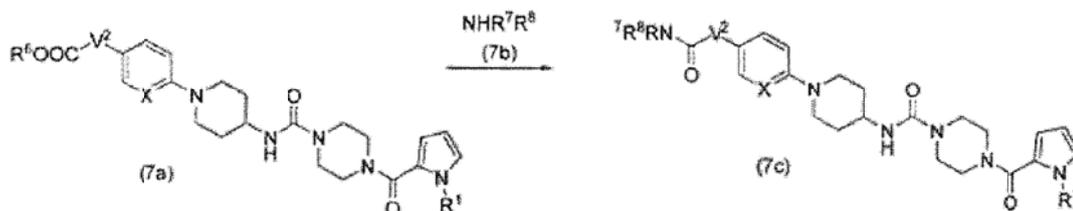


5 En el Esquema 6 de Reacción anterior, R es un grupo protector de grupo amino, y X e Y^1 son los mismos que anteriormente.

10 En esta etapa, el compuesto que contiene el grupo aldehído mostrado en la Fórmula (6c) se puede obtener de la misma manera como en la primera etapa del Esquema 2 de Reacción usando el compuesto que contiene el grupo aldehído mostrado en la Fórmula (6b) en lugar del compuesto que contiene el grupo éster mostrado en la Fórmula (2b).

15 En los compuestos de la presente invención, los compuestos que tienen grupos funcionales particulares se pueden convertir en otros compuestos de la invención modificando químicamente estos grupos, como se muestra en el siguiente Esquema 7 de Reacción.

Esquema 7 de reacción



20 En el Esquema 7 de Reacción anterior, V^2 es un grupo alqueno de C_{0-3} o $-CH=CH-$, y R^1 , R^6 , R^7 , R^8 y X son los mismos que antes. Un grupo alqueno de C_0 significa un enlace sencillo.

25 En esta etapa, el el compuesto de ácido carboxílico obtenido desprotegiendo el grupo éster del compuesto que contiene el grupo éster mostrado en la Fórmula (7a) mediante un método conocido normal, o una especie activa del mismo, se condensa de la misma manera como en la primera etapa del Esquema 1 de Reacción con el compuesto de amina representado por la Fórmula (7b) o una sal del mismo, para obtener el compuesto de amida mostrado en la Fórmula (7c).

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

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

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

Cuando una composición farmacéutica contiene el compuesto de piperazina o una sal del mismo según la presente invención, se puede añadir un vehículo farmacéutico, si es necesario, formando de ese modo una forma de

dosificación adecuada según los fines de tratamiento y prevención. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, ungüentos, parches, etc. De éstos, resultan preferidas las preparaciones orales. Tales formas de dosificación se pueden formar mediante métodos de preparación normales conocidos por los expertos en la materia.

5 Como el vehículo farmacéutico, diversos materiales de vehículos orgánicos o inorgánicos usados habitualmente como materiales de preparación se pueden mezclar con un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, o colorante en preparaciones sólidas; o como un disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, amortiguador, o agente suavizante en preparaciones líquidas. Además, también se puede usar, si es necesario, un aditivo de preparación farmacéutica, tal como un antiséptico, antioxidante, colorante, edulcorante, y estabilizante.

15 Las preparaciones sólidas orales se preparan como sigue. Se añade un excipiente, opcionalmente junto con un aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente edulcorante/saborizante, etc., al compuesto de la presente invención para producir comprimidos, comprimidos revestidos, gránulos, polvos, cápsulas, o similar, usando un método normal.

20 Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, y anhídrido de ácido silícico.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, jarabe simple, glucosa líquida, α -almidón líquido, gelatina líquida, D-manitol, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, metil celulosa, etil celulosa, goma laca, fosfato de calcio, y polivinilpirrolidona.

25 Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, y lactosa.

30 Los ejemplos de lubricantes incluyen talco purificado, estearato de sodio, estearato de magnesio, bórax, y polietilenglicol.

Los ejemplos de colorantes incluyen óxido de titanio y óxido de hierro.

35 Los ejemplos de agentes edulcorantes/saborizantes incluyen sacarosa, piel de naranja salvaje, ácido cítrico, y ácido tartárico.

40 Las preparaciones líquidas orales se producen como sigue. Se añade un agente edulcorante, amortiguador, estabilizante, agente saborizante, etc., al compuesto de la presente invención para producir un medicamento líquido interno, un jarabe, un elixir, o similar usando un método normal. En este caso, son utilizables los agentes edulcorantes/saborizantes como se describen anteriormente. Los ejemplos de amortiguadores incluyen citrato de sodio, y los ejemplos de estabilizantes incluyen tragacanto, goma arábiga, y gelatina. Si es necesario, se puede proporcionar un revestimiento entérico o un revestimiento para incrementar la persistencia de los efectos mediante métodos conocidos para preparaciones orales. Los ejemplos de agentes de revestimiento incluyen hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polioxietilenglicol, y Tween 80 (una marca registrada).

45 Las inyecciones se preparan como sigue. Se añade un ajustador del pH, amortiguador, estabilizante, agente isotonicante, anestésico tópico, etc., al compuesto de la presente invención para producir una inyección subcutánea, una inyección intramuscular, o una inyección intravenosa usando un método normal. Los ejemplos de ajustadores de pH y amortiguadores utilizables incluyen en este caso citrato de sodio, acetato de sodio, y fosfato de sodio. Los ejemplos de estabilizantes utilizables incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico, y ácido tioláctico. Los ejemplos de anestésicos tópicos utilizables incluyen hidrocloreuro de procaína e hidrocloreuro de lidocaína. Los ejemplos de agentes isotonicantes utilizables incluyen cloruro de sodio, glucosa, D-manitol, y glicerina.

55 Los supositorios se preparan como sigue. Se añade un vehículo farmacéutico conocido en la técnica, tal como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao, y triglicérido de ácido graso, al compuesto de la presente invención, opcionalmente junto con Tween 80 (una marca registrada) o un tensioactivo similar, seguido de la producción usando un método normal.

60 Los ungüentos se preparan como sigue. Se añade una base normal, estabilizante, agente humectante, conservante, etc., según sea necesario, al compuesto de la presente invención, y se mezcla y formula usando un método normal. Los ejemplos de bases incluyen parafina líquida, vaselina, cera blanca de abejas, alcohol octildodecílico, y parafina. Los ejemplos de conservantes incluyen parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, y parahidroxibenzoato de propilo.

65

Los parches se pueden preparar revistiendo un soporte general con el ungüento, crema, gel, pasta, etc. anterior, usando un método normal. Los ejemplos de soportes incluyen tejidos tejidos o no tejidos hechos de algodón, fibras cortadas, y fibras químicas; y películas y láminas de espuma de cloruro de vinilo blando, polietileno, y poliuretano.

5 La cantidad del compuesto de la presente invención a introducir en tal forma unitaria de dosificación varía dependiendo del estado del paciente o de la forma de dosificación. La cantidad deseable en una forma unitaria de dosificación es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1.000 mg en el caso de una preparación oral, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg en el caso de una inyección, y de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg en el caso de un supositorio.

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

15 Puesto que la acción inhibidora de H-PGDS se logra en mamíferos, y especialmente en seres humanos, administrando un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención, el compuesto de la presente invención es útil para tratar, prevenir, o mejorar enfermedades provocadas por PGD2, incluyendo enfermedad alérgica tal como asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, y alergias alimentarias.

20 Además, el medicamento que contiene el compuesto de la presente invención es útil para tratar, prevenir, o mejorar enfermedades inflamatorias que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel (psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito, espinillas, etc.), miositis, distrofia muscular, restenosis post-PTCA, enfermedad arterial obstructiva crónica, lesión por reperfusión, y reacción de rechazo de injerto; problemas de secreción de moco; problemas reproductivos; trastornos de coagulación de la sangre; trastornos del sueño; dolor; problemas de visión; obesidad; inmunopatía; y enfermedades autoinmunitarias.

25 El medicamento que contiene el compuesto de la presente invención es útil para prevenir la exacerbación de enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, y/o para mejorar el pronóstico tras daño cerebral. Además, puesto que puede inhibir la transformación neoplásica celular y el crecimiento de tumores metastásicos, también es útil en terapia contra el cáncer.

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

35 **Ejemplos**

La presente invención se describe con mayor detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos de referencia, ejemplos, y ejemplos de ensayo, que no están destinados a limitar el alcance de la invención.

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

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

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

55 **Ejemplo 1(1)**

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico

60 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-fluorobenzoico (19,6 g, 100 mmoles) en dimetilsulfóxido (en adelante denominado como DMSO) (50 ml), y se le añadió carbonato de potasio (20,7 g, 150 mmoles) y 4-aminopiperidina (11,0 g, 110 mmoles), seguido de agitación a 120°C durante 17 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico (23,3 g, 84%) como un sólido blanco lechoso.

65

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,15-1,75 (m, 4H), 1,57 (s, 9H), 1,83-2,04 (m, 2H), 2,81-3,02 (m, 3H), 3,72-3,94 (m, 2H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H)

Ejemplo 1(2)

5 Éster terc-butílico del ácido 4-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico

Se disolvió cloroformiato de 4-nitrofenilo (2,42 g, 12 mmoles) en tetrahidrofurano (en adelante denominado como THF) (50 ml), y se añadió gota a gota a -30°C una disolución en THF (30 ml) del éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico (2,76 g, 10 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1(1). Después de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se añadieron a la mezcla hidrocloreto de 1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]piperazina (2,53 g, 11 mmoles) y trietilamina (5,6 ml, 40 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó mediante filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (metanol:cloroformo = 0:1 hasta 1:30), obteniendo de ese modo éster terc-butílico del ácido 4-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico (3,73 g, 75%) como un sólido blanco lechoso.

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,40-1,68 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,98-2,17 (m, 2H), 2,91-3,08 (m, 2H), 3,35-3,53 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,68-4,00 (m, 7H), 4,33 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,06-6,18 (m, 1H), 6,30-6,41 (m, 1H), 6,68-6,78 (m, 1H), 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 2H)

Ejemplo 1

25 Ácido 4-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico (compuesto 1)

30 El éster terc-butílico del ácido 4-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico (2,48 g, 5,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1(2) se disolvió en ácido fórmico (10 ml), seguido de agitación durante 5 horas a 60°C. Se añadió agua al residuo obtenido mediante concentración a presión reducida, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo ácido 4-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico (2,12 g, 97%) como un sólido blanco lechoso.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,32-1,60 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,82-3,10 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,15-4,06 (m, 11H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,30-6,48 (m, 2H), 6,85-6,97 (m, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 12,21 (br, 1H)

Ejemplo 2

40 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(piridin-3-ilmetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 2)

45 El ácido 4-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico (440 mg, 1,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (en adelante denominada como DMF) (3,0 ml), y se le añadió hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (en adelante denominado como WSCD) (230 mg, 1,2 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (en adelante denominado como HOBt) (168 mg, 1,1 mmoles), y 3-aminometilpiridina (0,12 ml, 1,2 mmoles), seguido de agitación con calor a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió a la mezcla una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó con calor a presión reducida, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(piridin-3-ilmetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (223 mg, 42%) como un sólido blanco lechoso.

55 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,36-1,60 (m, 2H), 1,98-2,18 (m, 2H), 2,85-3,08 (m, 2H), 3,30-3,48 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,65-4,00 (m, 7H), 4,37-4,50 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,06-6,14 (m, 1H), 6,31-6,39 (m, 1H), 6,41-6,56 (m, 1H), 6,67-6,76 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,20-7,35 (m, 1H), 7,59-7,78 (m, 3H), 8,47-8,65 (m, 2H)

Ejemplo 3

60 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 3)

65 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se usó aminoetilmorfolina en lugar de 3-aminometilpiridina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (62%) como un sólido blanco lechoso.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,41-1,63 (m, 2H), 1,99-2,17 (m, 2H), 2,38-2,69 (m, 6H), 2,87-3,09 (m, 2H), 3,33-3,60 (m, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,62-4,00 (m, 11H), 4,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,05-6,14 (m, 1H), 6,29-6,40 (m, 1H), 6,55-6,78 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

5 Ejemplo 4

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

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se usó morfolina en lugar de 3-aminometilpiridina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (52%) como un sólido blanco lechoso.

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,40-1,67 (m, 2H), 2,01-2,24 (m, 2H), 2,87-3,03 (m, 2H), 3,34-3,57 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,59-4,00 (m, 15H), 4,32-4,45 (m, 1H), 6,05-6,14 (m, 1H), 6,30-6,39 (m, 1H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 5

20 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(1-piperidinilcarbonil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 5)

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se usó piperidina en lugar de 3-aminometilpiridina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(1-piperidinilcarbonil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (68%) como un sólido blanco lechoso.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,40-1,74 (m, 8H), 2,00-2,19 (m, 2H), 2,79-3,03 (m, 2H), 3,38-4,05 (m, 15H), 3,79 (s, 3H), 4,33-4,44 (m, 1H), 6,02-6,11 (m, 1H), 6,31-6,38 (m, 1H), 6,72 (brs, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

30 Ejemplo 6

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 6)

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se usó pirrolidina en lugar de 3-aminometilpiridina, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (72%) como un sólido blanco lechoso.

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,38-1,72 (m, 2H), 1,82-2,21 (m, 6H), 2,82-3,05 (m, 2H), 3,40-4,02 (m, 15H), 3,78 (s, 3H), 4,34-4,48 (m, 1H), 6,05-6,12 (m, 1H), 6,31-6,36 (m, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 7(1)

45 Éster etílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico

50 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(1), se usó éster etílico del ácido 4-fluorobenzoico en lugar de éster terciario del ácido 4-fluorobenzoico, obteniendo de ese modo éster etílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico (98%) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,33-1,40 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,93 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,85-2,96 (m, 4H), 3,83 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,74 (br, 1H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H).

Ejemplo 7(2)

55 Éster etílico del ácido 4-(4-benciloxicarbonilaminopiperidin-1-il)-benzoico

60 El éster etílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico (15,7 g, 63,2 mmoles) obtenido en el Ejemplo 7(1) se disolvió en THF (200 ml), y se le añadió una disolución acuosa 2M de carbonato de sodio (63 ml). A continuación, se le añadió cloruro de benciloxicarbonilo (11,7 ml, 82,2 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó mediante filtración, el sólido obtenido mediante evaporación a presión reducida se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida, obteniendo de ese modo éster etílico del ácido 4-(4-benciloxicarbonilaminopiperidin-1-il)-benzoico (18,0 g, 74%) como un sólido blanco.

65

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38-1,62 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,98 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,75-3,85 (m, 3H), 4,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,71 (br, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H).

5

Ejemplo 7(3)4-(4-benciloxicarbonilaminopiperidin-1-il)-benzaldehído

10 El éster etílico del ácido 4-(4-benciloxicarbonilaminopiperidin-1-il)-benzoico (13,6 g, 35,6 mmoles) obtenido en el Ejemplo 7(2) se disolvió en diclorometano (150 ml), y se le añadió una disolución de hidruro de diisobutilaluminio-hexano (91 ml, 89,0 mmoles), seguido de agitación a -78°C durante 1 hora. Se añadió metanol a la mezcla de reacción, y después se le añadió cloruro de sodio saturado, seguido de agitación. Después de que el material insoluble se filtró con Celite, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dicloroetano (180 ml), y se le añadió dióxido de manganeso (38,0 g), seguido de agitación a 60°C durante 21 horas. Después de que el material insoluble se filtró con Celite, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida, obteniendo de ese modo 4-(4-benciloxicarbonilaminopiperidin-1-il)-benzaldehído (7,0 g, 58%) como un sólido blanco.

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,43-1,56 (m, 2H), 2,08 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,80-3,90 (m, 3H), 4,70 (br, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 9,77 (s, 1H).

Ejemplo 7(4)N-(4-(2-hidroxietyl)fenil)-4-benciloxicarbonilaminopiperidina

25 Se disolvió cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (16,2 g, 47,3 mmoles) en THF (300 ml), y se añadió gota a gota a 0°C una disolución de n-butil-litio-hexano (29,0 ml, 45,4 mmoles), seguido de agitación durante 30 minutos. Subsiguientemente, se le añadió el 4-(4-benciloxicarbonilaminopiperidin-1-il)-benzaldehído (3,2 g, 9,46 mmoles) obtenido en el Ejemplo 7(3), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (gel de sílice NH, acetato de etilo:hexano = 1:4), obteniendo de ese modo un éter enólico bruto como una mezcla. La mezcla obtenida se disolvió en acetato de etilo (30 ml), y se le añadió una disolución acuosa 6N de ácido clorhídrico (6,0 ml), seguido de agitación durante una hora. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (15 ml) y metanol (15 ml), y se le añadió borohidruro de sodio (155 mg, 4,09 mmoles), seguido de agitación a 0°C durante 1 hora. Después de que se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se añadió agua al residuo obtenido mediante concentración a presión reducida. El precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo N-(4-(2-hidroxietyl)fenil)-4-benciloxicarbonilaminopiperidina (960 mg, 29%) como un sólido blanco.

45 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,43-1,59 (m, 2H), 2,06 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,76-2,85 (m, 4H), 3,53-3,80 (m, 5H), 4,70-4,80 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H).

Ejemplo 7(5)N-(4-(2-tosiloxietil)fenil)-4-benciloxicarbonilaminopiperidina

50 La N-(4-(2-hidroxietyl)fenil)-4-benciloxicarbonilaminopiperidina (1,38 g, 3,89 mmoles) obtenida en el Ejemplo 7(4) se disolvió en piridina (7,5 ml), y se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (960 mg, 5,04 mmoles) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo N-(4-(2-tosiloxietil)fenil)-4-benciloxicarbonilaminopiperidina (1,35 g, 68%) como un sólido amarillo.

60 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,48-1,62 (m, 2H), 2,06 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,78-2,89 (m, 4H), 3,52-3,65 (m, 3H), 4,15 (t, J = 7,3, 2H), 4,82 (br, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,38 (m, 5H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 7(6)N-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-4-benciloxicarbonilaminopiperidina

65 Se añadió 1,2,3-triazol (3,4 ml, 58,6 mmoles) a la N-(4-(2-tosiloxietil)fenil)-4-benciloxicarbonilaminopiperidina (3,0 g, 5,90 mmoles) obtenida en el Ejemplo 7(5), seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. Se añadió metanol a la

mezcla de reacción. La mezcla se puso a reflujo con calor durante 1 hora, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo N-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-4-benciloxicarbonilaminopiperidina (1,3 g, 54%) como un sólido blanco.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,50-1,65 (m, 2H), 2,07 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 12,7 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,54-3,67 (m, 3H), 4,57 (t, J = 7,3, 2H), 4,69 (br, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,38 (m, 6H), 7,61 (s, 1H).

Ejemplo 7(7)

- 10 N-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-4-aminopiperidina

La N-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-4-benciloxicarbonilaminopiperidina (1,3 g, 50 mmoles) obtenida en el Ejemplo 7(6) se disolvió en metanol (13 ml) y THF (13 ml), y se añadió paladio al 10%-carbono (en adelante denominado como Pd-C) (130 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de gas hidrógeno durante 24 horas. Después de que el material insoluble se filtró con Celite, el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida, obteniendo de ese modo N-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-4-aminopiperidina (870 mg, 99%) como un sólido blanco.

- 20 RMN ¹H (DMSO): δ (ppm) 1,60-1,65 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 5H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,50-4,60 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

Ejemplo 7

- 25 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 7)

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó N-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-4-aminopiperidina en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (46%) como un sólido blanco lechoso.

- 35 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,48-1,65 (m, 2H), 2,09 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,41-3,45 (m, 4H), 3,61 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,76-3,90 (m, 8H), 4,32 (d, J = 7,3, 1H), 4,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,09 (dd, J = 3,8, 2,7, 1H), 6,34 (dd, J = 3,8, 1,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

Ejemplo 8(1)

- 40 Éster etílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-cinámico

45 Se disolvió 4-fluorobenzaldehído (37 g, 0,30 moles) en DMSO (300 ml), y se le añadió carbonato de potasio (124 g, 0,89 moles) y 4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina (66 g, 0,33 moles), seguido de agitación con calor a 120°C durante 12 horas. Se añadió fosfonoacetato de trietilo (134 g, 0,60 moles) a la mezcla de reacción, seguido posteriormente de agitación con calor durante 2,5 horas. Se añadió agua (900 ml) a la mezcla de reacción. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (300 ml) y hexano (300 ml), obteniendo de ese modo éster etílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-cinámico (110 g, 99%) como un sólido blanco.

- 50 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,43-1,54 (m, 11H), 2,03-2,05 (m, 2H), 2,90-2,96 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 3H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,45 (brs, 1H), 6,26 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 16 Hz, 1H)

Ejemplo 8(2)

- 55 Éster etílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-dihidrocinámico

60 El éster etílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-cinámico (126 g, 0,33 moles) obtenido en el Ejemplo 8(1) se disolvió en etanol (1 l), y se añadió Pd al 10%-C (48,5 g), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. El material insoluble se filtró con Celite, y el filtrado se evaporó a presión reducida, obteniendo de ese modo éster etílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-dihidrocinámico (107 g, 85%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29-1,58 (m, 11H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,55-2,59 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 4H), 3,53-3,57 (m, 3H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,47 (brs, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H)

5 Ejemplo 8 (3)

N-(4-(3-hidroxiopropil)fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina

10 El éster etílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-dihidrocinámico (68 g, 0,18 moles) obtenido en el Ejemplo 8(2) se disolvió en tolueno (1 l) y se enfrió hasta -78°C.

15 Se añadió gota a gota una disolución de hidruro de diisobutilaluminio-hexano (607 ml, 0,6 moles). Después agitar durante 1,5 horas, se añadieron metanol (10 ml) y una disolución acuosa saturada cloruro de sodio (550 ml), seguido de agitación durante 3 horas. El material insoluble se filtró con Celite. El disolvente se evaporó del filtrado, y el residuo obtenido se disolvió en metanol (500 ml) y THF (250 ml). Se le añadió borohidruro de sodio (6,9 g, 0,18 moles) a 0°C. Después de agitar durante 1 hora, se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con cloroformo y secado sobre sulfato de magnesio. Después de que el desecante se separó mediante filtración, el disolvente se evaporó, obteniendo de ese modo N-(4-(3-hidroxiopropil)fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina (60 g, 98%).

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,45 (s, 9H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,48-3,66 (m, 5H), 4,48 (brs, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H)

25 Ejemplo 8(4)

N-(4-(3-tosiloxipropil)fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7(5), se usó N-(4-(3-hidroxiopropil)fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina en lugar de N-(4-(2-hidroxietil)fenil)-4-benciloxicarbonilaminopiperidina, obteniendo de ese modo N-(4-(3-tosiloxipropil)fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina (59%).

35 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,46 (s, 9H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,76-2,82 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 3H), 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,47 (brs, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H)

40 Ejemplo 8(5)

N-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina

40 La N-(4-(3-tosiloxipropil)fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina (330 mg, 0,68 mmoles) obtenida en el Ejemplo 8(4) se disolvió en un disolvente mixto de acetonitrilo (5 ml) y DMF (5 ml), y se le añadió 1,2,4-triazol (54 mg, 0,81 mmoles) y carbonato de potasio (187 mg, 1,35 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo N-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina (192 mg, 74%).

45 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,45 (s, 9 H), 1,51-1,61 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,52-2,57 (m, 2H), 2,77-2,82 (m, 2H), 3,56-3,59 (m, 3H), 4,15 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,94 (brs, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,04 (s, 1H)

50 Ejemplo 8(6)

N-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-aminopiperidina

55 La N-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina (180 mg, 0,47 mmoles) obtenida en el Ejemplo 8(5) se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (gel de sílice NH, metanol:cloroformo = 1:9), obteniendo de ese modo N-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-aminopiperidina (127 mg, 95%).

60 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,26-1,35 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 4H), 1,99-2,06 (m, 2H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 3H), 3,53-3,56 (m, 2H), 4,15 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,51 (s, 1H)

Ejemplo 8

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 8)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó N-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-aminopiperidina en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (45%) como un sólido blanco.

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,53-1,57 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,43-3,45 (m, 4H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 8H), 4,12-4,16 (m, 2H), 4,38 (brs, 1H), 6,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H)

Ejemplo 9(1)

N-(4-(3-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-aminopiperidina

20 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 8(5) y del Ejemplo 8(6), se usó 3,5-dimetil-1,2,4-triazol en lugar de 1,2,4-triazol, obteniendo de ese modo N-(4-(3-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-aminopiperidina (52%) como un sólido blanco.

25 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,45-1,57 (m, 4H), 1,91-1,94 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,71-2,85 (m, 3H), 3,58-3,61 (m, 2H), 3,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H)

Ejemplo 9

30 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 9)

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó N-(4-(3-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-aminopiperidina en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (45%) como un sólido amorfo.

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,56-1,65 (m, 2H), 2,09-2,17 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,82-2,88 (m, 2H), 3,42-3,45 (m, 4H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 8H), 3,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,09-6,10 (m, 1H), 6,34 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H)

Ejemplo 10(1)

N-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8(5), se usó 1,2,3-triazol en lugar de 1,2,4-triazol, obteniendo de ese modo N-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina (33%) como un sólido blanco.

50 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,46 (s, 9H), 1,51-1,57 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,79-2,84 (m, 2H), 4,36 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,48 (brs, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,71 (s, 1H)

Ejemplo 10(2)

N-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-aminopiperidina

55 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8(6), se usó N-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina en lugar de N-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina, obteniendo de ese modo N-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-aminopiperidina (83%) como un aceite.

60 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,45-1,61 (m, 4H), 1,90-1,94 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,72-2,84 (m, 3H), 3,59-3,63 (m, 2H), 4,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,70 (s, 1H)

Ejemplo 104-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 10)

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó N-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-aminopiperidina en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-(1,2,3-triazol-1-il)-propil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (42%) como un sólido blanco.

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,56-1,60 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 2,20-2,24 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,42-3,45 (m, 4H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 8H), 4,34-4,39 (m, 3H), 6,09-6,10 (m, 1H), 6,34-6,35 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,71 (s, 1H)

Ejemplo 11(1)Ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-cinámico

20 El éster etílico del ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-cinámico (2,7 g, 7,2 mmoles) obtenido en el Ejemplo 8(1) se disolvió en etanol (40 ml), y se le añadió una disolución acuosa 4M de hidróxido de sodio (3,6 ml). La mezcla se puso a reflujo con calor durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se le añadió agua (40 ml). La mezcla se neutralizó con disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-cinámico (1,9 g, 77%) como un sólido blanco.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,34-1,43 (m, 11H), 1,75-1,78 (m, 2H), 2,80-2,86 (m, 2H), 3,32-3,48 (m, 1H), 3,76-3,79 (m, 2H), 6,24 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,83 (brs, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42-7,63 (m, 3H)

Ejemplo 11(2)(3-(4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-fenil)-1-oxo-2-propen-1-il)-morfolina

35 El ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-cinámico (870 mg, 2,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo 11(1) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (en adelante denominada como DMA) (15 ml), y se le añadió HOBt (423 mg, 2,8 mmoles), WSCD (530 mg, 2,8 mmoles), morfolina (241 mg, 2,8 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo (3-(4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-fenil)-1-oxo-2-propen-1-il)-morfolina (836 mg, 80%) como un sólido blanco.

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,45 (s, 9H), 1,49-1,55 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 2H), 3,72 (brs, 11H), 4,47 (brs, 1H), 6,66 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 15,4 Hz, 1H)

Ejemplo 11(3)(3-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-fenil)-1-oxo-2-propen-1-il)-morfolina

45 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8(6), se usó (3-(4-(4-terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-fenil)-1-oxo-2-propen-1-il)-morfolina en lugar de N-(4-(3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil)-fenil)-4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina, obteniendo de ese modo (3-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-fenil)-1-oxo-2-propen-1-il)-morfolina (68%) como un aceite.

50 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,43-1,53 (m, 2H), 1,69 (brs, 2H), 1,92-1,95 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 3H), 3,71-3,77 (m, 10H), 6,66 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 15,3 Hz, 1H)

Ejemplo 114-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-morfolino-3-oxopropen-1-il)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 11)

60 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó (3-(4-(4-aminopiperidin-1-il)-fenil)-1-oxo-2-propen-1-il)-morfolina en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-morfolino-3-oxopropen-1-il)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (64%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,47-1,57 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 2,93-2,98 (m, 2H), 3,42-3,44 (m, 4H), 3,72-3,90 (m, 18H), 4,30-4,32 (m, 1H), 6,09-6,10 (m, 1H), 6,33-6,35 (m, 1H), 6,66 (d, J = 15, 2Hz, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 15,2 Hz, 1H)

5 Ejemplo 12

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-morfolino-3-oxopropil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 12)

10 La 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-morfolino-3-oxopropen-1-il)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (100 mg, 0,19 mmoles) obtenida en el Ejemplo 11 se disolvió en THF (20 ml) y metanol (5 ml), y se le añadió Pd al 10%-C (39 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. Después de que el material insoluble se filtró con Celite, el filtrado se evaporó a presión reducida, obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-morfolino-3-oxopropil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (84 mg, 84%) como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,53-1,59 (m, 2H), 2,05-2,07 (m, 2H), 2,55-2,59 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 4H), 3,33-3,51 (m, 8 H), 3,59-3,62 (m, 6H), 3,77-3,86 (m, 8 H), 4,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 2,5, 3,7 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 1,7, 3,7 Hz, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

20 Ejemplo 13(1)

Éster etílico del ácido 6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotínico

25 Se disolvió éster etílico del ácido 6-cloronicotínico (4,27 g, 23 mmoles) en DMF (30 ml), y se le añadió carbonato de potasio (4,77 g, 35 mmoles) y 4-aminopiperidina (2,76 g, 28 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas y a 100°C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó mediante filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo de ese modo éster etílico del ácido 6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotínico (4,17 g, 73%) como un aceite marrón pálido.

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,20-1,65 (m, 4H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,83-2,00 (m, 2H), 2,84-3,15 (m, 3H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,23-4,47 (m, 2H), 6,60 (dd, J = 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 2,4, 0,6 Hz, 1H)

35 Ejemplo 13(2)

Éster etílico del ácido 6-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-nicotínico

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó éster etílico del ácido 6-(4-aminopiperidin-1-il)nicotínico en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico, obteniendo de ese modo éster etílico del ácido 6-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-nicotínico (61%) como un sólido blanco lechoso.

45 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,27-1,50 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,97-2,18 (m, 2H), 3,00-3,17 (m, 2H), 3,31-3,48 (m, 4H), 3,65-3,85 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,87-4,06 (m, 1H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,28-4,52 (m, 2H), 6,06-6,15 (m, 1H), 6,29-6,40 (m, 1H), 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,67-6,77 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H)

50 Ejemplo 13

Ácido 6-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)-piperidin-1-il)-nicotínico (compuesto 13)

55 El éster etílico del ácido 6-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-nicotínico (234 mg, 0,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo 13(2) se disolvió en etanol (1,5 ml) y THF (1,5 ml), y se le añadió una disolución acuosa 2M de hidróxido de sodio (1,4 ml, 2,8 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 2M, seguido de extracción con metanol:cloroformo (1:9). La capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó mediante filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo de ese modo ácido 6-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)-piperidin-1-il)-nicotínico (90%) como un sólido blanco lechoso.

65 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,30-1,52 (m, 2H), 2,01-2,21 (m, 2H), 3,00-3,22 (m, 2H), 3,32-3,53 (m, 4H), 3,65-3,87 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,90-4,11 (m, 1H), 4,30-4,55 (m, 3H), 6,06-6,15 (m, 1H), 6,30-6,39 (m, 1H), 6,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,68-6,76 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

Ejemplo 14

5 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(5-(4-morfolinilcarbonil)piridin-2-il)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 14)

10 El ácido 6-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)-piperidin-1-il)-nicotínico (132 mg, 0,3 mmoles) obtenido en el Ejemplo 13 se disolvió en DMF (2,0 ml), y se le añadió WSCD (69 mg, 0,36 mmoles), HOBt (51 mg, 0,33 mmoles), y morfolina (0,04 ml, 0,45 mmoles), seguido de agitación con calor a 60°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó mediante filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (metanol:cloroformo = 1:50 hasta 1:15), obteniendo de ese modo 4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(5-(4-morfolinilcarbonil)piridin-2-il)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (24%) como un sólido blanco lechoso.

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,32-1,54 (m, 2H), 2,00-2,19 (m, 2H), 2,96-3,15 (m, 2H), 3,34-3,50 (m, 4H), 3,55-4,07 (m, 13H), 3,79 (s, 3H), 4,26-4,48 (m, 3H), 6,04-6,15 (m, 1H), 6,30-6,42 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,68-6,79 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H)

Ejemplo 15(1)

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-fenoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-benzoico

25 Se disolvió cloroformiato de fenilo (7,83 g, 50,0 mmoles) en acetonitrilo (100 ml), y se añadió gota a gota, con enfriamiento con hielo, una disolución del éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminopiperidin-1-il)-benzoico (13,82 g, 50,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1(1) en acetonitrilo (50 ml) y DMA (50 ml). Se le añadió trietilamina (7,0 ml, 50,0 mmoles). Después de agitar a la misma temperatura durante 2 horas, se le añadió agua, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo éster terc-butílico del ácido 4-(4-fenoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-benzoico (15,5 g, 78%) como un sólido blanco lechoso. El éster terc-butílico del ácido 4-(4-fenoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-benzoico obtenido se usó como tal en la reacción siguiente.

Ejemplo 15(2)

35 Éster terc-butílico del ácido 4-(4-((4-benciloxycarbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico

40 El éster terc-butílico del ácido 4-(4-fenoxicarbonilaminopiperidin-1-il)-benzoico (13,88 g, 35,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 15(1) se disolvió en acetonitrilo (150 ml), y se le añadió N-benciloxycarbonilpiperazina (7,71 g, 35,0 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (6,6 ml, 42 mmoles) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 19 horas. Después, se le añadió agua, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo éster terc-butílico del ácido 4-(4-((4-benciloxycarbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico (16,1 g, 88%) como un sólido blanco lechoso.

45 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,44-1,57 (m, 11H), 2,03-2,7 (m, 2H), 2,92-3,02 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 4H), 3,50-3,51 (m, 4H), 3,78-3,92 (m, 3H), 4,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,84 (dd, J = 2,0, 7,1 Hz, 2H), 7,31-7,38 (m, 5H), 7,85 (dd, J = 2,0, 7,1 Hz, 2H)

Ejemplo 15(3)

50 Ácido 4-(4-((4-benciloxycarbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico

55 El éster terc-butílico del ácido 4-(4-((4-benciloxycarbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico (5,23 g, 10,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 15(2) se disolvió en ácido fórmico (20 ml), seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. Se añadió agua al residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida, y el precipitado se recogió mediante filtración, obteniendo de ese modo ácido 4-(4-((4-benciloxycarbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico (4,75 g, cuant.) como un sólido blanco lechoso.

60 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,39-1,51 (m, 2H), 1,76-1,80 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 2H), 3,29-3,34 (m, 8H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,86-8,91 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 12,15 (brs, 1H)

Ejemplo 15(4)4-benciloxicarbonil-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida

El ácido 4-(4-((4-benciloxicarbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico (23,3 g, 50 mmoles) obtenido en el Ejemplo 15(3) se disolvió en DMF (100 ml), y se le añadió WSCD (10,5 g, 55 mmoles), HOBt (8,04 g, 52,5 mmoles), y 2-aminoetilmorfolina (7,9 ml, 60 mmoles), seguido de agitación con calor a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó mediante filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo de ese modo 4-benciloxicarbonil-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (20,7 g, 72%) como un sólido blanco lechoso.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,46-1,57 (m, 2H), 2,04-2,07 (m, 2H), 2,48-2,51 (m, 4H), 2,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 4H), 3,50-3,55 (m, 6H), 3,70-3,80 (m, 7H), 4,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,63-6,66 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,31-7,38 (m, 5H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 15(5)N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida

La 4-benciloxicarbonil-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (14,5 g, 25,0 mmoles) obtenida en el Ejemplo 15(4) se disolvió en metanol (80 ml) y THF (80 ml), y se le añadió Pd al 10%-C (3,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 17 horas. A la mezcla de reacción se añadió cloroformo. Después de que el material insoluble se filtró con Celite, el filtrado se evaporó a presión reducida, obteniendo de ese modo N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (11,2 g, cuant.) como un sólido blanco lechoso.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,50-1,60 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H) 2,45-2,61 (m, 7H), 2,82-3,00 (m, 6H), 3,31-3,35 (m, 4H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,70-3,90 (m, 7H), 4,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 154-((1-Etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 15)

Se disolvió ácido 1-etilpirrol-2-carboxílico (139 mg, 1,0 mmol) en DMF (3,0 ml), y se le añadió WSCD (230 mg, 1,2 mmoles), HOBt (168 mg, 1,2 mmoles), y N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (400 mg, 0,9 mmoles) obtenida en el Ejemplo 15(5), seguido de agitación con calor a 80°C durante 14 horas. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó mediante filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (metanol:cloroformo = 1:30 hasta 1:10), obteniendo de ese modo 4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (213 mg, 42%) como un sólido blanco lechoso.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,46-1,57 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,48-2,51 (m, 4H), 2,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,93-3,01 (m, 2H), 3,39-3,42 (m, 2H), 3,49-3,55 (m, 2H), 3,70-3,93 (m, 10H), 4,16 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,56 (brs, 1H), 6,10 (dd, J = 2,6, 3,8 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 1,7, 3,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,7, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 164-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (compuesto 16)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(2), se usó hidrocioruro de 1-((1-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil)piperazina en lugar de hidrocioruro de 1-((1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)piperazina, obteniendo de ese modo 4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-(1,2,3-triazol-1-il)-etil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida (75%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,51-1,57 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,40-3,44 (m, 4H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,76-3,90 (m, 5H), 4,18 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 7,3 Hz,

1H), 7,58 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,10 (dd, J = 2,6, 3,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 1,7, 3,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,7, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 0,9 Hz, 1H)

Ejemplos de Referencia

5

Método A

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 15, se usó el ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 1-etilpirrol-2-carboxílico, obteniendo de ese modo el compuesto del título.

10

Método B

Se suspendió N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida obtenida en el Ejemplo 15(5) en THF y cloroformo, y se le añadió trietilamina y el cloruro de ácido correspondiente, seguido de agitación a temperatura ambiente. Una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El extracto se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que el desecante se separó mediante filtración, el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media, obteniendo de ese modo el compuesto del título.

20

Ejemplo 1 de Referencia

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

25 Método A, rendimiento: 39%

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,42-1,60 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,45-2,70 (m, 6H), 2,88-3,05 (m, 2H), 3,40-4,02 (m, 17H), 4,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,65 (brs, 1H), 6,80-7,05 (m, 3H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 9,55 (brs, 1H)

30

Ejemplo 2 de Referencia

4-((3,5-Dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida

35 Método A, rendimiento: 22%

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,37-1,63 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,30-2,67 (m, 7H), 2,73-2,98 (m, 2H), 3,15-4,00 (m, 16H), 5,62 (s, 1H), 6,3 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,07 (brs, 1H), 10,73 (s, 1H)

40

Ejemplo 3 de Referencia

4-((1-Metilpirrol-3-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida

45 Método A, rendimiento: 38%

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,40-1,62 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 2H), 2,42-2,67 (m, 6H), 2,88-3,07 (m, 2H), 3,33-4,05 (m, 17H), 3,66 (s, 3H), 4,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,22-6,30 (m, 1H), 6,50-6,73 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

50

Ejemplo 4 de Referencia

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

55 Método A, rendimiento: 58%

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,40-1,62 (m, 2H), 1,97-2,15 (m, 2H), 2,38-2,65 (m, 6H), 2,88-3,05 (m, 2H), 3,35-4,04 (m, 17H), 4,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,64 (brs, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00-7,11 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,41-7,52 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

60

Ejemplo 5 de Referencia4-((Tiofen-3-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida5 Método B, rendimiento: 55%

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,42-1,62 (m, 2H), 1,97-2,18 (m, 2H), 2,40-2,68 (m, 6H), 2,88-3,05 (m, 2H), 3,30-4,02 (m, 17H), 4,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,55-6,70 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,13-7,24 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,49-7,60 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

10

Ejemplo 6 de Referencia4-((Furan-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida15 Método B, rendimiento: 71%

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,40-1,63 (m, 2H), 1,97-2,15 (m, 2H), 2,37-2,67 (m, 6H), 2,86-3,08 (m, 2H), 3,35-4,00 (m, 17H), 4,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 3,5, 1,7 Hz, 1H), 6,60-6,77 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 3,5, 0,5 Hz, 1H), 7,43-7,56 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

20

Ejemplo 7 de Referencia4-((Furan-3-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida25 Método A, rendimiento: 47%

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,40-1,65 (m, 2H), 1,97-2,13 (m, 2H), 2,38-2,66 (m, 6H), 2,88-3,07 (m, 2H), 3,33-4,00 (m, 17H), 4,63 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,58-6,75 (m, 1H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,60-7,78 (m, 3H)

30

Ejemplo 8 de Referencia4-((Isoxazol-5-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida35 Método B, rendimiento: 43%

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,38-1,63 (m, 2H), 1,92-2,13 (m, 2H), 2,39-2,68 (m, 6H), 2,85-3,08 (m, 2H), 3,38-4,03 (m, 17H), 4,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,58-6,75 (m, 1H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H)

40

Ejemplo 9 de Referencia4-((1-Metilimidazol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida45 Método A, rendimiento: 46%

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,40-1,63 (m, 2H), 1,95-2,18 (m, 2H), 2,40-2,70 (m, 6H), 2,85-3,10 (m, 2H), 3,35-4,28 (m, 17H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (brs, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

50

Ejemplo 10 de Referencia4-Ciclopentilcarbonil-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida55 Método B, rendimiento: 65%

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,40-1,92 (m, 11H), 1,99-2,15 (m, 2H), 2,42-2,68 (m, 6H), 2,88-3,10 (m, 2H), 3,25-3,98 (m, 17H), 4,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,58-6,75 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

Ejemplo 11 de Referencia4-Benzoil-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida5 Método A, rendimiento: 13%

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,39-1,63 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,42-2,67 (m, 6H), 2,87-3,06 (m, 2H), 3,28-4,05 (m, 17H), 4,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,55-6,72 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,30-7,53 (m, 5H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 2H)

10 **Ejemplo 12 de Referencia**(6-Bromobenzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-(3-fluorobenzoil)-piperazin-1-carboxílico**Ejemplo 13 de Referencia**

15

(5,6-Dimetilbenzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-(3-fluorobenzoil)-piperazin-1-carboxílico**Ejemplo 14 de Referencia**

20

(6-Metilbenzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-(3-fluorobenzoil)-piperazin-1-carboxílico**Ejemplo 15 de Referencia**

25

(6-Metoxibenzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-(3-fluorobenzoil)-piperazin-1-carboxílico**Ejemplo 16 de Referencia**

30

(6-Clorobenzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-(3-fluorobenzoil)-piperazin-1-carboxílico**Ejemplo 17 de Referencia**

35

(4-Trifluorometilfenil)-amida del ácido 4-(6-fluoropiridin-2-carbonil)-piperazin-1-carboxílico

Los Ejemplos 12 a 17 de Referencia se sintetizaron según el procedimiento del método descrito en la Publicación Internacional WO2008-122787.

Ejemplo 18 de Referencia

40

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

La síntesis se llevó a cabo según el método descrito en la Publicación Internacional WO2007-007778.

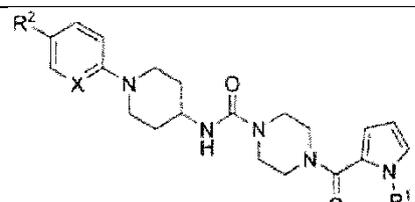
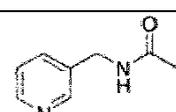
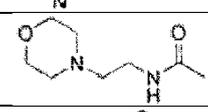
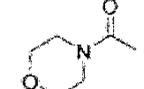
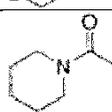
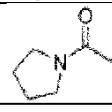
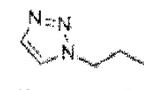
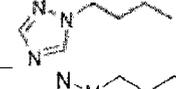
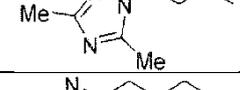
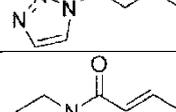
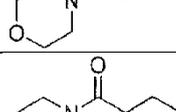
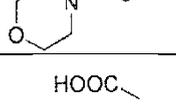
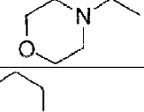
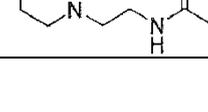
Ejemplos de Ensayo

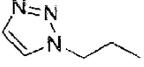
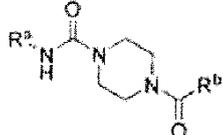
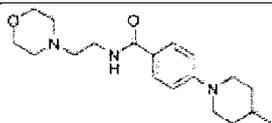
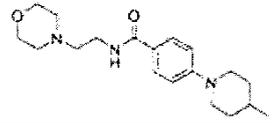
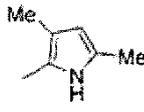
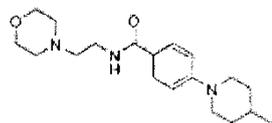
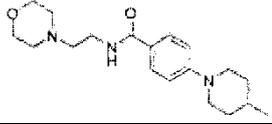
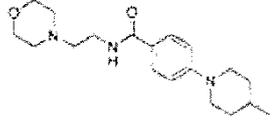
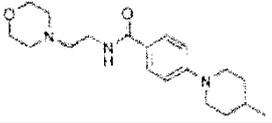
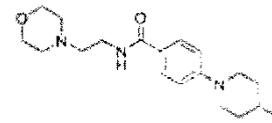
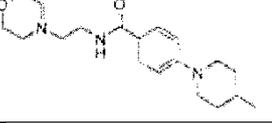
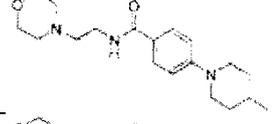
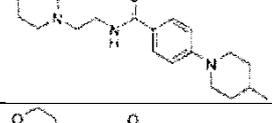
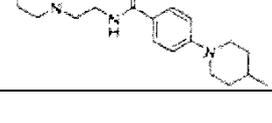
45

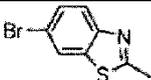
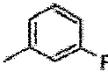
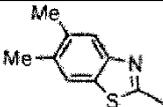
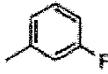
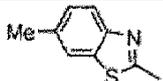
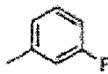
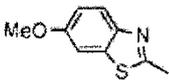
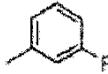
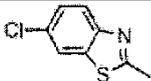
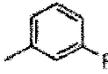
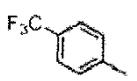
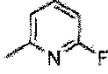
Ejemplo 1 de Ensayo: Acción inhibitoria de prostaglandina D sintasa hematopoyética (H-PGDS)

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

Tabla 1

					
Número de compuesto	X	R1	R2	Tasa de inhibición (%)	IC50
				0,1 uM	(nM)
1	CH	Me		57,7	67
2	CH	Me		55,2	
3	CH	Me		69,1	27
4	CH	Me		69,8	31
5	CH	Me		67,6	41
6	CH	Me		63,0	52
7	CH	Me		75,0	15
8	CH	Me		60,6	
9	CH	Me		54,2	61
10	CH	Me		74,8	27
11	CH	Me		66,7	
12	CH	Me		53,6	
13	N	Me		52,8	
14	N	Me		57,2	
15	CH	Et		69,9	39

16		CH	Et		68,4	
						
Número de compuesto	R ^a	R ^b	Tasa de inhibición (%)		IC50 (nM)	
			0,1 uM			
Ejemplo 1 de referencia					334	
Ejemplo 2 de referencia					>1000	
Ejemplo 3 de referencia					>1000	
Ejemplo 4 de referencia			29,2		201	
Ejemplo 5 de referencia					327	
Ejemplo 6 de referencia					445	
Ejemplo 7 de referencia					>1000	
Ejemplo 8 de referencia					>1000	
Ejemplo 9 de referencia					>1000	
Ejemplo 10 de referencia					>1000	
Ejemplo 11 de referencia			30,0		249	

Ejemplo 12 de referencia			45,1	106
Ejemplo 13 de referencia			31,6	222
Ejemplo 14 de referencia			27,9	260
Ejemplo 15 de referencia			20,9	318
Ejemplo 16 de referencia			33,8	204
Ejemplo 17 de referencia			1,8	5817

Los Ejemplos 1 a 11 de Referencia son compuestos en los que el grupo (N-alquilpirrol-2-il)-carbonilo, que caracteriza a los compuestos de la presente invención, se sustituye por otro sustituyente tal como un anillo heterocíclico. Como se muestra en la Tabla 1, el compuesto de piperazina que tiene un grupo (N-alquilpirrol-2-il)-carbonilo como en los compuestos de la presente invención mostró un fuerte efecto inhibitorio de H-PGDS, mientras que los Ejemplos 1 a 11 de Referencia mostraron poco efecto inhibitorio.

Además, los Ejemplos 12 a 16 de Referencia son compuestos que tienen una estructura similar a la de los compuestos de la presente invención, es decir, una estructura que comprende un grupo fluorobenzoilo y un grupo aminocarbonilo, y que tienen una actividad inhibitoria de GST2 elevada (Intervalo A). El Ejemplo 17 de Referencia es un compuesto que comprende un grupo fluoropiridincarbonilo y un grupo aminocarbonilo, y es eficaz frente a síndrome metabólico en ratones. Todos estos compuestos se describen en la Bibliografía 3 de Patente.

Los compuestos de la presente invención muestran claramente un efecto inhibitorio de H-PGDS más fuerte que los Ejemplos 12 a 17 de Referencia.

Ejemplo 2 de Ensayo: Acción inhibitoria de la producción de PGD2 en cavidades nasales de cobayas con rinitis inducida por antígeno

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

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

El compuesto de ensayo (30 mg/kg) se administró oralmente 1 hora antes de la inducción de la reacción de rinitis. A continuación se muestra una fórmula para calcular la tasa de disminución de PGD2 en el fluido de lavado de la cavidad nasal

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

Se obtuvieron 8 o más casos de cada grupo para determinar si se produjo la expresión de la acción inhibitoria de la producción de PGD2, y la concentración de PGD2 en el fluido de lavado de la cavidad nasal se comparó entre el

grupo de control y cada grupo al que se le administró el compuesto. La Tabla 2 muestra los resultados. Cuando el nivel de significancia estaba por debajo de 0,05, se consideró que la acción estaba presente y se indicó mediante un símbolo (*) en la tabla. El Ejemplo 18 de Referencia, conocido como un inhibidor de H-PGD2, se usó como una sustancia de control positivo.

5

Tabla 2

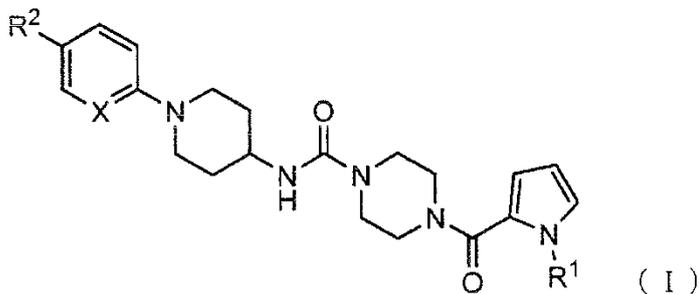
Compuestos	Tasa (%) de disminución de PGD2 en el fluido de lavado de la cavidad nasal
Ejemplo 5	88,0*
Ejemplo 18 de referencia	77,0*
Ejemplo 12 de referencia	7,9
Ejemplo 13 de referencia	3,9
Ejemplo 14 de referencia	26,6
Ejemplo 15 de referencia	-27,4
Ejemplo 16 de referencia	-38,1
Ejemplo 17 de referencia	31,0

10

Según los resultados en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención indicó una tasa de disminución en la concentración de PGD2 similar a la del Ejemplo 18 de Referencia (estos compuestos tienen diferencias significativas). Por el contrario, los ejemplos 12 a 17 de referencia descritos en la bibliografía 3 de patente no mostraron una disminución significativa en la concentración de PGD2.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de piperazina representado por la fórmula (I) o sal del mismo,



5

en el que

X representa CH o un átomo de N;

10

R¹ representa alquilo de C₁₋₆;

R² representa alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes, alquenilo de C₂₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵,

15

R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes; o R³ y R⁴ tomados junto con un átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico saturado; y

20

R⁵ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes o aralquilo;

en el que los sustituyentes se seleccionan de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi, aralquilo, alquiltio, cicloalquil-alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, cicloalquil-alquilamino, acilo, aciloxi, oxo, carboxilo, alcocarbonilo, aralquilo, alcocarbonilo, carbamoilo, grupos heterocíclicos saturados o insaturados, hidrocarburo aromático y un grupo heterocíclico saturado.

25

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

30

X representa CH o un átomo de N;

R¹ representa metilo o etilo;

35

R² representa alquilo de C₁₋₃ que puede presentar uno o más grupos carbamoilo o heterocíclicos insaturados como sustituyentes, propenilo que puede presentar uno o más grupos carbamoilo como sustituyentes, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵;

uno de R³ y R⁴ representa hidrógeno y el otro representa alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 grupos heterocíclicos saturados o insaturados como sustituyentes; o R³ y R⁴, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, pueden formar pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolino; y

40

R⁵ representa hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, o bencilo.

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

45

X representa CH o un átomo de N;

R¹ representa metilo;

50

R² representa alquilo de C₁₋₃ que puede presentar cualquiera de los grupos morfolinocarbamoilo y triazolilo como un sustituyente, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵; y el triazolilo puede presentar uno o dos alquilos de C₁₋₆ como sustituyentes;

uno de R³ y R⁴ representa hidrógeno y el otro representa alquilo de C₁₋₃ que puede presentar 1, 2 o 3 grupos morfolino o piridilo como sustituyentes; o R³ y R⁴, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, pueden formar morfolino; y

55

R⁵ representa hidrógeno.

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

X representa CH;

R¹ representa metilo;

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

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

R⁵ representa hidrógeno.

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

ácido 4-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)piperidin-1-il)-benzoico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-morfolino-3-oxopropen-1-il)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(3-morfolino-3-oxopropil)-fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,

ácido 6-(4-(4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-1-piperazincarbamoil)-piperidin-1-il)-nicotínico,

4-((1-metilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(5-(4-morfolinilcarbonil)piridin-2-il)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida,

4-((1-etilpirrol-2-il)-carbonil)-N-(1-(4-(2-morfolinoetilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-1-piperazincarboxamida, y

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

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

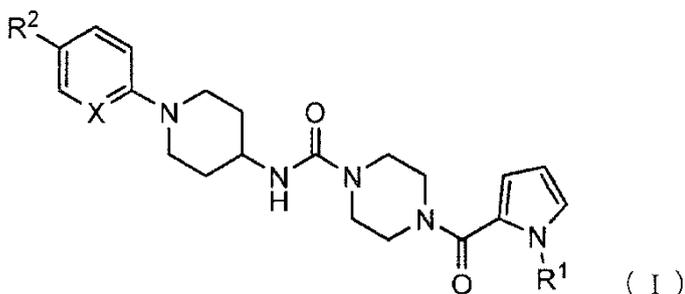
7. Inhibidor de prostaglandina D sintasa que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

9. Agente para su utilización según la reivindicación 8, en el que la enfermedad es seleccionada de entre el grupo que consiste en asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, alergias alimentarias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito, espinillas, miositis, distrofia muscular, restenosis post-PTCA, enfermedad arterial obstructiva crónica, lesión por reperfusión, reacción de rechazo de injerto; problemas de secreción de mucosidad; problemas reproductivos; trastornos de coagulación de la sangre; trastornos del sueño; dolor; problemas de visión; obesidad; inmunopatía; y enfermedades autoinmunitarias.

10. Agente que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la utilización en la prevención de la exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, y/o la mejora del pronóstico tras daño cerebral; para la utilización en el tratamiento del cáncer; o para la utilización en la prevención o el tratamiento de retinopatía diabética, angiogénesis tumoral, esterilidad, dismenorrea y parto prematuro.

11. Compuesto de piperazina representado por la fórmula (I) o sal del mismo



en el que

X representa CH o un átomo de N;

R¹ representa alquilo de C₁₋₆;

R² representa alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes, alqueno de C₂₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes, -(C=O)-N(R³)(R⁴), o -(C=O)-OR⁵,

R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes; o R³ y R⁴, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que R³ y R⁴ están unidos, pueden formar un grupo heterocíclico saturado; y

R⁵ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ que puede presentar 1, 2 o 3 sustituyentes o aralquilo;

en el que los sustituyentes se seleccionan de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, aralquiloxi, alquiltio, cicloalquil-alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, cicloalquil-alquilamino, acilo, aciloxi, oxo, carboxilo, alcoxycarbonilo, aralquiloalcoxycarbonilo, carbamoilo, grupos heterocíclicos saturados o insaturados, hidrocarburo aromático y un grupo heterocicloxi saturado;

para la utilización en el tratamiento de una enfermedad asociada a la prostaglandina D2, en el que la enfermedad es una enfermedad alérgica o una enfermedad inflamatoria.

12. Compuesto para la utilización según la reivindicación 11, en el que la enfermedad es seleccionada de entre el grupo que consiste en asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, alergias alimentarias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito, espinillas, miositis, distrofia muscular, restenosis post-PTCA, enfermedad arterial obstructiva crónica, lesión por reperfusión, reacción de rechazo de injerto; problemas de secreción de mucosidad; problemas reproductivos; trastornos de coagulación de la sangre; trastornos del sueño; dolor; problemas de visión; obesidad; inmunopatía; y enfermedades autoinmunitarias.

13. Compuesto de piperazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la utilización en la prevención de la exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, y/o la mejora del pronóstico tras daño cerebral; para

la utilización en el tratamiento del cáncer; o para la utilización en la prevención o el tratamiento de retinopatía diabética, angiogénesis tumoral, esterilidad, dismenorrea, y parto prematuro.

5 14. Utilización de un compuesto de piperazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una enfermedad asociada a la prostaglandina D2, en la que la enfermedad es una enfermedad alérgica o una enfermedad inflamatoria.

10 15. Utilización según la reivindicación 14, en la que la enfermedad es seleccionada de entre el grupo que consiste en asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, alergias alimentarias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica, reumatismo articular, artritis degenerativa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, psoriasis, eccema, eritema, síndrome de prurito, espinillas, miositis, distrofia muscular, restenosis post-PTCA, enfermedad arterial
15 obstructiva crónica, lesión por reperfusión, reacción de rechazo de injerto; problemas de secreción de mucosidad; problemas reproductivos; trastornos de coagulación de la sangre; trastornos del sueño; dolor; problemas de visión; obesidad; inmunopatía; y enfermedades autoinmunitarias.

20 16. Utilización de un compuesto de piperazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir la exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, y/o mejorar el pronóstico tras daño cerebral; para tratar el cáncer; o para prevenir o tratar retinopatía diabética, angiogénesis tumoral, esterilidad, dismenorrea, y parto prematuro.