

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 381**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2013 E 13170687 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2671871**

54 Título: **Nuevos derivados de (aza)bencidril éter, procedimiento de preparación de los mismos y uso de los mismos como ligandos del receptor H4 para aplicaciones terapéuticas**

30 Prioridad:

05.06.2012 EP 12305632

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

23.03.2017

73 Titular/es:

**BIOPROJET (100.0%)
30, rue des Francs-Bourgeois
75003 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BERREBI-BERTRAND, ISABELLE;
BILLOT, XAVIER;
CALMELS, THIERRY;
CAPET, MARC;
KRIEF, STÉPHANE;
LABEEUW, OLIVIER;
LECOMTE, JEANNE-MARIE;
LEVOIN, NICOLAS;
LIGNEAU, XAVIER;
ROBERT, PHILIPPE y
SCHWARTZ, JEAN-CHARLES**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 606 381 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

Nuevos derivados de (aza)bencidril éter, procedimiento de preparación de los mismos y uso de los mismos como ligandos del receptor H4 para aplicaciones terapéuticas

[0001] La presente solicitud de patente se refiere a nuevos derivados de (aza)bencidril éter como ligandos del receptor H4, al procedimiento de preparación de los mismos y al uso terapéutico de los mismos.

[0002] Hasta hace poco, las acciones pro-inflamatorias de la histamina aunque estaban esencialmente mediadas por el receptor H1 y antagonistas de los receptores H1, habían encontrado muchas aplicaciones terapéuticas en manifestaciones alérgicas como el shock anafiláctico, rinitis alérgica, dermatitis, prurito, etc.

[0003] Sin embargo, estos fármacos evitan esencialmente la aparición de los síntomas principales de estas manifestaciones sin modificar claramente el desarrollo progresivo del proceso inflamatorio que conduce a enfermedades crónicas como el asma en las cuales, sin embargo, la liberación de histamina de los mastocitos podría representar un importante desencadenante (revisado en Galli y col., Nature, 2008, 454, 445).

[0004] El reciente descubrimiento del receptor H4 de histamina (H4R) ha modificado este panorama (revisado en Thurmond y col., Nature Rev. Drug Disc., 2008, 7, 41). El H4R pertenece a la superfamilia de receptores heptahélicos acoplados a proteínas G y se expresa en membranas plasmáticas de diversas células inmunocompetentes/inflamatorias, p. ej., eosinófilos, basófilos, mastocitos o células dentríticas. El H4R tiene un papel quimiotáctico, controlando la afluencia de, p. ej, mastocitos o eosinófilos a zonas inflamatorias, es decir, es estimulado por la liberación de histamina y, por tanto, juega un papel principal en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas. También controla la actividad de los eosinófilos y algunas clases de linfocitos. El bloqueo de los H4R por antagonistas o agonistas inversos debería, por tanto, constituir un nuevo enfoque terapéutico en enfermedades como el asma, enfisema, rinitis alérgica, congestión nasal, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis, artritis, psoriasis, colitis, etc., en las cuales se podrían usar solos o en asociación con otra clase de medicación anti-inflamatoria, concretamente antagonistas de H1R. Además del uso de antagonistas /agonistas inversos de H4R también es de potencial interés en diversas enfermedades autoinmunes, p. ej. diabetes tipo I, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, lupus, etc. El efecto antipicazón de algunos antagonistas de H4R en un modelo de roedor (Bell y col., Br J Pharmacol, 2004, 142, 374) también sugiere el uso de estos agentes en el prurito, una manifestación solo controlada de forma parcial por la medicación disponible, concretamente antagonistas de H1R.

[0005] El documento WO2012/041860d desvela ligandos de H4R que comprenden un grupo benzotiazol.

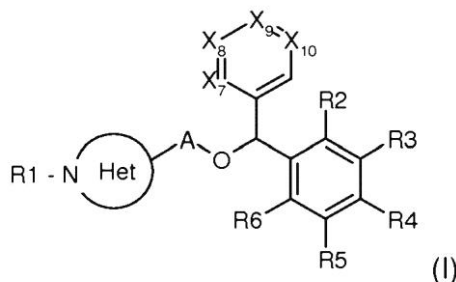
[0006] El documento WO2005/044807 desvela ligandos de H4R con benzoimidazoles.

[0007] El documento WO2009/089234 enseña dibencidril piperazinas.

[0008] Los antagonistas/agonistas inversos de H4R todavía no han alcanzado usos clínicos y hay, por tanto, necesidad de compuestos que muestren elevada potencia y seguridad. En la presente solicitud se desvela una nueva clase de compuesto químico de ligandos de H4R.

[0009] La presente invención, por tanto, se refiere a nuevos derivados de (aza)bencidril éter como ligandos del receptor H4, a la preparación de los mismos y a las aplicaciones de los mismos en el ámbito terapéutico.

[0010] La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I):



R1 representa un alquilo C1-C6;

Het representa un heterociclo de 3 a 7 miembros monocíclico no aromático que contiene un átomo de nitrógeno y,

opcionalmente, de 1 a 3 heteroátomos adicionales elegidos de entre O, S, en el cual dicho átomo de nitrógeno está unido a R1;

A representa un enlace simple o un grupo alquilo C1-C6;

- 5 Cada R2, R3, R4, R5, R6 idénticos o diferentes se elige independientemente de entre:
- hidrógeno
 - halo; azido; ciano; hidroxilo; nitro;
 - 10 • alquilo; alcoxi; alquilsulfanilo; alquenilo; alquinilo; alqueniloxi; alqueniiloxi; alqueniilsulfanilo; alquiniilsulfanilo; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo;

cuya parte alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, polihidroxilo, alcoxi, hidroxialcoxi, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilamino, aminoalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, diarilmetilimino (donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halo), cicloalquenilimino (donde cicloalquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH), alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, policicloalquilo, cicloalquenilo, policicloalquenilo, guanidino, alquilcarbonilguanidino, acilguanidino, cianoguanidino, alcoxycarbonilguanidino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilamino, alcoxycarbonilalquilocicloalquilo, alcoxycarbonilheterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, ariloxi, arilsulfanilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heterociclilo (estando heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de oxo, amino, imino), heteroariloxi, heterocicliloxi, heteroarilamino, heterocicilamino, hidracinocarbonilo, hidroxialquilcicloalquilo, *N*-alquil(tioureido), ftalimido, ureido, oxocicloalquenilamino sustituido con amino, carbamimidolheterociclilo;

- 25 • amino; alquilamino; alquilcarbonilo; alcoxycarbonilo; alquilsulfanilo; alquilsulfinilo; alquilsulfonilo; alquilsulfoniloxi en la cual:

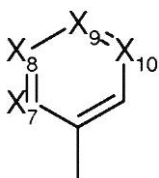
alquilo puede estar sustituido con uno o más de halo;

y

- 30 al menos uno de R2, R3, R4, R5, R6 es diferente de H
cada Xi, idénticos o diferentes se elige de -N=, -C(Ri)= y -C(Ri')=, i representa los índices 7, 8, 9 ó 10

en la cual

- 35 uno cualquiera de los Xi es -N= y los otros son -C(Ri)=
o cada Xi se elige de -C(Ri)= y -C(Ri')= con al menos uno de los Xi siendo -C(Ri')=
en la cual para cada i dicho Xi puede ser idéntico o diferente y dicho Ri puede ser idéntico o diferente de forma que



- 40 representa un fenilo sustituido o un piridilo opcionalmente sustituido, dichos Ri(i=7, 8, 9, 10) se eligen de entre

- 45 • H
• Ri'(i=7, 8, 9, 10)
dichos Ri'(i=7, 8, 9, 10) se eligen de entre:
• halo, ciano, hidroxilo, nitro,
• alquilo; alcoxi; alquilsulfanilo; alquenilo; alquinilo; alqueniloxi; alqueniiloxi; alqueniilsulfanilo; alquiniilsulfanilo; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo

- 50 cuya parte alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, polihidroxilo, alcoxi;
• arilo; arilalquilo; ariloxi; arilalcoxi; arilalquilamino; arilalquilsulfanilo; heteroarilo; heteroariloxi

- 55 cuya parte (hetero)arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, nitro, cianoalquilo, o fusionada con un heterociclo no aromático;

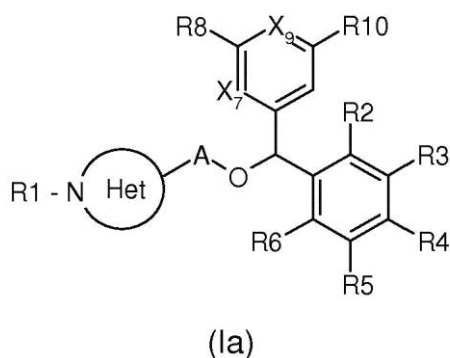
y en la cual R9 y R10 pueden formar junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo aromático

así como sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tautómeros hidratos y solvatos, con la excepción de los compuestos en los cuales simultáneamente:

- 5 X9 es -CR9⁺=,
X7=X8=X10= -CH= ,
R4 no es H y
R2=R3= R5=R6= H.

10 **[0011]** Según una realización, X7, X8, X9, X10, R2, R3, R4, R5 y R6 son tal como se han definido anteriormente, de forma que el resto biaromático del éter no representa un bencidrilo sustituido sólo en sus dos posiciones par.

15 **[0012]** Según una realización, los compuestos de fórmula (I) son de fórmula (Ia):



en la cual

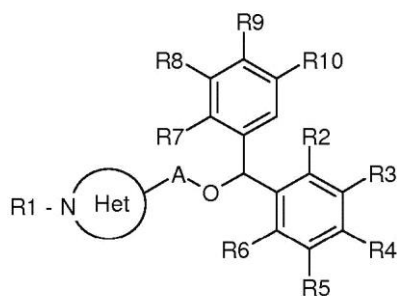
20 R1, Het, A, R2-6 se definen como en la fórmula (I)
X7 o X9 representan -N= y el otro de X7 o X9 representa -CR7= o -CR9= y donde R8, R10 y R7 o R9 opcionales, idénticos o diferentes, se eligen de entre

- 25 • H
• halo, ciano, hidroxilo, nitro,
• alquilo; alcoxi; alquilsulfanilo; alqueniilo; alquinilo; alqueniilo; alqueniilo; alqueniilo; alqueniilsulfanilo; alqueniilsulfanilo;
cicloalcoxi; cicloalquilalquilo
cuya parte alquilo, alqueniilo, alquinilo o cicloalquilo puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, polihidroxilo,
alcoxi;
30 • arilo; arilalquilo; arilalcoxi; arilalquilamino; arilalquilsulfanilo; heteroarilo; heteroariloxi

cuya parte (hetero)arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, nitro, cianoalquilo, o fusionada con un heterociclo no aromático;

35 y en la cual R9 y R10 pueden formar junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo aromático.

[0013] Según una realización alternativa, los compuestos de fórmula (I) son de fórmula (Ib):



(Ib)

en la cual

5 R1, Het, A, R2-6 se definen como en la fórmula (I) y cada uno de R7-R10 se elige de entre

• H

10 • halo, ciano, hidroxilo, nitro,
• alquilo; alcoxi; alquilsulfanilo; alquenilo; alquinilo; alqueniloxi; alqueniloxi; alquensulfanilo; alquinsulfanilo; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo
cuya parte alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, polihidroxilo, alcoxi;

15 • arilo; arilalquilo; ariloxi; arilalcoxi; arilalquilamino; arilalquilsulfanilo; heteroarilo; heteroariloxi

cuya parte (hetero)arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, nitro, cianoalquilo, o fusionada con un heterociclo no aromático;

20 y en la cual R9 y R10 pueden formar junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo aromático; en la cual al menos uno de R7-R10 es diferente de H, y con la condición de que

cuando R9 no es H, R7=R8=R10=H y R2=R3=R5=R6=H, entonces R4 es H; o

cuando R4 no es H, R7=R8=R10=H y R2=R3=R5=R6=H, entonces R9 es H.

25 **[0014]** Los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib) de la invención también incluyen las siguientes realizaciones concretas o cualquier de sus combinaciones:

30 - R1 representa un metilo; y/o

- Het representa una piperidina; y/o

- A representa un enlace simple; y/o

35 - cada R2, R3, R4, R5, R6 idénticos o diferentes se elige independientemente de entre:

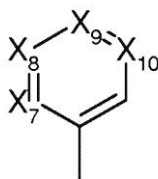
• hidrógeno

• halo; hidroxilo;

• alquilo; alcoxi; alquenilo;

40 cuya parte alquilo, alquenilo, alquinilo puede estar sustituida con uno o más de halo, amino, alcoxycarbonilamino, donde al menos uno de R2, R3, R4, R5, R6 es diferente de H;

- R2 y R5 son preferiblemente H;



representa un fenilo sustituido o un piridilo opcionalmente sustituido, dicho(s) sustituyente(s) se elige(n) de entre

- 5 • H
• Ri'

dichos Ri' se eligen de entre:

- 10 • halo, ciano,
• alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo;
• arilo;

15 y en la cual R9 y R10 pueden formar junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo aromático con la excepción de los compuestos en los cuales simultáneamente:

X9 es -CR9'=',

20 X7=X8=X10= -CH= ,

R4 no es H y

R2=R3= R5=R6= H.

25 **[0015]** Según realizaciones adicionales, los compuestos de la invención se pueden elegir de entre:

- 2-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Cloro-2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 2-[(2-Fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
30 - 5-Cloro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 6-{3-[(1-Metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inilamina
- 4-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 2-[(2-Fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilpiridina
- 2-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilpiridina
35 - 5-Cloro-2-[(4-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Fluoro-2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Fluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Cloro-2-[(3-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Cloro-2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
40 - 2-[(2-Fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-trifluorometilpiridina
- 2,3-Difluoro-6-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol
- 6-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol
- Etil éster del ácido (6-{3-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inil)carbámico
- 6-{3-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina
45 - 2-[(1-Metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenol
- 5-Fluoro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol
- 2-Fluoro-6-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-metilfenol
- 6-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol
- 2-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluorofenol
50 - 2-[(5-Fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-metilfenol
- 2-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-metilfenol
- 2-Fluoro-6-[(4-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-metilfenol
- 4-[(3-Yodofenil)-p-tolilmetoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)naftalen-2-ilmetoxi]-1-metilpiperidina
55 - 4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)naftalen-2-il-metoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(3,4-Diclorofenil)(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]-1-metilpiperidina

- 4-[(3,4-Diclorofenil)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(2-Fluorofenil)-(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(4-Clorofenil)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(4-Clorofenil)(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 5 - 4-[(4-Clorofenil)(3-yodofenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 6-{3-[(4-Clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina
- 2-[(3-Yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piperidina

10 así como sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tautómeros hidratos y solvatos.

[0016] A menos que se especifique lo contrario, los términos usados anterior o posteriormente en el presente documento tienen el significado que se les atribuye a continuación:

15 - "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- "alquilo" representa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una alquilo lineal. Grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, 2,2-dimetilbutilo, n-pentilo, n-hexilo, octilo.

20

- "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alqueno preferidos tienen de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena. Grupos alqueno ejemplares incluyen etenilo, n-propenilo, i-propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 2,2-dimetilbut-1-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo.

25

- "alquino" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alquino preferidos tienen de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquino ejemplares incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metil-1-butinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo.

30

- "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados monocíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono. Los tamaños de anillo preferidos del sistema de anillos incluyen de 3 a 8 átomos en el anillo. Cicloalquilos monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

35

- "cicloalqueno" se refiere a un cicloalquilo tal como se describe en el presente documento que contiene un doble enlace carbono-carbono. Cicloalquenos ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares.

40

- "arilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados monocíclicos no aromáticos de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. Grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, naftilo, fenantrilo.

- "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a anillos mono, bi o multicíclicos de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 10 miembros, estables no aromáticos saturados o parcialmente insaturados que opcionalmente pueden formar un puente y en los cuales al menos un miembro del anillo es un heteroátomo. Típicamente los heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio y fósforo. Los heteroátomos preferidos son oxígeno, nitrógeno y azufre. También se desvelan heterociclos adecuados en la obra Handbook of Chemistry and Physics, 76th Edition, CRC Press, Inc., 1995-1996, páginas 2-25 a 2-26. Heterociclos preferidos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, pirrolidino, piperidilo, morfolino, imidazolidino, pirano, dihidropirano, tiopirano, dihidrotiopirano, 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, azetidino-3-ilmeto, piperidino-4-ilo, pirrolidino-3-ilo, quinoclidino-3-ilo, benzodioxol. Los heterociclos preferidos se eligen de entre piperidilo, tetrahidropiridilo, dihidropirano, dihidrotiopirano, 8-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, azetidino-3-ilmeto, piperidino-4-ilo, pirrolidino-3-ilo, quinoclidino-3-ilo, benzodioxol.

50

- "heteroarilo" se refiere a un anillo mono, bi o multicíclico aromático de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10 miembros, en el cual al menos un miembro del anillo es un heteroátomo. Ejemplos incluyen pirrolilo, piridilo, piperidino, pirazolilo, tienilo, pirimidino, pirazino, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, purinilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, furano, benzofurano, 1,2,4-tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, carbazolilo, benzimidazolilo, oxazolilo.

55

- "aralquilo" se refiere a un grupo arilalquilo, siendo los grupos "arilo" y "alquilo" tal como se describen en el presente documento.

60

- "sulfanilo" se refiere a un radical -S-.

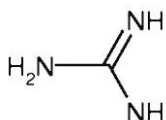
- "sulfinito" se refiere a un radical -SO-.

5 - "sulfonilo" se refiere a un radical -SO₂-.

- "ureido" se refiere a un radical NH-CO- NH₂. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un grupo alquilo o cicloalquilo tal como se describen en el presente documento.

10 - "tioureido" se refiere a un radical -NH-S-NH₂. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un grupo alquilo o cicloalquilo tal como se describen en el presente documento.

- "guanidino" se refiere a un radical:



15
[0017] Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por tanto pueden aparecer en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros o diastereoisómeros, así como las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la invención.

20 **[0018]** Los compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar en forma de base libre o en forma de sales de adición con ácidos, las cuales también forman parte de la invención.

25 **[0019]** Estas sales se preparan, ventajosamente, con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero sales con otros ácidos, útiles, por ejemplo, para la purificación o para el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), también forman parte de la invención.

30 **[0020]** Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, preferiblemente un humano adulto o niño, que padece, o puede potencialmente padecer, una o más de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento.

35 **[0021]** Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz para reducir, eliminar, tratar o controlar los síntomas de las enfermedades y afecciones anteriormente descritas. El término "controlar" pretende referirse a todos los procesos en los cuales puede producirse una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y afección, y pretende incluir tratamiento profiláctico y uso crónico.

40 **[0022]** Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en las cuales el compuesto original es modificado haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales de las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propanoico, succínico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, glucurónico, glutámico, benzoico, salicílico, toluenosulfónico, oxálico, fumárico, maléico y similares. Sales de adición adicionales incluyen sales de amonio tales como trometamina, meglumina, epolamina, etc., sales metálicas tales como sodio, potasio, calcio, cinc o magnesio. Son preferibles sales clorhidrato y oxalato.

50 **[0023]** Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básica o ácida libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido o base adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, etil acetato, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en la obra Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418, cuya descripción se incorpora al presente documento a modo de referencia.

60 **[0024]** Los compuestos de fórmula general (I) que tienen isómeros geométricos y estereómeros también son parte de la invención.

[0025] Según un objeto adicional, la presente invención también se refiere al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I).

5 **[0026]** Los compuestos y procedimientos de la presente invención se pueden preparar de diversas formas muy conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante aplicación o adaptación de los procedimientos descritos a continuación, o variaciones de los mismos, como apreciará un experto en la materia. Las modificaciones y sustituciones adecuadas serán muy evidentes y conocidas o de fácil consecución a partir de la bibliografía científica para los expertos en la materia.

10 **[0027]** En concreto, tales procedimientos se pueden encontrar en la obra R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

15 **[0028]** Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente y se pueden aislar como formas racémicas u ópticamente activas. Por tanto, todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas de isómeros geométricos de una estructura están previstas, a menos que se indique específicamente la estequiometría o forma isomérica específicas. Es ampliamente conocido en la materia cómo preparar y aislar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereómeros se pueden separar mediante técnicas estándar incluyendo, pero sin limitarse a, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación preferencial de sales, recristalización y similares, o mediante síntesis quiral bien a partir de materiales de partida quirales o mediante síntesis deliberada de centros quirales objetivo.

20 **[0029]** Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante diversas rutas sintéticas. Los reactivos y materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas muy conocidas por un experto en la materia. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son tal como se han descrito previamente.

30 **[0030]** En las reacciones descritas en lo sucesivo en el presente documento puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos. Se pueden usar grupos protectores convencionales según la puesta en práctica estándar; para ejemplos véanse las obras T.W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

35 **[0031]** Algunas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base. No hay restricciones particulares respecto a la naturaleza de la base que se va a usar en esta reacción y se puede usar por igual cualquier base convencionalmente usada en reacciones de este tipo, siempre que no tenga efectos adversos sobre otras partes de la molécula. Ejemplos de bases adecuadas incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, hidruros de sales alcalinas, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquilitio, tales como metilítio y butilítio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

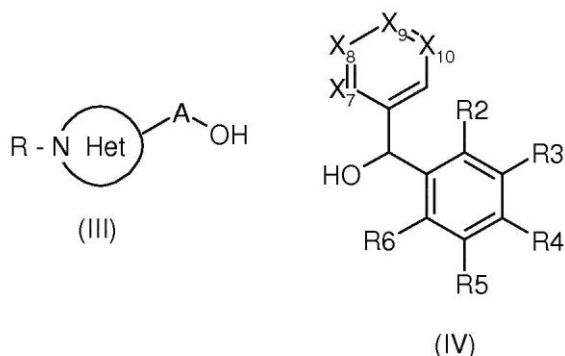
40 **[0032]** Habitualmente las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado. Se pueden usar diversos disolventes, siempre que no tengan efectos adversos sobre la reacción o sobre los reactivos involucrados. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos, que pueden ser hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como hexano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno y xileno; amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida; alcoholes tales como etanol y metanol y éteres, tales como dietil éter, metil *tert*-butil éter, metil ciclopentil éter y tetrahidrofurano.

45 **[0033]** Las reacciones pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas. En general, encontramos conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 155°C (más preferiblemente, desde aproximadamente temperatura ambiente hasta 100°C). El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas expuestas anteriormente, generalmente bastará con un periodo de 1 hora a 24 horas.

50 **[0034]** El compuesto así preparado se puede recuperar de la mezcla de reacción mediante medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos se pueden recuperar mediante destilación del disolvente de la mezcla de reacción o, si es necesario, tras destilar el disolvente de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido de una extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua y destilando el disolvente del extracto. Adicionalmente, el producto puede, si se desea, purificarse adicionalmente mediante diversas técnicas muy conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas cromatográficas, en particular cromatografía en columna, HPLC preparativa o cromatografía preparativa en capa fina.

55 **[0035]** Según una primera realización del procedimiento de la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante condensación de un alcohol de fórmula (III) en el cual R, Het y A son tal como se definen

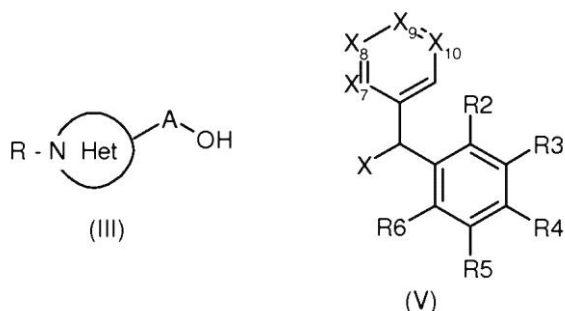
en la fórmula general (I) con un alcohol de fórmula (IV) en el cual R2, R3, R4, R5, R6, X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en la fórmula general (I):



5 **[0036]** Esta reacción se puede realizar con un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico en 1,2-dicloroetano, tolueno, *N*-metil-2-pirrolidinona o una mezcla de los mismos a una temperatura comprendida entre -20°C y 155°C.

10 **[0037]** Según una segunda realización, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante condensación de un alcohol de fórmula (III) en el cual R, Het y A son tal como se definen en la fórmula general (I) con un agente alquilante de fórmula (IV) en el cual R2, R3, R4, R5, R6, X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en la fórmula general (I) y X representa un halógeno o un grupo saliente tal como un mesilato, un triflato, un nosilato o un tosilato.

15



20 **[0038]** Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte tal como acetona, acetonitrilo, diclorometano, tolueno a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, y en presencia opcional de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina, carbonato de potasio.

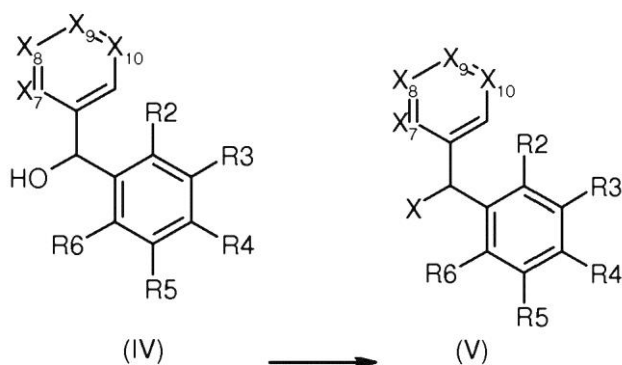
[0039] Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante la formación de un grupo funcional. Tales transformaciones incluyen:

25 - hacer reaccionar una amina primaria o secundaria presente en un sustituyente en un cloroformato para proporcionar un carbamato, esta reacción se puede realizar en un disolvente inerte tal como un diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura del reflujo

30 - hacer reaccionar un halógeno aromático, presente en una parte aromática representada por Ar o Ar", con un compuesto acetilénico en presencia de paladio y cobre en un disolvente inerte tal como *N*-metil-2-pirrolidinona a una temperatura comprendida entre 60°C y 140 °C.

[0040] Los compuestos de fórmula (V) en los cuales R2, R3, R4, R5, R6, X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en la fórmula general (I) y X representa un halógeno o un grupo saliente tal como un mesilato, un triflato, un nosilato o un tosilato se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) en los cuales R2, R3, R4, R5, R6, X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en la fórmula general (I):

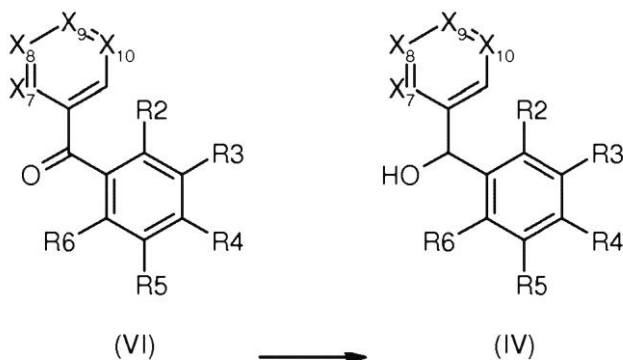
35



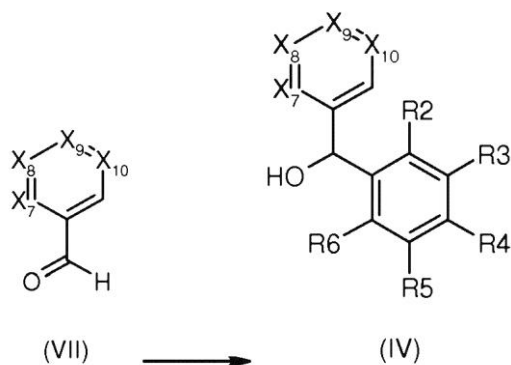
5 **[0041]** Esta reacción se puede realizar con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, pentabromuro de fósforo o un derivado de un sulfonato tal como cloruro de mesilo, anhídrido trifílico, cloruro de nosilo o cloruro de tosilo en un disolvente inerte tal como acetona, acetonitrilo, diclorometano, tolueno a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, en presencia opcional de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina, diisopropiltilamina o carbonato de potasio.

10 **[0042]** Los compuestos de fórmula (IV) en los cuales R2, R3, R4, R5, R6, X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en la fórmula general (I) se pueden obtener mediante cualquiera de las siguientes rutas i, ii o iii:

i. mediante reducción de la correspondiente cetona (VI) en la cual R2, R3, R4, R5, R6, X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en la fórmula general (I):

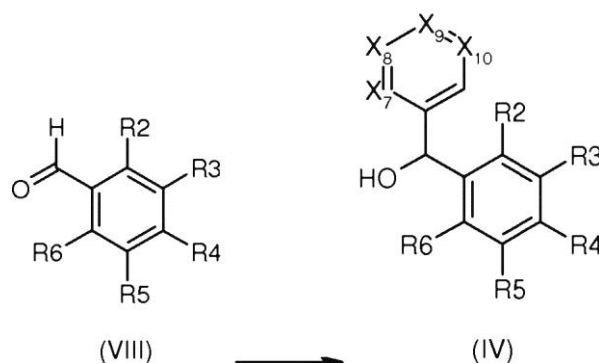


15 ii. a partir de un aldehído correspondiente (VII) en el cual X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en la fórmula general (I):



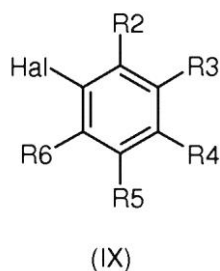
20
o

iii. a partir de un aldehído correspondiente (VIII) en el cual R2, R3, R4, R5, R6 son tal como se definen en la fórmula general (I):

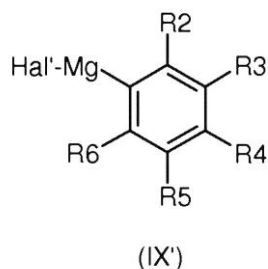


5 **[0043]** La reacción i. se puede realizar en presencia de un agente reductor tal como un borohidruro en un alcohol a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.

10 **[0044]** La reacción ii. se puede realizar haciendo reaccionar el aldehído (VII) con el correspondiente compuesto de fórmula (IX):

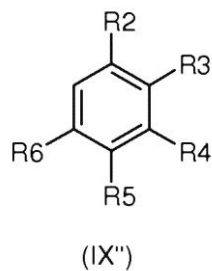


15 en la cual R2, R3, R4, R5, R6 son tal como se definen en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, en presencia de un reactivo organometálico tal como un organomagnesio (p. ej., cloruro de n-butilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, etc..) u organolitio (p. ej., butillitio, etc...) o con el compuesto correspondiente de fórmula (IX'):



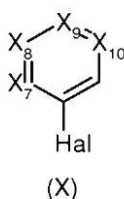
20 en la cual R2, R3, R4, R5, R6 son tal como se definen en la fórmula general (I) y Hal' representa un átomo de halógeno, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre - 78°C y la temperatura de reflujo.

25 **[0045]** Alternativamente, la reacción ii. también se puede realizar condensando el aldehído (VII) con el correspondiente derivado de fórmula (IX'')

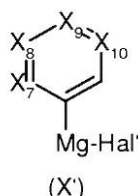


5 en la cual R2, R3, R4, R5, R6 son tal como se definen en la fórmula general (I), en presencia de un catalizador ácido de lewis tal como tricloruro de aluminio en un disolvente inerte tal como diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.

[0046] La reacción iii. se puede realizar haciendo reaccionar el aldehído (VIII) con el correspondiente compuesto de fórmula (X):



10 **[0047]** En la cual X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en la fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, en presencia de un reactivo organometálico tal como un organomagnesio (p. ej., cloruro de n-butilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, etc..) u organolitio (p. ej., butillitio, etc...),
15 o con el compuesto correspondiente de fórmula (X')



20 en la cual X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en la fórmula (I) y Hal' representa un átomo de halógeno en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre - 78°C y la temperatura de reflujo.

25 **[0048]** El procedimiento de la invención puede comprender la etapa adicional de aislar el compuesto deseado de fórmula (I).

[0049] Según un objeto adicional más, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 **[0050]** Los compuestos de la invención son antagonistas y/o agonistas inversos de H4R. Las composiciones farmacéuticas y compuestos de la invención pueden ser por tanto útiles en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada con una disfunción de H4, tal como trastornos inflamatorios.

35 **[0051]** Dicha enfermedad incluye síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis, sinusitis crónica, alergia, respuestas en vías respiratorias inducidas por alergias, rinitis alérgica, rinitis vírica, rinitis no alérgica, rinitis crónica y estacional, conjuntivitis, congestión nasal, congestión alérgica; trastornos del tracto genito-urinario tales como disfunción sexual femenina y masculina, afecciones de vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, hiperactividad de la vejiga, hiperplasia prostática benigna y síntomas del tracto

urinario inferior; enfermedades dermatológicas tales como dermatitis y psoriasis y tratamiento de la piel con picazón; enfermedades del sistema cardiovascular incluyendo enfermedades tromboembólicas, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia miocárdica y arritmia, enfermedades arteriales periféricas oclusivas, embolismos pulmonares o trombosis venosa profunda, hipotensión, hipertensión pulmonar, hipertensión maligna, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco o hepático, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal; enfermedades del tracto gastrointestinal incluyendo enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; enfermedades autoinmunes incluyendo artritis reumatoide esclerosis múltiple; cáncer; dolor; enfermedades linfáticas.

[0052] Según un objeto adicional, la presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de entre:

- Antagonistas de los receptores H1, H2 o H3 de histamina,
- Antagonistas de leucotrienos,
- Inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP)
- Agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenoreceptores CX1 y α_2 para uso descongectivo
- Xantinas, tales como teofilina y aminofilina
- Antiinflamatorios no esteroideos, tales como cromoglicato de sodio y nedocromil sódico
- Ketotifeno
- Inhibidores de COX-1 (los NSAID) e inhibidores selectivos de COX-2
- Inmunosupresores
- Agentes mucolíticos o anti-tusivos.

[0053] Más concretamente, la presente invención también se refiere a combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) de la invención con un antagonista de H1R, tal como cetirizina, levocetirizina, desloratadina, bepotastina o doxepina.

[0054] Según un objeto adicional más, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para las afecciones anteriores que se administrará a un paciente que lo necesite.

[0055] La identificación de aquellos sujetos que necesitan el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento está dentro de las capacidades y conocimientos de un experto en la materia. Un médico clínico experto en la materia puede identificar fácilmente, mediante el uso de pruebas clínicas, examen físico e historia médica/familiar, a aquellos sujetos que necesitan dicho tratamiento.

[0056] Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser fácilmente determinada por el especialista en diagnósticos interviniente, como experto en la materia, mediante el uso de técnicas convencionales y mediante observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad terapéuticamente eficaz son considerados diversos factores por el especialista en diagnósticos interviniente, incluyendo, pero sin limitarse a: la especie de sujeto; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de desarrollo o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del sujeto individual; el compuesto concreto administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; la pauta posológica seleccionada; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

[0057] La cantidad de un compuesto de fórmula (I), que es necesaria para lograr el efecto biológico deseado, variará dependiendo de diversos factores, incluyendo la posología del fármaco que se va a administrar, las características químicas (p. ej., hidrofobicidad) de los compuestos usados, la potencia de los compuestos, el tipo de enfermedad, el avance de la enfermedad en el paciente y la vía de administración.

[0058] En términos generales, los compuestos de esta invención se pueden proporcionar en una solución fisiológica tampón acuosa que contiene del 0,1 al 10% p/v de compuesto para administración parental. Intervalos de dosis típicos van de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 0,1 g/kg de peso corporal al día; un

[0059] En términos generales, los compuestos de esta invención se pueden proporcionar en una solución fisiológica tampón acuosa que contiene del 0,1 al 10% p/v de compuesto para administración parental. Intervalos de dosis típicos van de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 0,1 g/kg de peso corporal al día; un intervalo de dosis preferible es de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal al día. Una dosis diaria preferida para humanos adultos incluye 1, 5, 50, 100 y 200 mg y una dosis equivalente en un niño humano. La posología de fármaco que se va a administrar probablemente dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente concreto, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado y la formulación del excipiente del compuesto y su vía de administración.

[0060] Los compuestos de la presente invención son capaces de ser administrados en forma de dosis unitarias, donde el término "dosis unitaria" significa una dosis única que es capaz de ser administrada a un paciente

y que se puede manipular y envasar fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende bien el propio compuesto activo o bien como una composición farmacéuticamente aceptable, tal como se describe en el presente documento a continuación. Como tal, intervalos de dosis diarias típicos van de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal. A modo de guía general, las dosis unitarias para humanos varían de 0,1 mg a 1000 mg al día. Preferiblemente, el intervalo de dosis unitarias es de 1 a 500 mg administrados de una a cuatro veces al día y, aún más preferiblemente, de 1 mg a 300 mg una vez al día. Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden formular como composiciones farmacéuticas mediante mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones se pueden preparar para uso en administración oral, especialmente en forma de comprimidos o cápsulas, en concreto comprimidos bucodispersables (lyoc); o administración parental, concretamente en forma de disoluciones, suspensiones o emulsiones líquidas; o de forma intranasal, concretamente en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles; o dérmicamente, por ejemplo, tópicamente o vía parches transdérmicos o administración ocular, o administración intravaginal o intra-uterina, concretamente en forma de pesarios, o mediante administración rectal.

[0061] Las composiciones se pueden administrar convenientemente en forma de dosis unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en la obra Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Se pueden incluir agentes ligantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de la composición. Las composiciones orales incluirán generalmente un vehículo diluyente inerte o un vehículo comestible.

[0062] Los comprimidos, pastillas, polvos, cápsulas, pastillas para chupar y similares pueden contener uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un ligante tal como celulosa microcristalina, o goma tragacanto; un diluyente tal como almidón o lactosa; un disgregante tal como derivados de almidón y celulosa; un lubricante tal como estearato de magnesio; un fluidificante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta o salicilato de metilo. Las cápsulas pueden estar en forma de una cápsula dura o cápsula blanda, que generalmente están hechas a partir de mezclas de gelatinas opcionalmente mezcladas con plastificantes, así como una cápsula de almidón. Además, las formas de unidades de administración pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de administración, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos. Otras formas de administración oral jarabe o elixir pueden contener agentes edulcorantes, conservantes, tintes, colorantes y aromatizantes. Además, los compuestos activos se pueden incorporar en preparaciones y formulaciones de rápida disolución, liberación modificada o liberación prolongada, y en las cuales tales formulaciones de liberación prolongada son preferiblemente bimodales.

[0063] Las formulaciones preferidas incluyen composiciones farmacéuticas en las cuales un compuesto de la presente invención es formulado para administración oral o parental, más preferiblemente aquellas en las que un compuesto de la presente invención es formulado como un comprimido. Los comprimidos preferidos contienen lactosa, almidón de maíz, silicato de magnesio, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio o talco en cualquier combinación. También es un aspecto de la presente memoria descriptiva que un compuesto de la presente invención se puede incorporar en un producto alimentario o en un líquido.

[0064] Las preparaciones líquidas para administración incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Las composiciones líquidas pueden incluir también ligantes, disoluciones tampón, conservantes, agentes quelantes, edulcorantes, aromatizantes y agentes colorantes y similares. Disolventes no acuosos incluyen alcoholes, propileno glicol, polietileno glicol, copolímeros de acrilato, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos tales como oleato de etilo. Vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, hidrogeles, medios tampón y soluciones salinas. En concreto, un polímero láctido, copolímero láctido/glicólido o copolímeros polioxietileno-polioxipropileno biocompatibles y biodegradables pueden ser excipientes útiles para controlar la liberación de los compuestos activos. Los vehículos intravenosos pueden incluir repositorios de fluidos y nutrientes, repositorios de electrolitos, tales como los basados en dextrosa en Ringer y similares. Otros sistemas de administración parental potencialmente útiles para estos compuestos activos incluyen partículas de copolímero de acetato de etileno-vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas.

[0065] Formas alternativas de administración incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tales como polvo seco, aerosol o gotas. Pueden ser disoluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y deoxicolato, o disoluciones oleosas para administración en forma de gotas nasales, o como un gel que se aplicará de forma intranasal. Las formulaciones para administración oral incluyen, por ejemplo, pastillas para chupar o gránulos y también pueden incluir una base aromatizada, tal como sacarosa o acacia, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferiblemente como supositorios en dosis unitarias, con un vehículo de base sólida, tal como mantequilla de cacao, y pueden incluir un salicilato. Las formulaciones para aplicación tópica sobre la piel preferiblemente adoptan la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, spray, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar incluyen vaselina, lanolina, polietileno glicoles, alcoholes o combinaciones de los mismos. Las formulaciones

adecuadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches separados y pueden ser emulsiones lipófilas o disoluciones tampón acuosas, disueltas y/o dispersadas en un polímero o un adhesivo.

5 **[0066]** Administraciones alternativas incluyen también disoluciones, pomadas u otras formulaciones aceptables para administración ocular.

[0067] Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de la siguiente descripción de realizaciones ejemplares que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden ser limitativas de la misma.

10 Acrónimos

[0068]

RT: tiempo de retención

15 **EJEMPLOS**

[0069] Los puntos de fusión se determinan en un equipo Büchi para puntos de fusión con capilares

20 **[0070]** Los espectros de RMN de protón se registran en instrumental Bruker para RMN a 250 MHz. Los desplazamientos químicos δ se expresan en ppm. Las siguientes abreviaturas se usan para designar los patrones de las señales: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuatriplete, m = multiplete, ms = macizo. La magnitud de los acoplamientos se expresa en Hz. Los espectros registrados son coherentes con las estructuras propuestas.

25 **[0071]** Los análisis de HPLC-MS se realizan en un Sistema Waters AutoPurification HPLC/MS equipado con un Espectrómetro de Masas 3100 y un Detector de Matriz de Fotodiodos (PDA) 2998.

[0072] Los espectros de MS registrados son coherentes con las estructuras propuestas.

30 **[0073]** Los tiempos de retención de LC se obtienen usando las siguientes condiciones de elución:

- LC/MS Procedimiento A: Columna de guarda Xterra MS C18 5 μ m 2,1x10mm, columna Xterra MS C18 5 μ m 3,0x100mm, eluyentes: agua/ácido fórmico al 0,1% (A) y acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1% (B), gradiente lineal del 5% (B) al 95% (B) en 6 minutos.

35 - LC/MS Procedimiento E: Columna de guarda Sunfire C18 5 μ m 4,6x20mm, columna Sunfire C18 5 μ m 4,6x150mm, eluyentes: agua/ácido fórmico al 0,1% (A) y acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1% (B), gradiente lineal del 5% (B) al 95% (B) en 10 minutos.

40 Ejemplo 1

2-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, dioxalato

1A

45 **[0074]** Se calienta una mezcla de (2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)piridin-2-ilmetanol (340mg) y 4-hidroxi-1-metilpiperidina (273mg) en ácido metanosulfónico (1,5mL) en un tubo hermético a 145°C durante 24 horas y, a continuación, a 155°C durante 7 horas. La mezcla se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente, se vierte en agua que, a continuación, se alcaliniza con una disolución concentrada de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrae con dietil éter. Los extractos mezclados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol/amoníaco de 95/5/0,5 a 90/10/0,5) para proporcionar la base pura que a continuación se convierte en su sal dioxalato en acetona para dar 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, dioxalato, que funde a 45°C.

55 1B

60 **[0075]** A una disolución de 2-bromopiridina (380mg) en tetrahidrofurano anhidro (3mL) se le añade lentamente una disolución 1M de bromuro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (2,64mL) a temperatura ambiente. Tras agitación durante 2 horas se añade 2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzaldehído (0,50mL) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas. Tras hidrólisis con agua y ácido clorhídrico 3N, la mezcla se lava con dietil éter, se basifica con hidróxido de sodio concentrado y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos mezclados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 2/1) para proporcionar (2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)piridin-2-ilmetanol como un aceite naranja.

[0076] Se pueden preparar ejemplos adicionales según el ejemplo 1. En cuanto a la etapa de eterificación, puede ser ventajoso aumentar la temperatura progresivamente después de haber mezclado los diferentes reactivos y observar cuándo se produce la eterificación. Una vez que se ha hallado la temperatura correcta, la reacción puede continuar hasta la adecuada conversión

5

Ej.	Nombre	Punto de fusión	RT (min) Procedimiento de HPLC/MS
2	5-Cloro-2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, oxalato	165°C	
3	2-[(2-Fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, dioxalato	59°C	
4	5-Cloro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, oxalato	75°C	
37	2-[(3-Yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, oxalato		3,65 Procedimiento A

Ejemplo 5

6-{3-[(1-Metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inilamina, oxalato

10

5A

[0077] Se agita una disolución de 2-(6-{3-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inil)isoindole-1,3-diona (205mg) e hidrato de hidracina (150µL) en etanol (1,5mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El etanol se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0,5 a 90/10/0,5) para proporcionar la base pura que a continuación se convierte en su sal oxalato en acetona para dar 6-{3-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inilamina, oxalato, que muestra el siguiente espectro de RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,44 (d,1 H), 7,79 (t,1 H), 7,55 (d,1 H), 7,35-7,22 (ms,5H), 5,61(s,1H), 2,90-2,70(ms,6H), 2,42 (m,2H), 2,34 (s,3H), 1,88 (m,2H), 1,62 (m,6H). Las señales que faltan están enmascaradas por picos de disolvente deuterado.

15

20

5B

[0078] Se carga un tubo con tapón a rosca con 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina (105mg, ejemplo 37), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (52mg), yoduro de cobre (I) (26mg), *N*-5-hexinilftalimida (186mg), trietilamina (400µL) y 1-metil-2-pirrolidinona (4mL). Se hace el vacío al tubo, se llena con argón y se cierra herméticamente. Tras agitación a 90°C durante 14h, la mezcla se diluye con agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos mezclados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 95/5/0,5) para dar 2-(6-{3-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inil)isoindole-1,3-diona como un aceite marrón.

25

30

Ejemplo 6

4-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, dioxalato

35

6A

[0079] 4-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, dioxalato, sólido que funde a 61°C, se prepara según el procedimiento general 1 A a partir de (2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)piridin-4-ilmetanol.

40

6B

[0080] A una disolución en tetrahidrofurano (3mL) a 0°C de *n*-butillitio 2,3M en hexanos (0,95mL) y cloruro de *n*-butilmagnesio 2M en tetrahidrofurano (0,55mL) se le añade una disolución de 2-bromo-1-fluoro-4-trifluorometoxibenceno en tetrahidrofurano (4mL). Tras agitación a 0°C durante 20 minutos se añade 4-piridinacarboxaldehído (193 µL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Tras hidrólisis con agua, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos mezclados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/acetato de etilo de 2/1 a 1/1) para dar (2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)piridin-4-

45

50

ilmetanol puro.

Ejemplo 7

5 2-[(2-Fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilpiridina, dioxalato

7A

10 **[0081]** 2-[(2-Fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilpiridina, dioxalato, sólido que funde a 52°C, se prepara de forma análoga al ejemplo 1 a partir de (2-fluoro-4-metilfenil)(4-metilpiridin-2-il)metanol.

7B

15 **[0082]** A una disolución de 2-bromo-4-metilpiridina (600mg) en dietil éter (20mL) a -78°C se le añade una disolución 2,3M de butillitio en hexanos (1,52mL). Tras agitación a esta temperatura durante 1 hora se añade 2-fluoro-4-metilbenzaldehído y la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hidroliza a continuación con ácido clorhídrico acuoso diluido, se lava con dietil éter, se basifica con hidróxido de sodio concentrado y se extrae con dietil éter. Los extractos orgánicos mezclados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 2/1) para proporcionar (2-fluoro-4-metilfenil)(4-metil-piridin-2-il)metanol como un aceite amarillo pálido que solidifica al reposar.

25 **[0083]** Se pueden preparar ejemplos adicionales según el ejemplo 7. En cuanto a la etapa de eterificación, puede ser ventajoso aumentar la temperatura progresivamente después de haber mezclado los diferentes reactivos y observar cuándo se produce la eterificación. Una vez que se ha hallado la temperatura correcta, la reacción puede continuar hasta la adecuada conversión

Ej.	Nombre	Punto de fusión	RT (min) Procedimiento de HPLC/MS
8	2-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilpiridina, dioxalato	43°C	
9	5-Cloro-2-[(4-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina oxalato	190°C	
10	5-Fluoro-2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, oxalato	133°C	
11	5-Fluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, oxalato	113°C	
12	5-Cloro-2-[(3-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, oxalato	175°C	
13	5-Cloro-2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina, oxalato	130°C	
14	2-[(2-Fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-trifluorometilpiridina, oxalato	104°C	
15	2,3-Difluoro-6-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol	73°C	3,76 Procedimiento A
16	6-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol	68°C	3,91 Procedimiento A

Ejemplo 17

30 Etil éster del ácido (6-{3-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inil)carbámico, oxalato

35 **[0084]** A una disolución de 6-{3-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inilamina (28mg, ejemplo 5) en diclorometano (1mL) se le añade una disolución de etil clorofornato (142µL) en diclorometano (2mL) a 0°C. Tras agitación a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se trata con hidróxido de sodio 1

N. La fase orgánica se somete a continuación a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol de 99/1 a 95/5) para proporcionar la base pura que se convierte a continuación en su sal oxalato para dar etil éster del ácido (6-{3-[(1-metilpiperidin-4-ilo)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inil)carbámico, oxalato, como un sólido que funde a 77°C.

- 5 Ejemplo 18
- 6-{3-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}hex-5-inilamina, oxalato
- 10 **[0085]** 6-{3-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}hex-5-inilamina, oxalato, sólido que funde a 136°C, se prepara de forma análoga al ejemplo 5 partiendo del ejemplo 13.

Ejemplo 19

- 15 2-[(1-Metilpiperidin-4-ilo)piridin-2-ilmetil]fenol, oxalato
- 19A
- 20 **[0086]** Se calienta una mezcla de 2-(hidroxipiridin-2-ilmetil)fenol (0,27g), 4-hidroxi-1-metilpiperidina (0,31g) y ácido para-toluenosulfónico, monohidrato (0,89g) en tolueno (20mL) y 1-metil-2-pirrolidinona (1mL) durante 3 horas en un equipo Dean-Stark. La mezcla se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente, se trata con NaHCO₃ acuoso y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos mezclados se lavan con agua salada, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol/amoníaco de 100/0/0,5 a 95/5/0,5) para proporcionar la base pura que a
- 25 continuación se convierte en su sal oxalato en acetona para dar 2-[(1-metilpiperidin-4-ilo)piridin-2-ilmetil]fenol, oxalato, como un sólido que funde a 70°C.

19B

- 30 **[0087]** A una disolución de AlCl₃ (1,42g) en diclorometano (20mL) a 0°C se le añade una disolución de fenol (1g) en diclorometano (20mL) y la mezcla se agita a esta temperatura durante 40 minutos. Tras la adición de una disolución de piridina-2-carboxaldehído (1,21g) en diclorometano (10mL), la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación se enfría hasta 0°C, se trata gota a gota con cloruro de amonio acuoso y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano y los extractos orgánicos mezclados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente heptano/acetato de etilo de 100/0 a 70/30) para proporcionar 2-(hidroxipiridin-2-ilmetil)-fenol puro.
- 35

Ejemplo 20

- 40 5-Fluoro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenol, oxalato
- 20A
- 45 **[0088]** Se calienta una mezcla de 5-fluoro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)hidroximetil]fenol (100mg), 4-hidroxi-1-metilpiperidina (97mg), ácido metanosulfónico (109µL) en 1,2-dicloroetano (3mL) durante 1 hora a 80°C. La mezcla se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente, se basifica lentamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. Los extractos mezclados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol/amoníaco de 95/5/0,5 a 90/10/0,5) para proporcionar la base pura que a
- 50 continuación se convierte en su sal oxalato en acetona para dar 5-fluoro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenol, oxalato, que funde a 105°C. Procedimiento A de HPLC-MS, RT=3,66min.

20B

- 55 El 5-Fluoro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)hidroximetil]fenol se prepara según el procedimiento general 7B del ejemplo 7 con un equivalente suplementario de piridina litiada.

- 60 **[0089]** Se pueden preparar ejemplos adicionales según el ejemplo 20. En cuanto a la etapa de eterificación, puede ser ventajoso aumentar la temperatura progresivamente después de haber mezclado los diferentes reactivos y observar cuándo se produce la eterificación. Una vez que se ha hallado la temperatura correcta, la reacción puede continuar hasta la adecuada conversión. Se puede añadir 1-metil-2-pirrolidinona a la mezcla para garantizar la solubilidad total de los reactivos.

Ej.	Nombre	Punto de fusión	RT (min) Procedimiento de HPLC/MS
21	2-Fluoro-6-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-metilfenol	62°C	3,82 Procedimiento A
22	6-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol	67°C	3,96 Procedimiento A
23	2-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluorofenol	57°C	5,07 Procedimiento E
24	2-[(5-Fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-metilfenol, oxalato	77°C	3,74 Procedimiento A
25	2-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-metilfenol, oxalato	77°C	3,95 Procedimiento A
26	2-Fluoro-6-[(4-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-metilfenol	64°C	3,70 Procedimiento A

Ejemplo 27

4-[(3-Yodofenil)-p-tolilmetoxi]-1-metilpiperidina, oxalato

5

27A

[0090] Se pone a reflujo una mezcla de cloro-(3-yodofenil)-p-tolilmetano (2,47g), 4-hidroxi-1-metilpiperidina (1,66g) en acetonitrilo durante una noche. El disolvente se elimina a continuación a presión reducida y el residuo se diluye con agua, hidróxido sódico acuoso 0,5N y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para proporcionar la base pura que a continuación se convierte en su sal oxalato en acetona para dar 4-[(3-yodofenil)-p-tolilmetoxi]-1-metilpiperidina, oxalato, un sólido que funde a 60°C.

10

15

27B

[0091] A una disolución de (3-yodofenil)-p-tolilmetanol (2,68g) en diclorometano (50mL) a 0°C se le añade lentamente cloruro de tionilo (633µL). Tras agitación a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se lava con NaHCO₃ acuoso, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para proporcionar cloro-(3-yodofenil)-p-tolilmetano.

20

27C

[0092] A una disolución de 3-yodobenzaldehído (10g) en tetrahidrofurano (50mL) a 30°C se le añade una disolución 0,43M de bromuro de p-tolilmagnesio en tetrahidrofurano. Tras agitación a 50°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos mezclados se lavan con agua salada, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente heptano/acetato de etilo de 95/5 a 90/10) para proporcionar (3-yodofenil)-p-tolilmetanol.

25

30

Ejemplo 28

4-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)naftalen-2-ilmetoxi]-1-metilpiperidina, oxalato

35

[0093] 4-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)naftalen-2-ilmetoxi]-1-metilpiperidina, oxalato, sólido que funde a 105°C, se prepara de forma análoga al ejemplo 27.

Ejemplo 29

4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)naftalen-2-il-metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato

40

[0094] 4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)naftalen-2-il-metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato, sólido que funde a 122°C, se prepara de forma análoga al ejemplo 27.

Ejemplo 30

4-[(3,4-Diclorofenil)(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato

- 5 **[0095]** 4-[(3,4-Diclorofenil)(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato, sólido que funde a 140°C, se prepara según los procedimientos generales 1A (unos pocos segundos a temperatura ambiente) y 6B a partir de 3,4-diclorobenzaldehído y 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno.

Ejemplo 31

- 10 4-[(3,4-Diclorofenil)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato
- 15 **[0096]** 4-[(3,4-Diclorofenil)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato, sólido que funde a 115°C, se prepara según los procedimientos generales 1A (30 segundos a 60°C) y 6B a partir de 3,4-diclorobenzaldehído y 2-bromo-1-fluoro-4-trifluorometoxibenceno.

Ejemplo 32

- 20 4-[(2-Fluorofenil)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato
- 25 **[0097]** 4-[(2-Fluorofenil)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metil piperidina, oxalato, sólido que funde a 116°C, se prepara según los procedimientos generales 1A (15 minutos a 5°C) y 6B a partir de 2-fluorobenzaldehído y 2-bromo-1-fluoro-4-trifluorometoxibenceno.

Ejemplo 33

- 30 4-[(4-Clorofenil)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato
- 35 **[0098]** 4-[(4-Clorofenil)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metil piperidina, oxalato, sólido que funde a 117°C, se prepara según los procedimientos generales 1A (10 minutos a -5°C) y 6B a partir de 4-clorobenzaldehído y 2-bromo-1-fluoro-4-trifluorometoxibenceno.

Ejemplo 34

- 35 4-[(4-Clorofenil)(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato
- 40 **[0099]** 4-[(4-Clorofenil)(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato, sólido que funde a 165°C, se prepara según los procedimientos generales 1A (5 minutos a -15°C) y 6B a partir de 4-clorobenzaldehído y 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno.

Ejemplo 35

- 45 4-[(4-Clorofenil)(3-yodofenil)metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato.
- 50 **[0100]** 4-[(4-Clorofenil)(3-yodofenil)metoxi]-1-metilpiperidina, oxalato, sólido que funde a 141 °C, se prepara según los procedimientos generales 1A (10 minutos a -5°C) y 6B a partir de 3-yodobenzaldehído y 4-bromo-clorobenceno.

Ejemplo 36

- 50 6-{3-[(4-Clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina, dioxalato
- 55 **[0101]** 6-{3-[(4-Clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina, dioxalato, sólido que funde a 90°C, se prepara a partir del ejemplo 35 según los procedimientos generales 5A y 5B.

Datos biológicos*Evaluación in vitro de compuestos*

- 60 • Preparación de la membrana

[0102] Se crecen células SH-SY5Y que expresan de forma estable el receptor H4 humano hasta sub-confluencia y se centrifugan a 300g 15 minutos a 4°C. Los pellets se resuspenden en disolución tampón I Tris-HCl 50mM, MgCl₂ 10mM, NaCl 140mM, pH=7,4 suplementada con Leupeptina 10µg/mL, Fluoruro de Fenil Metil Sulfonilo

(PMSF) 0,1mM, Aprotinina 2µg/mL y Pepstatina 2µM (o una dilución 1/50 de una mezcla de inhibidores de la proteasa). La suspensión obtenida se agita suavemente y se somete a una presión mecánica 25-26xg ejercida mediante una jeringa. El lisado celular se centrifuga a continuación a 300g 15 minutos a 4°C para eliminar el núcleo y restos celulares. El sobrenadante obtenido se centrifuga a continuación a 48000 g durante 30 minutos a 4°C. El pellet final se resuspende en disolución tampón I con un homogeneizador Potter. Se congelan alícuotas en nitrógeno líquido y se almacenan hasta su uso a -80°C. El contenido en proteínas se mide mediante el método de Bradford.

• Unión con GTPγ [³⁵S]

10 **[0103]** Las membranas descongeladas se diluyen hasta una concentración final de 5µg/180µL/pocillo en disolución tampón I suplementada con GDP 10µM y se distribuyen en una microplaca de poliestireno de 96 pocillos. El ligando marcado GTPγ [³⁵S] (0,2-0,3 nM) se añade durante 30 minutos adicionales. Tras una transferencia a una microplaca Millipore GF/C HTS®, la filtración de la mezcla de reacción es seguida por un lavado con 250 µl tres veces para detener la reacción.

15 **[0104]** La radioactividad ligada al filtrado se mide en un contador de centelleo líquido Microbeta TRILUX® con 50µl de fluido de centelleo.

20 **[0105]** La actividad de unión dependiente de GTPγ [³⁵S] se determina in vitro para Histamina, Imetit, R(-)-alfa-metil-histamina y todos nuestros compuestos.

[0106] Los compuestos también se pueden ensayar frente a Histamina o Imetit para evaluar su potencial antagonista. Los resultados se expresan con valores de IC50 y Ki.

25 • Preparación de la membrana

[0107] Se crecen células CHO que expresan de forma estable el receptor H4 humano hasta sub-confluencia y se centrifugan a 300g 15 minutos a 4°C. Los pellets se resuspendieron en disolución tampón I Tris-HCl 50mM, MgCl₂ 10mM, NaCl 140mM, pH=7,4 suplementada con una dilución 1/50 de una mezcla de inhibidores de la proteasa. La suspensión obtenida se agita suavemente y se somete a una presión mecánica 25-26xg ejercida mediante una jeringa. El lisado celular se centrifuga a continuación a 300g 15 minutos a 4°C para eliminar el núcleo y restos celulares. El sobrenadante obtenido se centrifugó a continuación a 48000 g durante 30 minutos a 4°C. El pellet final se resuspende en disolución tampón I con un homogeneizador Potter. Se congelaron alícuotas en nitrógeno líquido y se almacenaron hasta su uso a -80°C. El contenido en proteínas se mide mediante el método de Bradford.

• Unión con [³H]Histamina

40 **[0108]** Las membranas descongeladas se diluyeron hasta una concentración final de 20µg / 180µL/ pocillo en una disolución tampón ligante que contiene Tris/HCl 50 mM, EDTA 0,5 mM, pH=7,4 y se distribuyeron en una microplaca de poliestireno de 96 pocillos. El ligando marcado [³H] Histamina (10-15 nM) se añade durante 60 minutos con compuestos a temperatura ambiente con agitación constante. No se estimó unión no específica en presencia de BP1.2404 10 µM (JNJ 7777120). La reacción se terminó mediante filtración a través de filtros GF/B pre-humedecidos 2 horas a 4 °C en polietilenoimina al 1 %. Los filtros se enjuagaron 3 veces con 250 µl de disolución tampón ligante con incubación en hielo frío.

[0109] La radioactividad ligada al filtrado se midió en un contador de centelleo líquido Microbeta TRILUX® con 50µl de fluido de centelleo.

50 **[0110]** La unión a hH4 investigada mediante el uso de [³H] Histamina proporciona un Bmax ~1 pmole/mg prot y una Kd ~9 nM.

[0111] Los compuestos descritos en el presente documento anteriormente se han evaluado en el ensayo con GTPγ [³⁵S] o en el ensayo de unión con [³H] histamina y se ha descubierto que son activos con una Ki o IC50 inferiores a 1000nM.

55

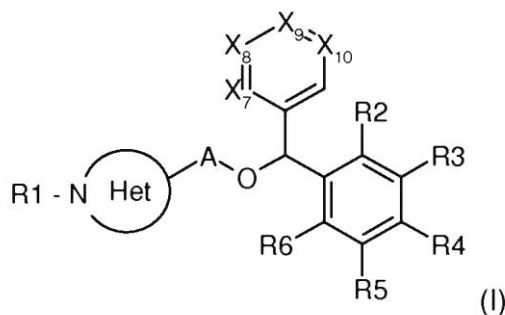
ES 2 606 381 T3

Ej.		Ki	IC50
1		B	B
2		C	B
3		B	
4		B	B
5		B	B
6		B	
7		B	B
8		B	
9		B	
10		B	B
11		A	
12		A	
13		B	
14		B	
15		A	
16		B	
17		A	
18		C	B
19		B	
20		B	
21		B	
22		C	
23		C	
24		C	
25		C	
26		B	
27		A	
28		A	B
29			A
30		B	B
31		B	B
32		A	A
33		B	B
34		B	
35		C	B
36		C	C
37		A	

A: Ki o IC50 <1000nM
 B Ki o IC50 <300nM
 C Ki o IC50 <30nM

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



5

R1 representa un alquilo C1-C6;

Het representa un heterociclo de 3 a 7 miembros monocíclico no aromático que contiene un átomo de nitrógeno y, opcionalmente, de 1 a 3 heteroátomos adicionales elegidos de entre O, S, en el cual dicho átomo de nitrógeno está unido a R1;

10

A representa un enlace simple o un grupo alquilo C1-C6;

Cada R2, R3, R4, R5, R6 idénticos o diferentes se elige independientemente de entre:

15

- hidrógeno
- halo; azido; ciano; hidroxilo; nitro;
- alquilo; alcoxi; alquilsulfanilo; alquenilo; alquinilo; alquenilo; alquenilo; alquilsulfanilo; alquilsulfanilo; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo;

20

cuya parte alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, polihidroxilo, alcoxi, hidroxialcoxi, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilamino, aminoalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, diarilmetilimino (donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halo), cicloalquilenilimino (donde cicloalquilenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH), alquilsulfanilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, policicloalquilo, cicloalquilenilo, policicloalquilenilo, guanidino, alquilcarbonilguanidino, acilguanidino, cianoguanidino, alcoxycarbonilguanidino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilamino, alcoxycarbonilalquilocicloalquilo, alcoxycarbonilheterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, ariloxi, arilsulfanilo, arilsulfanilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heterociclilo (estando heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de oxo, amino, imino), heteroariloxi, heterocicliloxi, heteroarilamino, heterociclilamino, hidracinocarbonilo, hidroxialquilocicloalquilo, *N*-alquil(tioureido), ftalimido, ureido, oxocicloalquilenilamino sustituido con amino, carbamimidoidheterociclilo;

30

- amino; alquilamino; alquilcarbonilo; alcoxycarbonilo; alquilsulfanilo; alquilsulfanilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilo;

en la cual:

35

alquilo puede estar sustituido con uno o más de halo;

y

al menos uno de R2, R3, R4, R5, R6 es diferente de H

cada Xi, idénticos o diferentes se elige de -N=, -C(Ri)= y -C(Ri')=,

i representa los índices 7, 8, 9 ó 10

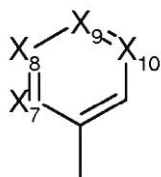
40

en la cual

uno cualquiera de los Xi es -N= y los otros son -C(Ri)= o cada Xi se elige de -C(Ri)= y -C(Ri')= con al menos uno de los Xi siendo -C(Ri')=

en la cual para cada i dicho Xi puede ser idéntico o diferente y dicho Ri puede ser idéntico o diferente de forma que

45

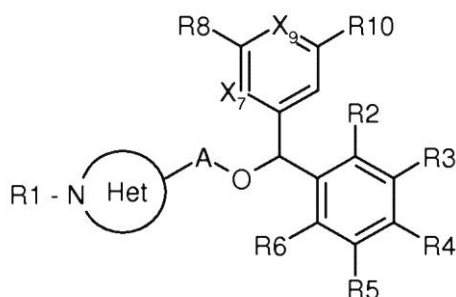


representa un fenilo sustituido o un piridilo opcionalmente sustituido, dichos Ri (i=7, 8, 9, 10) se eligen de entre

- 5
- H
 - Ri (i=7, 8, 9, 10)
- 10 dichos Ri (i=7, 8, 9, 10) se eligen de entre:
- halo, ciano, hidroxilo, nitro,
 - alquilo; alcoxi; alquilsulfanilo; alqueno; alquino; alquenoilo; alquenoilo; alquenoilsulfanilo; alquinoilsulfanilo; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo
- 15 cuya parte alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, polihidroxilo, alcoxi;
- arilo; arilalquilo; arilo; arilalcoxi; arilalquilamino; arilalquilsulfanilo; heteroarilo; heteroarilo
- 20 cuya parte (hetero)arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, nitro, cianoalquilo, o fusionada con un heterociclo no aromático;
- 25 y en la cual R9 y R10 pueden formar junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo aromático así como sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tautómeros hidratos y solvatos.
- con la excepción de los compuestos en los cuales simultáneamente:
- 30 X9 es -CR9=,
X7=X8=X10= -CH= ,
R4 no es H y
R2=R3= R5=R6= H.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los cuales los compuestos de fórmula (I) son de fórmula (Ia):

35



(Ia)

en la cual

- 40 R1, Het, A, R2-6 se definen como en la reivindicación 1
X7 o X9 representan -N= y el otro de X7 o X9 representa -CR7= o -CR9= y donde R8, R10 y R7 o R9 opcionales, idénticos o diferentes, se eligen de entre

- H
- halo, ciano, hidroxilo, nitro,
- alquilo; alcoxi; alquilsulfanilo; alquenilo; alquinilo; alqueniloxi; alqueniloxi; alquenilsulfanilo; alquinsulfanilo; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo

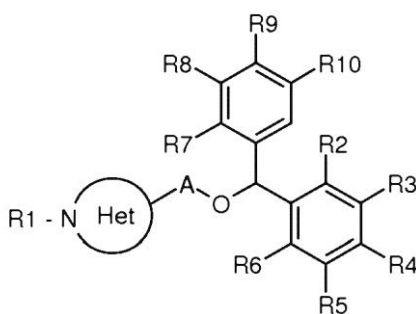
5 cuya parte alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, polihidroxilo, alcoxi;

- arilo; arilalquilo; ariloxi; arilalcoxi; arilalquilamino; arilalquilsulfanilo; heteroarilo; heteroariloxi

10 cuya parte (hetero)arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, nitro, cianoalquilo, o fusionada con un heterociclo no aromático;

15 y en la cual R9 y R10 pueden formar junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo aromático así como sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tautómeros hidratos y solvatos.

20 3. Compuestos según la reivindicación 1, en los cuales los compuestos de fórmula (I) son de fórmula (Ib):



(Ib)

en la cual

25 R1, Het, A, R2-6 se definen como en la reivindicación 1 y cada uno de R7-R10 se elige de entre

- H
- halo, ciano, hidroxilo, nitro,
- alquilo; alcoxi; alquilsulfanilo; alquenilo; alquinilo; alqueniloxi; alqueniloxi; alquenilsulfanilo; alquinsulfanilo; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo

30 cuya parte alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, polihidroxilo, alcoxi;

- arilo; arilalquilo; ariloxi; arilalcoxi; arilalquilamino; arilalquilsulfanilo; heteroarilo; heteroariloxi

40 cuya parte (hetero)arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, nitro, cianoalquilo, o fusionada con un heterociclo no aromático;

45 y en la cual R9 y R10 pueden formar junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo aromático; en la cual al menos uno de R7-R10 es diferente de H, y cuando R9 no es H, R7=R8=R10=H y R2=R3=R5=R6=H, entonces R4 es H; o cuando R4 no es H, R7=R8=R10=H y R2=R3=R5=R6=H, entonces R9 es H. así como sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tautómeros hidratos y solvatos,

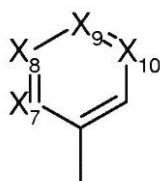
50 4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en los cuales R1 representa un metilo.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los cuales Het representa una piperidina.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los cuales A representa un enlace sencillo; cada R2, R3, R4, R5, R6 idénticos o diferentes se elige independientemente de entre:

- hidrógeno
- halo; hidroxi;
- alquilo; alcoxi; alquenilo;

cuya parte alquilo, alquenilo, alquinilo puede estar sustituida con uno o más de halo, amino, alcocarbonilamino, donde al menos uno de R2, R3, R4, R5, R6 es diferente de H; y



representa un fenilo sustituido o un piridilo opcionalmente sustituido, dicho(s) sustituyente(s) se elige(n) de entre

- H
- Ri'

dichos Ri' se eligen de entre:

- halo, ciano,
- alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo;
- arilo;

y en la cual R9 y R10 pueden formar junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo aromático con la excepción de los compuestos en los cuales simultáneamente:

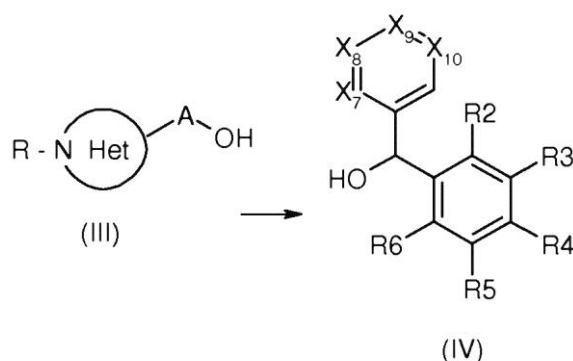
X9 es -CR9'=,
 X7=X8=X10= -CH= ,
 R4 no es H y
 R2=R3= R5=R6= H.

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes elegidos de entre:

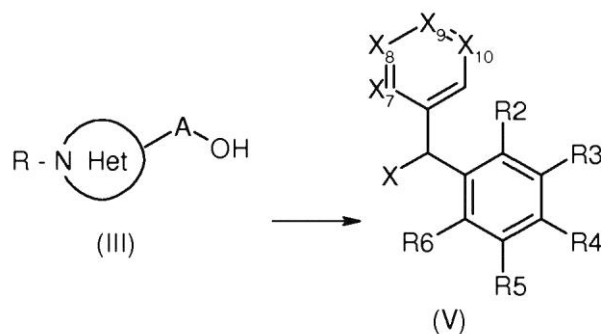
- 2-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Cloro-2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 2-[(2-Fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Cloro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 6-{3-[(1-Metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inilamina
- 4-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 2-[(2-Fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilpiridina
- 2-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilpiridina
- 5-Cloro-2-[(4-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Fluoro-2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Fluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Cloro-2-[(3-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 5-Cloro-2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina
- 2-[(2-Fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-trifluorometilpiridina
- 2,3-Difluoro-6-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol
- 6-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol
- Etil éster del ácido (6-{3-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenil}hex-5-inil)carbámico
- 6-{3-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina

- 2-[(1-Metilpiperidin-4-iloxi)piridin-2-ilmetil]fenol
- 5-Fluoro-2-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol
- 2-Fluoro-6-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-metilfenol
- 6-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol
- 5 - 2-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluorofenol
- 2-[(5-Fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-metilfenol
- 2-[(5-Cloropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-metilfenol
- 2-Fluoro-6-[(4-fluoropiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-metilfenol
- 4-[(3-Yodofenil)-p-tolilmetoxi]-1-metilpiperidina
- 10 - 4-[(2-Fluoro-5-trifluorometoxifenil)naftalen-2-ilmetoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)naftalen-2-il-metoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(3,4-Diclorofenil)(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(3,4-Diclorofenil)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(2-Fluorofenil)-(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 15 - 4-[(4-Clorofenil)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(4-Clorofenil)(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 4-[(4-Clorofenil)(3-yodofenil)metoxi]-1-metilpiperidina
- 6-{3-[(4-Clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina
- 2-[(3-Yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]piridina así como sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los
- 20 mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tautómeros hidratos y solvatos,

8. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende condensar un alcohol de fórmula (III) en la cual R, Het y A son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con un alcohol de fórmula (IV) en la cual R2, R3, R4, R5, R6, X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6:



9. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende condensar un alcohol de fórmula (III) en la cual R, Het y A son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con un agente alquilante de fórmula (V) en la cual R2, R3, R4, R5, R6, X7, X8, X9 y X10 son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y X representa un halógeno o un grupo saliente tal como un mesilato, un triflato, un nosilato o un tosilato.



10. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende modificar funcionalmente un compuesto correspondiente de fórmula (I) tal

como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

- 5 11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 que comprende adicionalmente la etapa adicional de aislar el compuesto deseado.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada con una disfunción de H₄ elegida de enfermedades respiratorias tales como enfermedades respiratorias inflamatorias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis, sinusitis crónica, alergia, respuestas en vías respiratorias inducidas por alergias, rinitis alérgica, rinitis vírica, rinitis no alérgica, rinitis crónica y estacional, conjuntivitis, congestión nasal, congestión alérgica; trastornos del tracto genito-urinario tales como disfunción sexual femenina y masculina, afecciones de vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, hiperactividad de la vejiga, hiperplasia prostática benigna y síntomas del tracto urinario inferior; enfermedades dermatológicas tales como dermatitis y psoriasis y tratamiento de la piel con picazón; enfermedades del sistema cardiovascular incluyendo enfermedades tromboembólicas, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia miocárdica y arritmia, enfermedades arteriales periféricas oclusivas, embolismos pulmonares o trombosis venosa profunda, hipotensión, hipertensión pulmonar, hipertensión maligna, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco o hepático, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal; enfermedades del tracto gastrointestinal incluyendo enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergia alimentaria; enfermedades autoinmunes e inflamatorias incluyendo artritis reumatoide esclerosis múltiple; cáncer; dolor; hipereosinofilia crónicas; enfermedades crónicas asociadas con la multiplicación de mastocitos; enfermedades del sistema linfático.
- 25 14. Una combinación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con uno o más agentes terapéuticos seleccionados de entre:
- Antagonistas de los receptores H1, H2 o H3 de histamina,
 - 30 • Antagonistas de leucotrienos
 - Inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP)
 - Agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenoreceptores CX1 y α 2 para uso descongestivo
 - Xantinas, tales como teofilina y aminofilina
 - 35 • Antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, tales como cromoglicato de sodio y nedocromil sódico
 - Ketotifeno
 - Inhibidores de COX-1 (los NSAID) e inhibidores selectivos de COX-2
 - Inmunosupresores
 - 40 • Agentes mucolíticos o anti-tusivos.
15. La combinación según la reivindicación 14, en la cual el antagonista de H1R se elige de entre cetirizina, desloratadina, bepotastina o doxepina.