

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 816**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/4433	(2006.01)	A61K 31/538	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 213/79	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	C07D 213/89	(2006.01)
A61K 31/455	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	C07D 473/08	(2006.01)
A61K 31/522	(2006.01)	C07D 473/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2008** **E 15164929 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017** **EP 2947068**

54 Título: **Derivados de alcoholes 1-fenil-2-piridinil-alquílicos como inhibidores de fosfodiesterasa**

30 Prioridad:

08.08.2007 EP 07114019

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2018

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT

72 Inventor/es:

DELCANALE, MAURIZIO;
AMARI, GABRIELE y
ARMANI, ELISABETTA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 655 816 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

Derivados de alcoholes 1-fenil-2-piridinil-alquílicos como inhibidores de fosfodiesterasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones que comprenden inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Más particularmente, la invención se refiere a formulaciones de compuestos que son derivados de alcoholes 1-fenil-2-piridinil-alquílicos, métodos de preparación de tales compuestos, composiciones que los contienen y el uso terapéutico de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 La obstrucción de las vías respiratorias caracteriza a una serie de enfermedades respiratorias graves incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los acontecimientos que conducen a la obstrucción de las vías respiratorias incluyen edema de las paredes de las vías respiratorias, aumento en la producción de moco e inflamación.

15 Los fármacos para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma y EPOC se administran actualmente mediante inhalación. Una de las ventajas de la vía inhalatoria sobre la sistémica es la posibilidad de administrar el fármaco directamente en el sitio donde realiza su acción, evitando cualquier efecto secundario sistémico, dando como resultado una respuesta clínica más rápida y una mayor relación terapéutica.

20 Los corticosteroides inhalados son la terapia de mantenimiento actual de elección para el asma y junto con broncodilatadores agonistas beta₂ para el alivio de los síntomas agudos, que forman la base del tratamiento actual para la enfermedad. El manejo actual de la EPOC es en gran parte sintomático por medio de terapia broncodilatadora con anticolinérgicos inhalados y agonistas de los receptores adrenérgicos beta₂ inhalados. Sin embargo, los corticosteroides no reducen la respuesta inflamatoria en la EPOC como lo hacen en el asma.

25 Otra clase de agentes terapéuticos que ha sido ampliamente investigado en vista de sus efectos antiinflamatorios para el tratamiento de las enfermedades respiratorias inflamatorias tales como el asma y la EPOC está representada por los inhibidores de las enzimas fosfodiesterasas (PDE), en particular de la fosfodiesterasa tipo 4 (en lo sucesivo, PDE4).

30 Diversos compuestos que actúan como inhibidores de PDE4 han sido divulgados en el estado del arte. Sin embargo, la utilidad de varios inhibidores de PDE4 de primera generación, tales como rolipram y piclamilast ha sido limitada debido a sus efectos secundarios indeseables. Dichos efectos incluyen náuseas y emesis debida a su acción sobre PDE4 en el sistema nervioso central y la secreción de ácido gástrico debido a la acción sobre PDE4 en células parietales en el intestino.

La causa de dichos efectos secundarios ha sido ampliamente investigada.

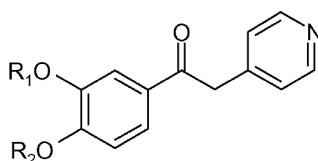
35 Se ha encontrado que PDE4 existe en dos formas distintas que representan diferentes conformaciones, que fueron designadas como el sitio de unión de rolipram de alta afinidad o HPDE4, especialmente presente en el sistema nervioso central y en células parietales, y el sitio de unión de rolipram de baja afinidad o LPDE4 (Jacobitz, S y colaboradores, Mol. Pharmacol, 1996, 50, 891-899), que se encuentra en las células inmunes e inflamatorias. Aunque ambas formas parecen exhibir actividad catalítica, se diferencian con respecto a su sensibilidad a los inhibidores. En particular, los compuestos con mayor afinidad por LPDE4 parecen menos propensos a inducir efectos secundarios tales como náuseas, emesis y aumento de la secreción gástrica.

40 El esfuerzo focalizado en LPDE4 se ha traducido en una ligera mejora en la selectividad por los inhibidores de PDE4 de segunda generación tales como cilomilast y roflumilast. Sin embargo, incluso estos compuestos no cuentan con una buena selectividad hacia LPDE4.

Otras clases de compuestos que actúan como inhibidores de PDE4 han sido divulgados en el estado del arte.

Por ejemplo, el documento EP 1634606 divulga, entre otros, derivados de cetona como derivados de benzofurano o 1,3-benzodioxol.

45 El documento WO 9402465 divulga, entre otros, derivados de cetona de fórmula general



en la que R₁ es alquilo inferior y R₂ pueden ser alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,

ciclotioalquilo o ciclotioalqueno.

El documento WO 9535281 a nombre de Celltech Therapeutics se refiere a derivados de fenilo trisustituídos.

Ninguna de estas solicitudes dice algo acerca de los problemas de los efectos secundarios asociados con la inhibición de HPDE4 y no reportan datos con respecto a la afinidad hacia HPDE4 y LPDE4.

- 5 Por lo tanto, aunque se han divulgado hasta ahora varios inhibidores de PDE4, subsiste la necesidad por compuestos más eficaces y mejor tolerados.

En particular, sería muy ventajoso proporcionar compuestos más selectivos, por ejemplo, dotados de una mayor afinidad hacia la LPDE4 con respecto a la afinidad por HPDE4, con el fin de atenuar o evitar los efectos secundarios asociados con su inhibición.

- 10 La presente invención soluciona estos problemas al proporcionar inhibidores de PDE4 que tienen una selectividad mejorada hacia LPDE4.

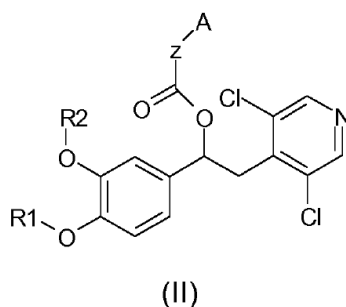
En realidad, se ha encontrado ahora que el suministro de un inhibidor de PDE4 con una fracción adicional que interactúa con el sitio activo de la PDE4, existe una mejora en la selectividad de los inhibidores hacia LPDE4.

- 15 Los inhibidores de PDE4 de la presente invención actúan eficazmente sobre la administración por inhalación y podrían ser caracterizados por una buena persistencia en el pulmón y una corta duración sistémica.

Resumen de la invención

La invención está dirigida a formulaciones inhalables que comprenden compuestos que actúan como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4), a métodos para preparar dichos compuestos, a composiciones que los contienen y al uso terapéutico de los mismos.

- 20 En particular, la invención está dirigida a formulaciones que comprenden derivados de alcoholes 1-fenil-2-piridinil-alquílicos de fórmula general (II)



donde:

Z se selecciona del grupo que consiste en

- 25 $(CH_2)_m$ en donde $m = 0, 1$ o 2 ;

CR_4R_5 en donde

R_4 se selecciona independientemente de H o un alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o por un cicloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) y

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

- 30 - alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) lineal o ramificado, preferiblemente metilo, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

- fenilo;

- bencilo;

- NH_2 ; y

- 35 - $HNCOOR'$, en donde R' es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente t-butilo.

R₁ y R₂ son diferentes o iguales y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

- H;
 - alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono) o cicloalqueno (de 5 a 7 átomos de carbono);
 - cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
 - cicloalqueno (de 5 a 7 átomos de carbono);
 - alqueno (de 2 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado; y
 - alquino (de 2 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado.
- 10 R₃ es uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, CN, NO₂, CF₃ y átomos de halógeno.
- A es un fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos, R_x o A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_x, en donde A es un anillo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en pirrol, pirazol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina y pirano, en el que el sustituyente opcional R_x en el sistema de anillo A puede ser uno o más, puede ser igual o diferente, y se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
 - alqueno (de 2 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
 - alquino (de 2 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
 - cicloalqueno (de 5 a 7 átomos de carbono);
 - fenilo;
 - heterocicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
 - OR₇ en donde R₇ se selecciona del grupo que consiste en
 - H;
 - alquilo (de 1 a 10 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
 - cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
 - alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) - heterocicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
 - CO-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) en donde el alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - COO-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) en donde el alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - fenilo;
 - bencilo;
 - alquilo (de 1 a 10 átomos de carbono)-NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, preferiblemente NR₈R₉ está unido a alquilo (de 1 a 10 átomos de carbono) formando por ejemplo, anillos de piperidina, oxazina, imidazol saturados, parcialmente saturados o insaturados, en donde estos anillos están opcionalmente sustituidos por alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono); y
 - átomos de halógeno;
 - CN;

ES 2 655 816 T3

- NO₂;
 - NR₁₀R₁₁ donde R₁₀ y R₁₁ son diferentes o iguales y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
 - H;
 - 5 - alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o fenilo o cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
 - COC₆H₅;
 - CO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) en donde el alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - 10 - COO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) en donde el alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - CONH-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-R₁₂, en donde R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en
 - H;
 - alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - OR₄R₅; y
 - 15 - CONH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-N-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) en donde el N-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
- o forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo saturado o parcialmente saturado, preferiblemente un
- anillo de piperidilo;
- 20 - alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-NR₁₀R₁₁;
 - COR₁₂, en donde R₁₂ es fenilo o alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - oxo;
 - 25 - HNSO₂R₁₃ en donde R₁₃ es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; o un fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno o con un grupo alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - SO₂R₁₄ en donde R₁₄ es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH o NR₁₀R₁₁ en donde R₁₀ y R₁₁ son como se definen anteriormente;
 - 30 - SOR₁₅, en donde R₁₅ es fenilo o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - SR₁₆ en donde R₁₆ es H, fenilo o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - COOR₁₇, en donde R₁₇ es H, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, fenilo o bencilo; y
 - 35 - (CH₂)_qOR₁₈, en donde q = 1, 2, 3 o 4 y R₁₈ es H o cicloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

y sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos en el anillo de piridina de los mismos.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula general (II) solos o en combinación con o en mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

- 40 En particular, los compuestos de fórmula general (II) solos o combinados con otros ingredientes activos se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias caracterizada por la obstrucción de las vías respiratorias tal como el asma y la EPOC.

Definiciones

El término "átomos de halógeno" como se usa en este documento incluye flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente cloro.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo (de 1 a x átomos de carbono) lineal o ramificado" en donde x es un número entero mayor que 1, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal y ramificada en donde el número de átomos de carbono constituyentes está en el intervalo de 1 a x. Los grupos alquilo particulares son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

- 5 Opcionalmente, en dichos grupos uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por átomos de halógeno, preferiblemente cloro o flúor.

Las expresiones derivadas "alquenilo (de 2 a 6 átomos de carbono)" y "alquinilo (de 2 a 6 átomos de carbono)", deben interpretarse de una forma análoga.

- 10 Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo (de 3 a x átomos de carbono)", donde x es un número entero mayor de 3, se refiere a grupos hidrocarbonados no aromáticos cíclicos que tienen de 3 a x átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Opcionalmente, en dichos grupos uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por átomos de halógeno, preferiblemente cloro o flúor.

- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterocicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono)", se refiere a grupos hidrocarbonados no aromáticos cíclicos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo N, S u O), opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

La expresión derivada "cicloalcoxilo (de 1 a x átomos de carbono)" debe interpretarse de una forma análoga.

La expresión derivada "cicloalquenilo (de 5 a x átomos de carbono)", donde x es un número entero mayor que 5, debe interpretarse en una forma análoga.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sistema de anillos" se refiere a sistemas de anillos mono o bicíclicos que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o insaturados, tal como arilo, cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) o heteroarilo, que tiene 5 a 10 átomos en el anillo en el cual al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, S o O).

- 25 Ejemplos de sistemas monocíclicos adecuados incluyen fenilo, piridilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, dioxano, imidazol y imidazolidina.

Los ejemplos de sistemas bicíclicos adecuados incluyen naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indenilo, fluoreno, bencimidazol, bencimidazolidina, xantina y los derivados de los mismos parcial o completamente hidrogenados.

Descripción detallada de la invención

- 30 La invención está dirigida a formulaciones de una clase de compuestos que actúan como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4).

Dicha clase de compuestos inhibe la conversión de nucleótidos cíclicos, en particular la adenosina monofosfato cíclica (cAMP), en sus formas inactivas 5'-mononucleótido.

- 35 En las vías respiratorias, las respuestas fisiológicas a niveles intracelulares elevados de nucleótidos cíclicos, en particular de cAMP, conducen a la supresión de la actividad de las células inmunes y proinflamatorias tales como mastocitos, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y neutrófilos, que resulta en una disminución de la liberación de mediadores inflamatorios que incluyen citoquinas tales como IL-1, IL-3 y el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α).

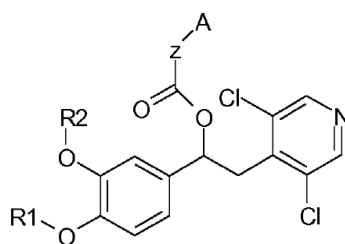
También conducen a la relajación del músculo liso de las vías respiratorias y una disminución del edema.

- 40 El sitio catalítico de PDE4 ha sido previamente identificado: comprende principalmente una región hidrófoba en la que están presentes dos subcavidades, por ejemplo, S₀ y S₁, y una región hidrófila que contiene los iones metálicos Zn²⁺ y Mg²⁺, que a su vez comprende la subcavidad S₂ que se difunde en torno a los iones metálicos y una subcavidad S₃ que se bifurca aproximadamente 90° desde el medio de la cavidad hidrófoba.

- 45 La mayoría de los compuestos del estado del arte están provistos de una fracción capaz de interactuar con las subcavidades S₀ y S₁ de la región hidrófoba tal como un grupo catecol sustituido y con otra fracción capaz de interactuar indirectamente con los iones metálicos de la subcavidad S₂, por ejemplo, un heterociclo tal como piridina o pirrolidona.

- 50 La presente invención está dirigida a formulaciones de compuestos que se diseñaron de modo que pudieran mantener las interacciones con las subcavidades S₀ y S₁ por medio de la fracción catecol sustituida y la interacción con la región de iones metálicos por medio del anillo de piridina al igual que otros inhibidores conocidos de PDE4 pero que difieren por la presencia de un grupo adicional capaz de establecer una interacción adicional con la subcavidad S₃.

En particular, la presente invención se refiere a formulaciones de derivados de alcoholes 1-fenil-2-piridinil-alquílicos de fórmula general (II)



(II)

5 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

10 Será evidente para aquellas personas de experiencia normal en la técnica que los compuestos de fórmula general (II) pueden contener centros asimétricos. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención tienen al menos un centro asimétrico, en consecuencia pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

15 Se constató que los compuestos de fórmula general (II) muestran una actividad inhibitoria *in vitro* hacia la enzima PDE4 en el rango de nM y que resultó poseer una buena actividad en los pulmones tras la administración intratraqueal en un modelo animal de EPOC.

También exhibieron en algunos casos niveles pulmonares sostenidos en los pulmones, mientras que no se encontraron niveles plasmáticos detectables, que es un índice de una acción sistémica corta.

20 Una posible explicación para la selectividad inesperadamente alta de estos compuestos para LPDE4 en comparación con HPDE4 es que todos ellos cuentan con una fracción que podría caber en la subcavidad S₃ del sitio catalítico de la enzima PDE4 a través del sustituyente A.

Como se puede apreciar a partir de los resultados reportados en el Ejemplo 13, se encontró de hecho un compuesto representativo de la invención que era 1.319 veces más selectivo hacia LPDE4 frente a HPDE4.

Ventajosamente, cuando R₁ o R₂ es H, el otro sustituyente en el grupo catecol es diferente de H.

25 Preferiblemente, R₁ y R₂ son ambos diferentes de H.

Un primer grupo de compuestos más preferidos de fórmula general (II) es aquel en el que:

R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente;

Z es (CH₂)_m en donde m es 0; y

A es como se definió anteriormente.

30 Un segundo grupo de compuestos más preferidos es aquel en el que:

R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente;

Z es CHR₅ en donde R₅ es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) lineal o ramificado, preferiblemente metilo; y

A es como se definió anteriormente.

Un tercer grupo de compuestos más preferidos es aquel en el que:

35 R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente;

Z es CR₄R₅ en donde R₄ y R₅ son ambos alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) lineal o ramificado; y

A es como se definió anteriormente.

En una forma de realización preferida A está sustituido y R_x se selecciona del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, alqueniilo (de 2 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, alquinilo (de 2 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado u OR₇ en donde R₇ es como se definió anteriormente.

5 En otra forma de realización preferida A está sustituido y R_x es un grupo capaz de mejorar la solubilidad en agua de toda la molécula tal como NR₁₀R₁₁ o HNSO₂R₁₃ en donde R₁₀, R₁₁ y R₁₃ son como se definieron anteriormente.

En una realización particular de la invención, cuando A es un anillo de heteroarilo, el anillo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en pirrol, pirazol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, y pirano, y más preferiblemente piridina.

10 De acuerdo con una realización preferida, la presente invención proporciona formulaciones de los compuestos reportados a continuación:

Compuesto	Nombre químico
1	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)etil éster del ácido 2-(4-Isobutil-fenil)-propiónico
2	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)etil éster del ácido fenil-acético
3	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)etil éster del ácido 1-fenil-ciclopropanocarboxílico
4	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil éster del ácido 3,4-dimetoxi-benzoico
5	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido (S)-terc-butoxi-carbonilamino-fenil-acético
6	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido (R)-terc-butoxi-carbonilamino-fenil-acético
7	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro- piridin-4-il)etil éster del ácido (S)-amino-fenil-acético
8	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro- piridin-4-il)etil éster del ácido (R)-amino-fenil-acético
9	1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin- 4-il)etil éster del ácido 2-(4-isobutil-fenil)-propiónico
11	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-benzoico
12	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(4-isobutil-fenil)-propiónico
13	2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)etil éster del ácido 2-(4-isobutil-fenil)-propiónico
14	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclo-propilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
15	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(4-isobutil-fenil)-propiónico
16	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)etil éster del ácido 2-(4-amino-fenil)-propiónico
17	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi- fenil)etil éster del ácido 2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-propiónico
25	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico
26	1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
27	2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi- fenil)etil éster del ácido 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico

ES 2 655 816 T3

Compuesto	Nombre químico
28	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido isonicotínico
29	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido nicotínico
30	1-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-benzoico
31	1-(2-{4-[1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etoxicarbonil]-fenoxi}-etil)-1-metil-piperidinio
32	ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoico
33	2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)etil éster del ácido 4-difluorometoxi-3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico
34	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico
35	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(3,4,5-triacetoxi-6-acetoximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-benzoico
36	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico
37	2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi- fenil)etil éster del ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico
38	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi- fenil)etil éster del ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico
39	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico
40	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi- piridin-4-il)etil éster del ácido 4-amino-benzoico
41	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(4-amino -fenil)-propiónico
42	1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-amino-benzoico
43	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro- 1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-dimetilamino-benzoico
44	mono-[1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi- piridin-4-il)etil] éster del ácido tereftálico
45	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-dimetilamino-4-metoxi-benzoico
46	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1- oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-imidazol-1-il-benzoico
47	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxipiridin-4-il)etil éster del ácido 4-dimetilaminometil-benzoico
48	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxipiridin-4-il)etil éster del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico
49	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxipiridin-4-il)etil éster del ácido 4-metano-sulfonilamino-benzoico
50	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-(ciclopropil-metil-metil-amino)-4-metoxi-benzoico

ES 2 655 816 T3

Compuesto	Nombre químico
51	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-carboxílico
52	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1,2-dimetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
53	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido quinolin-3-carboxílico
54	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido (1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-purin-7-il)-acético
55	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi- piridin-4-il)etil éster del ácido hexadecanoico
56 57	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4- il)etil éster del ácido pentanoico
58	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
59	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etil éster del ácido 4-(3-ciclopropilmetil-ureido)-benzoico
60	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido quinolin-8-carboxílico
61	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-dimetilamino-benzoico
62	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etil éster del ácido 4-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-benzoico
63	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
64	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxipiridin-4-il)etil éster del ácido 2-(2-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico
65	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
66	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
67	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(6-dimetilamino-naftalen-2-il)-propiónico
68	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(6-dimetilamino-naftalen-2-il)-propiónico
69	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico
70	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidrociclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoico
71	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidrociclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoico
72	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido acético
73	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4- il)etil éster del ácido fenil-acético
74	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido butírico

ES 2 655 816 T3

Compuesto	Nombre químico
75	1-(3-ciclopropilmetoxidifluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-fenil-butírico
76	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-[3-(2-dimetilamino-etil)-ureido]-benzoico
77	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 6-dimetilamino-naftaleno-2-carboxílico
78	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido acetoxi-fenil-acético
79	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-4-metoxi-fenil)-ciclopropano-carboxílico
80	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-[3-(ciclopropil-metil-metil-amino)-4-metoxi-fenil]-ciclopropano-carboxílico
81	1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido oxi-benzoico
82	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico
83	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
84	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
85	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 3,4,5-trietoxi-benzoico
86	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-fluoro-3-metoxi-benzoico
87	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-metoxi-naftaleno-2-carboxílico
88	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 3,4,5-trifluoro-benzoico
89	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(2-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico
90	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-oxo-tiazolidin-4-carboxílico
91	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico
92	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-ciclopropilmetil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
93	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-(3',4'-dicloro-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropano-carboxílico
94	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico
95	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 6-dimetilamino-naftaleno-2-carboxílico
96	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-ciclopropilmetil-1 H-indol-5-carboxílico
97	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

Compuesto	Nombre químico
98	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-benciloxi-propiónico
99	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido (3,4-dimetoxi-fenilsulfanil)-acético
100	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-metano-sulfonilamino-benzoico
101	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-[9-(4-etil-fenoxi)-noniloxi]-benzoico

Ventajosamente, los compuestos de fórmula general (II) se caracterizan por una selectividad hacia LPDE4 mayor que hacia PDE4 como se obtiene mediante la determinación de su IC₅₀.

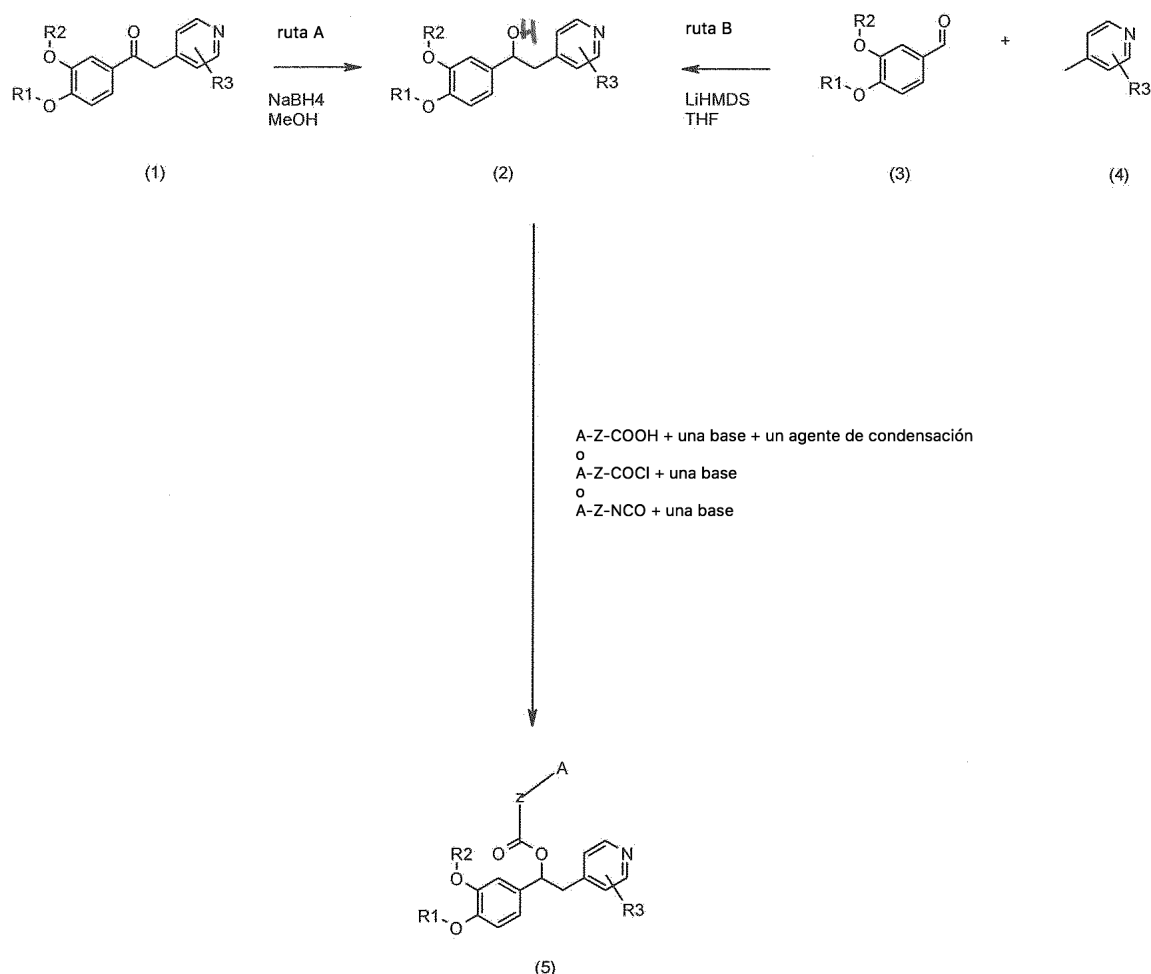
5 En el caso de LPDE4, la IC₅₀ es la concentración molar del compuesto de prueba que produce una inhibición del 50% de la desaparición de cAMP, evaluada como se describe en Cortijo J y colaboradores, Br J Pharmacol 1993, 108: 562-568, mientras que en el caso de HPDE4, la IC₅₀ es la concentración molar del compuesto de prueba que produce una inhibición del 50% de la unión de [³H] rolipram, evaluada como se describe en Duplantier AJ y colaboradores, J Med Chem 1996; 39: 120-125.

10 Preferiblemente, la relación IC₅₀ de HPDE4/LPDE4 para los compuestos de fórmula general (II) es mayor que 5, preferiblemente mayor que 10, más preferiblemente mayor que 20 e incluso más preferiblemente mayor que 100.

Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar de forma convencional de acuerdo con métodos descritos en el arte. Algunos de los procesos que se pueden utilizar se describen a continuación y se reportan en el Esquema y no deben ser interpretados como limitantes del alcance de los métodos de síntesis disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

15

ESQUEMA



En las fórmulas (1), (2), (4) y (5) del Esquema R3 es 3,5-dicloro

5 Por ejemplo, los compuestos de general fórmula (5) se pueden preparar de acuerdo con un proceso que incluye las etapas siguientes:

Primera etapa - La reducción de un derivado de etanona de fórmula general (1), para producir un derivado de alcohol de fórmula general (2) (ruta A).

La reacción puede llevarse a cabo mediante el uso de hidruro de boro y sodio (NaBH_4) en un disolvente tal como metanol a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno.

10 Segunda etapa - Adición de un ácido adecuado de fórmula AZCOOH a una solución del derivado de alcohol de fórmula general (2) para producir un compuesto de fórmula general (5).

15 La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte adecuada tal como diisopropilamida de litio (LDA), NaH , dimetilaminopiridina (DMAP) y en presencia de un agente de condensación tal como 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC) y N-hidroxibenzotriazol (HOBT) en un disolvente tal como diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno. Otros disolventes pueden ser utilizados, tales como dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), cloroformo, dioxano y cualquier otro disolvente aprótico conocido por aquellas personas de experiencia normal en la técnica. En una realización particular, la reacción también puede llevarse a cabo en ausencia de disolventes.

20 En caso de que el ácido carboxílico A-Z-COOH tenga grupos reactivos tales como grupos hidroxilo, carboxilo, tio o amino, pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores tales como t-butoxicarbonilo, bencilo, benciloxicarbonilo, metilo, trimetilsililo y similares y, en una cierta etapa de la síntesis, desprotegidos para obtener de nuevo el grupo reactivo libre; el grupo desprotegido puede reaccionar luego con reactivos adecuados tales como agentes de alquilación, acilación, sulfonilación o similares.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry" 3ª edición, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) y "Protecting Groups", P. J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).

5 Los compuestos de fórmula general (5) se pueden preparar también mediante la adición de un cloruro de acilo adecuado de fórmula general A-Z-COCl o un isocianato adecuado de fórmula general A-Z-NCO a una solución del derivado de alcohol de fórmula general (2), con una base adecuada en una cantidad estequiométrica o catalítica, de acuerdo con procedimientos bien conocidos por una persona ordinariamente capacitada en la materia.

10 El derivado de alcohol de fórmula general (2), alternativamente se puede preparar por reacción de un derivado de benzaldehído de fórmula (3) con un derivado de metilpiridina de fórmula (4) (ruta B) utilizando litio-bis-(trimetilsilil)-amida (LiHMDS) o bases fuertes similares, y un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) u otros disolventes apróticos.

Los compuestos intermedios de fórmula general (3) y (4) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos disponibles en la literatura y son bien conocidos por la persona ordinariamente capacitada en la materia.

15 Los N-óxidos en el anillo de 2-piridinilo de los compuestos de fórmula general (5) se pueden preparar de acuerdo con métodos disponibles en la literatura y son bien conocidos por la persona ordinariamente capacitada en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse disolviendo el compuesto de fórmula general (5) en CH₂Cl₂ o CHCl₃, a continuación se añade un agente oxidante tal como ácido m-cloro perbenzoico (mCPBA) a la solución resultante. Otros agentes oxidantes que pueden ser utilizados son el peróxido de hidrógeno, el ácido perbenzoico y el ácido peracético.

20 Para aquellos compuestos en los que A es un anillo sustituido por un grupo funcional sensible a la oxidación, se preparan alternativamente los correspondientes N-óxidos mediante la realización de la etapa de oxidación antes de la segunda etapa de la ruta A.

25 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula general (II) en mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., EE.UU.

Para el tratamiento de las enfermedades del tracto respiratorio, los compuestos de la fórmula general (II) se administran por inhalación.

30 Las preparaciones para inhalación incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen gas propelente o formulaciones inhalables sin propelentes.

Para la administración como un polvo seco, se pueden utilizar inhaladores de una o de múltiples dosis conocidos en el estado del arte. En ese caso, el polvo puede ser colocado en cápsulas de gelatina, plásticas u otros tipos de cápsulas, cartuchos o empaques tipo blíster o en un depósito.

35 Se puede añadir un diluyente o portador, por lo general no tóxico y químicamente inerte a los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable a los compuestos en polvo de la invención.

40 Los aerosoles de inhalación que contienen gas propelente tal como hidrofluoroalcanos pueden contener los compuestos de fórmula general (II) ya sea en solución o en forma dispersa. Las formulaciones suministradas mediante propelente pueden contener también otros ingredientes tales como codisolventes, estabilizadores y opcionalmente otros excipientes.

Las formulaciones inhalables sin gas propelente que comprenden los compuestos de fórmula general (II) pueden ser en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden ser suministrados por nebulizadores de chorro o ultrasónicos conocidos en el estado del arte o por nebulizadores Soft Mist^{MR} que generan una nebulización suave y duradera, tales como Respimat®.

45 Los compuestos de fórmula general (II) se pueden administrar como el único agente activo o en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos incluyendo aquellos utilizados actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, agonistas beta₂, corticosteroides y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos.

50 Las dosificaciones de los compuestos de fórmula general (II) dependen de una variedad de factores que incluyen la enfermedad particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, el perfil toxicológico y el perfil farmacocinético del compuesto.

Ventajosamente, los compuestos de fórmula general (II) se pueden administrar por ejemplo, en una dosificación comprendida entre 0,001 y 1.000 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 500 mg/día.

Cuando se administran por vía de inhalación, la dosificación de los compuestos de fórmula general (II) está convenientemente comprendida entre 0,01 y 20 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg/día.

5 Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (II) solos o combinados con otros ingredientes activos se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad respiratoria obstructiva tal como asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10 Sin embargo, los compuestos de fórmula general (II) se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en la que se requiera la inhibición de PDE4. Dicha enfermedad incluye: estados de enfermedad alérgicos tales como dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, fibrosis quística, restenosis arterial, arteriosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, neumoconiosis, eccema de contacto tóxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, liquen simple, quemaduras solares, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoideo, lupus eritematoso sistémico, piodermis foliculares y de área amplia, acné endógeno y exógeno, acné rosácea, enfermedad de Beghet, nefritis púrpura anafilactoide, enfermedad inflamatoria intestinal, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunes y similares.

15 También se incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos, tales como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis lateral amiotrófica (ELA), atrofia de múltiples sistemas (AMS), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, depresión, ataque fulminante y lesión de la médula espinal.

20 La presente invención se describirá ahora adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de 3,5-dicloro-4-metilpiridina (compuesto intermedio (4) del esquema)

25 Se disolvió diisopropilamina (70 mL, 500 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF) (500 mL), se enfrió la solución a -10°C y se añadió gota a gota butil litio (2,5 N en hexano, 210 mL, 525 mmol) con agitación. Después de 30 minutos, se enfrió la solución a -20°C y se añadió gota a gota 3,5-dicloropiridina (66,6 g, 450 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL). Se agitó la solución a -10°C durante 30 minutos, se enfrió a -70°C y se le añadió gota a gota yodometano (50 mL, 1,6 mol) en tetrahidrofurano (100 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, se detuvo la reacción con agua (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 mL); se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio (5 g) y se evaporó a sequedad. Se cristalizó dos veces el producto bruto a partir de etanol acuoso que de hexano para producir 3,5-dicloro-4-metilpiridina (49,9 g, 306 mmol, 68% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

MS/ESI⁺ 162-164-166 m/z [MH]⁺.

35 Ejemplo 2

Preparación de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto intermedio (1) del esquema)

40 Se enfrió una solución de 3,5-dicloro-4-metil-piridina (2,06 g, 12,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) se enfrió hasta a -78°C y luego se añadió gota a gota con agitación una solución 1,8 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (7,4 mL, 13,3 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agitó la solución resultante durante 30 min, luego se añadió gota a gota, una solución de cloruro de 3,4-dimetoxi-benzoilo (2,55 g, 12,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Después de agitar durante 15 min, se añadió hielo (20 g), seguido por otros 500 mL de agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 50 mL), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo desde 10/90 hasta 30/70 v:v).

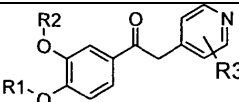
45 Se obtuvieron 2,1 gramos (6,4 mmol, 52% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

MS/ESI⁺ 326-328-330 m/z [MH]⁺; RMN ¹H (CDCl₃ calibrado en 7,26 ppm) 3,91 y 3,95 (2s, 6H), 4,62 (s, 2H), 6,91-6,95 (d, 1H), 7,53-7,54 (d, 1 H), 7,67-7,75 (dd, 1 H), 8,49 (s, 2H).

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios utilizando dicha ruta con disolventes adecuados:

50

Tabla 1

				
Compuestos intermedios	R ₁	R ₂	R ₃	Datos analíticos
1	Me	ciclopentilo	3,5 dicloro	MS/ESI ⁺ 326-328-330 [MH] ⁺
1a	Me	ciclopropilmetilo	3,5 dicloro	MS/ESI ⁺ 366-368-370 [MH] ⁺
1b	difluorometilo	ciclopropilmetilo	3,5 dicloro	MS/ESI ⁺ 402-404-406 [MH] ⁺
1c	difluorometilo	difluorometilo	3,5 dicloro	MS/ESI ⁺ 398-400-402 [MH] ⁺
1d	difluorometilo	Me	3,5 dicloro	MS/ESI ⁺ 362-366-368 [MH] ⁺
1e	difluorometilo	ciclopentilo	3,5 dicloro	MS/ESI ⁺ 416-418-420 [MH] ⁺

Ejemplo 3

Preparación de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etanol (compuesto intermedio (2) del esquema)

5 Ruta A

Se añadió borohidruro de sodio NaBH₄ (45,2 mg, 2,5 eq.) a una suspensión de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etanonona (150 mg, 1 eq.) en CH₃OH (5 mL), a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, a continuación, se detuvo la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice en un gradiente de elución desde éter de petróleo/EtOAc 9/1 v/v hasta éter de petróleo/EtOAc 7/3 v/v, para obtener 75 mg del compuesto del título (50% de rendimiento).

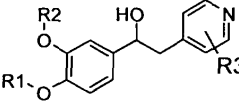
10

MS/ESI⁺ 328-330-332 [MH]⁺

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios utilizando dicha ruta con disolventes adecuados:

15

Tabla 2

				
Compuestos intermedios	R ₁	R ₂	R ₃	Datos analíticos
2	Me	ciclopentilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 328-330-332 [MH] ⁺
2a	Me	ciclopropilmetilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 368-370-372 [MH] ⁺
2b	difluorometilo	ciclopropilmetilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 404-406-408 [MH] ⁺
2c	difluorometilo	difluorometilo	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 400-402-404 [MH] ⁺
2d	difluorometilo	Me	3,5-dicloro	MS/ESI ⁺ 364-368-370 [MH] ⁺

Ejemplo 4

Preparación de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etanol (compuesto intermedio (2) del esquema)

Ruta B

Se disolvió 3,5-dicloro-4-metilpiridina (500 mg, 1 eq.) en THF seco (2 mL) en una atmósfera de nitrógeno a -60°C . Se añadió gota a gota $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1,0 M en THF, 3,38 mL, 1,1 eq.) mediante una jeringa, manteniendo la temperatura por debajo de -55°C . La mezcla se vuelve amarilla y se agita a -60°C durante aproximadamente 30 minutos. A continuación, se añade gota a gota una solución de 3,4-dimetoxibenzaldehído (513 mg, 1 eq.) en THF seco (2 mL) mediante una jeringa, manteniendo la temperatura por debajo de -55°C . Después de la adición se calentó lentamente la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. A continuación, se detuvo la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. Se trituró el crudo con Et_2O , y se filtró para obtener 741 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco (rendimiento 73%). MS/ESI⁺ 328-330-332 [MH]⁺.

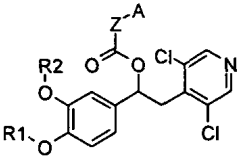
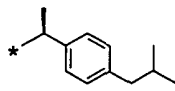
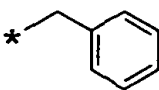
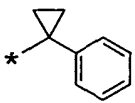
Ejemplo 5

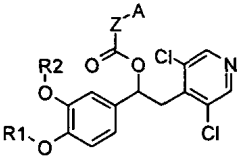
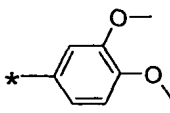
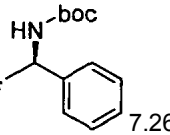
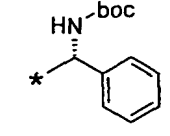
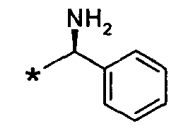
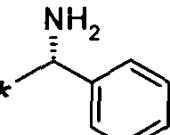
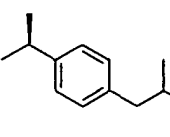
Preparación de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)etil éster del ácido (S)-2-(4-isobutil-fenil)propiónico (compuesto 1)

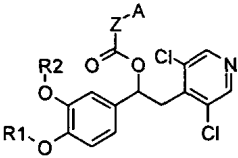
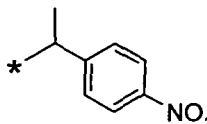
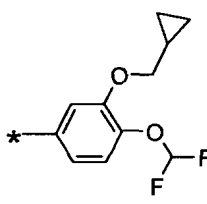
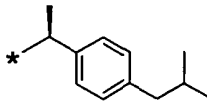
Se añadió (clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida) (EDC.HCl) (345 mg, 3 eq.) a una solución de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etanol (200 mg, 1 eq.), ácido (S)-2-(4-isobutilfenil)-propiónico (148 mg, 1,2 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (37 mg, 0,5 eq.) en CH_2Cl_2 seco (8 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se la trató con una solución saturada de NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto crudo por cromatografía instantánea en gel de sílice en un gradiente de elución (desde éter de petróleo/EtOAc 9/1 v/v hasta éter de petróleo/EtOAc 7/3 v/v) para producir 259 mg del compuesto puro.

Los siguientes compuestos se prepararon usando dicha ruta con reactivos adecuados:

Tabla 3

				
Compuesto	R ₁	R ₂	Z-A	Datos analíticos
1	Me	Me		MS/ESI ⁺ 516-518-520 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm, mezcla de diastereoisómeros) δ: 8.47 y 8.31 (s*, 1H); 7.05 (m*, 4H); 6.96-6.63 (m*, 3H); 6.10 (m*, 1H); 3.89 y 3.86 (s*, 3H); 3.86 y 3.70 (s*, 3H); 3.69-3.49 (m*, 2H); 3.24 (m*, 1H); 2.48 y 2.46 (d*, 2H); 1.88 (m*, 1H); 1.39 (d*, 3H); 0.94 y 0.92 (d*, 3H).
2	Me	Me		MS/ESI ⁺ 446-448-450 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm) δ: 8.42 (s*, 2H); 7.26 (m*, 3H); 7.17 (m*, 2H); 6.89 (dd*, 1 H); 6.82 (d*, 1 H); 6.79 (d*, 1H); 6.14 (dd*, 1H); 3.89 (s*, 3H); 3.80 (s*, 3H); 3.61 (dd*, 1H); 3.58 y 3.55 (ABq, 2H); 3.29 (dd*, 1 H).
3	Me	Me		MS/ESI ⁺ 472-474-476 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm) δ: 8.45 (s*, 2H); 7.34-7.26 (m*, 5H); 6.79 (m*, 2H); 6.68 (m*, 1H); 6.15 (dd*, 1H); 3.89 (s*, 3H); 3.80 (s*, 3H); 3.49 (dd*, 1 H); 3.15 (dd*, 1 H); 1.54 (m*, 1H); 1.43 (m*, 1 H); 1.22 (m*, 1 H); 1.10 (m*, 1 H).

				
Compuesto	R ₁	R ₂	Z-A	Datos analíticos
4	Me	Me		MS/ESI ⁺ 492-494-496 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm) δ : 8.47 (s*, 1H); 7.72 (dd*, 1H); 7.54 (d*, 1H); 7.04 (dd*, 1H); 7.01 (d*, 1H); 6.89 (d*, 1H); 6.88 (d*, 1H); 6.34 (dd*, 1H); 3.95 (s*, 3H); 3.93 (s*, 3H); 3.91 (s*, 3H); 3.89 (s*, 3H); 3.82 (dd*, 1H); 3.41 (dd*, 1H).
5	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 637-639-641 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm) δ : 8.21 (s*, 2H), 7.36-7.22 (m*, 3H), 7.16 (m*, 3H), 7.00 (m*, 2H), 6.65 (dd*, 1H), 6.09 (dd*, 1H), 5.31 (br* s*, 2H), 3.93 (d*, 2H), 3.54 (dd*, 1H), 3.17 (dd*, 1H), 1.40 (s*, 9H), 1.30 (m*, 1H); 0.68 (m*, 2H), 0.42 (m*, 2H).
6	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 637-639-641 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm) δ : 8.21 (s*, 2H), 7.36-7.22 (m*, 3H), 7.16 (m*, 3H), 7.00 (m*, 2H), 6.65 (dd*, 1H), 6.09 (dd*, 1H), 5.31 (br* s*, 2H), 3.93 (d*, 2H), 3.54 (dd*, 1H), 3.17 (dd*, 1H), 1.40 (s*, 9H), 1.30 (m*, 1H); 0.68 (m*, 2H), 0.42 (m*, 2H).
7	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 537-539-541 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm, mezcla de diastereoisómeros) δ: 8.49 y 8.19 (s* 2H); 7.40-7.22 (m*, 3H); 7.17 (m*, 2H); 6.97 (m*, 2H); 6.63 y 6.57 (dd*, 1H); 6.53 (m*, 1H); 6.08 y 6.04 (dd*, 1H); 3.90 (d*, 2H); 3.64-3.44 (m*, 2H); 3.24 y 3.13 (dd*, 1H); 1.22 (m*, 1H); 0.66 (m*, 2H); 0.36 (m*, 2H).
8	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 537-539-541 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm) δ: 8.25 (s*, 2H), 7.35 - 7.22 (m*, 3H), 7.18 (m*, 3H), 6.99 (dd*, 1H), 6.94 (d*, 1H), 6.64 (dd*, 1H), 6.10 (dd*, 1H), 4.52 (s*, 1H), 3.87 (m*, 2H), 3.55 (dd*, 1H), 3.13 (dd*, 1H), 1.74 (br* s*, 2H), 1.30 (m*, 1H), 0.69 (m*, 2H), 0.40 (m*, 2H)
9	Me	ciclopentilo		MS/ESI ⁺ 570-572-574 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm) δ : 8.46 (s*, 2H), 7.04 (m*, 4H), 6.72 (d*, 1H), 6.71 (d*, 1H), 6.67 (dd*, 1H), 6.06 (dd*, 1H), 4.60 (m*, 1H), 3.82 (s*, 3H), 3.65 (q*, 1H), 3.56 (dd*, 1H), 3.26 (dd*, 1H), 2.45 (d*, 2H), 1.95-1.75 (m*, 7H), 1.70-1.54 (m*, 2H), 1.39 (d*, 3H), 0.91 (d*, 6H) y 8.30 (s*, 2H), 7.04 (m*, 4H), 6.89 (dd*, 1H), 6.88 (d*, 1H), 6.82 (d*, 1H), 6.10 (dd*, 1H), 4.75 (m*, 1H), 3.85 (s*, 3H), 3.63 (q*, 1H), 3.56 (dd*, 1H), 3.19 (dd*, 1H), 2.47 (d*, 2H), 1.95-1.75 (m*, 7H), 1.70-1.54 (m*, 2H), 1.38 (d*, 3H), 0.93 (d*, 6H).

				
Compuesto	R ₁	R ₂	Z-A	Datos analíticos
10	Me	Me		MS/ESI ⁺ 505-507-509 [MH] ⁺
11	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 644-646-648 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm): 8.48 (s*, 2H); 7.66 (dd*, 1 H); 7.58 (d*, 1 H); 7.21 (d*, 1H); 7.19 (d*, 1H); 7.08 (dd*, 1 H); 7.04 (dd*, 1 H); 6.72 (dd*, 1H); 6.63 (dd*, 1H); 6.30 (dd*, 1 H); 3.92 (d*, 2H); 3.90 (d*, 2H); 3.73 (dd*, 1H); 3.39 (dd*, 1 H); 1.29 (m*, 2H); 0.68 (m*, 4H); 0.38 (m*, 4H).
12	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 593-595-597 [MH] ⁺

Ejemplo 6

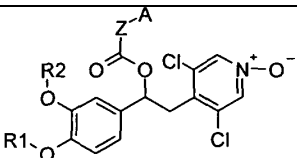
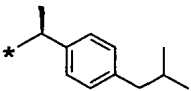
Preparación de 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil éster del ácido (S)-2-(4-isobutil-fenil)propiónico (compuesto 13)

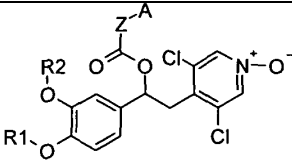
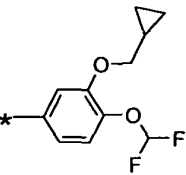
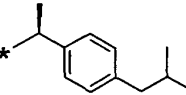
- 5 El compuesto 1 (51,5 mg, 0,1 mmoles) se disuelve en CH₂Cl₂ (1 mL). Se añade ácido m-cloro perbenzoico (mCPBA, 15 mg, 0,12 mmoles) y se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluye luego la mezcla con CH₂Cl₂ (5 mL) y se extrae con NaOH 1 N (5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora. Se purifica el producto crudo por HPLC preparativa para producir 37 mg del compuesto del título.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo la misma ruta utilizando reactivos adecuados:

10

Tabla 4

				
Compuesto	R ₁	R ₂	Z-A	Datos analíticos
13	Me	Me		MS/ESI ⁺ 532-534-536 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm, mezcla de diastereoisómeros), δ: 8.11 y 7.89 (s*, 2 H), 6.97 - 7.10 (m*, 4 H), 6.79 - 6.94 y 6.53 - 6.76 (m*, 3 H), 5.96 y 6.05 (dd*, 1 H), 3.82 y 3.82 (s*, 3 H), 3.67 y 3.82 (s*, 3 H), 3.60 (m*, 1 H), 3.41 y 3.46 (dd*, 1 H), 3.08 y 3.17 (dd*, 1 H), 2.43 y 2.49 (d*, 2 H), 1.74 - 1.93 (m*, 1 H), 1.36 y 1.39 (d*, 3 H), 0.88 y 0.90 (d*, 6 H)

				
Compuesto	R ₁	R ₂	Z-A	Datos analíticos
14	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 660-662-664 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm): 8.25 (s*, 2 H), 7.65 (dd*, 1 H), 7.57 (d*, 1 H), 7.22 (d*, 1 H), 7.21 (d*, 1 H), 7.01 - 7.10 (m*, 2 H), 6.73 (t*, 1 H), 6.63 (t*, 1 H), 6.29 (dd*, 1 H), 3.92 (d*, 2 H), 3.91 (d*, 2 H), 3.73 (dd*, 1 H), 3.36 (dd*, 1 H), 1.18 - 1.43 (m*, 2 H), 0.56 - 0.77 (m*, 4 H), 0.23 - 0.50 (m*, 4 H)
15	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 609-611-613 [MH] ⁺

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a los métodos ya descritos en anteriores Ejemplos, con la selección apropiada de los reactivos y de acuerdo con la síntesis general descrita anteriormente:

Compuesto	Nombre químico
26	1-(3-ciclopentilooxi-4-metoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
27	2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi- fenil)etil éster del ácido 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico
28	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4- il)etil éster del ácido isonicotínico
29	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4- il)etil éster del ácido nicotínico
30	1-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-benzoico
31	1-(2-{4-[1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4- il)-etoxicarbonil]-fenoxi}-etil)-1-metil-piperidinio
32	ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzoico
33	2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)- 1-(3,4-dimetoxi-fenil)etil éster del ácido 4-difluorometoxi-3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico
34	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico
35	1-(3- ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido
36	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzoico
37	2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi- fenil)etil éster del ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico
38	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi- fenil)etil éster del ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico

ES 2 655 816 T3

Compuesto	Nombre químico
39	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico
40	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi- piridin-4-il)etil éster del ácido 4-amino-benzoico
41	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(4-amino-fenil)-propiónico
42	1-(3-ciclopentilooxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4- il)etil éster del ácido 4-amino-benzoico
43	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro- 1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-dimetilamino-benzoico
44	mono-[1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi- piridin-4-il)etil]éster del ácido tereftálico
45	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-dimetilamino-4-metoxi-benzoico
46	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1- oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-imidazol-1-il-benzoico
47	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-dimetilaminometil-benzoico
48	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro -1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico
49	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5- dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-metanosulfonilamino-benzoico
50	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-(ciclopropil-metil-metil-amino)-4-metoxi-benzoico
51	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico
52	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1,2-dimetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
53	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1- oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido quinolin-3-carboxílico
54	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido (1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-purin-7-il)-acético
55	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi- piridin-4-il)etil éster del ácido hexadecanoico
56	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4- il)etil éster del ácido
57	pentanoico
58	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
59	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)- 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(3-ciclopropilmetil-ureido)-benzoico
60	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1- oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido quinolin-8-carboxílico
61	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-dimetilamino-benzoico

ES 2 655 816 T3

Compuesto	Nombre químico
62	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-benzoico
63	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
64	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(2-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico
65	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
66	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
67	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(6-dimetilamino-naftalen-2-il)-propiónico
68	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(6-dimetilamino-naftalen-2-il)-propiónico
69	1-(3-ciclopropilmetoxi-4- difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metanosulfonilamino-benzoico
70	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta-[a]fenantren-17-il)-pentanoico
71	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta-[a]fenantren-17-il)-pentanoico
72	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido acético
73	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4- il)etil éster del ácido fenil-acético
74	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido butírico
75	1-(3-ciclopropilmetoxidifluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4- il)etil éster del ácido 4-fenil-butírico
76	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-[3-(2-dimetilamino-etil)-ureido]-benzoico
77	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 6-dimetilamino-naftaleno-2-carboxílico
78	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro- piridin-4-il)etil éster del ácido acetoxi-fenil-acético
79	1-(3- ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-(3-metanosulfonilamino-4-metoxi-fenil)-ciclopropano-carboxílico
80	1-(3- ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-[3-(ciclopropil-metil-metil-amino)-4-metoxi-fenil]-ciclopropano-carboxílico
81	1-(3-ciclopentilooxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido oxi-benzoico
82	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi- fenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etil éster del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico
83	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,2-difluoro- benzo[1,3]dioxol-5-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
84	2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidro- benzo[1,4]dioxina-6-il)etil éster del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzoico
85	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro- piridin-4-il)etil éster del ácido 3,4,5-trietoxi-benzoico

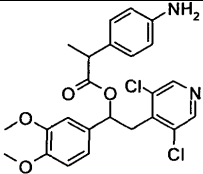
Compuesto	Nombre químico
86	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-fluoro-3-metoxi-benzoico
87	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-metoxi-naftaleno-2-carboxílico
88	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 3,4,5-trifluoro-benzoico
89	1-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-(2-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico
90	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-oxo-tiazolidin-4-carboxílico
91	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)etil éster del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico
92	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-ciclopropilmetil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
93	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-(3',4'-dicloro-2-fluoro-bifenil-4-il)-ciclopropano-carboxílico
94	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico
95	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 6-dimetilamino-naftaleno-2-carboxílico
96	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 1-ciclopropilmetil-1H-indol-5-carboxílico
97	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico
98	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 2-benciloxi-propiónico
99	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido (3,4-dimetoxi-fenilsulfanil)-acético
100	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-metanosulfonilamino-benzoico
101	1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-[9-(4-etil-fenoxi)-noniloxi]-benzoico

Ejemplo 7

Preparación del 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-fenil)etil éster del ácido 2-(4-amino-fenil)propiónico (compuesto 16)

- 5 El compuesto 10 (50 mg, 0,1 mmoles) se disuelve en dimetilformamida (DMF) (3 mL). Se añade cloruro de estaño ($\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 113 mg, 0,5 mmoles) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se diluye luego con agua (15 mL) y se extrae con Et_2O (2 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente. El compuesto crudo se purifica por HPLC preparativa para producir 10 mg del compuesto del título.

Tabla 5

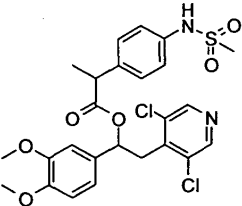
Compuesto	Estructura	Datos analíticos
16		MS/ESI ⁺ 475-477-479 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm, mezcla de diastereoisómeros), δ: 8.31 y 8.47 (s*, 2H); 6.58 y 6.90 (m*, 6H); 6.76 (m*, 1H); 6.05 y 6.11 (dd*, 1H); 3.87 y 3.89 (s*, 3H); 3.72 y 3.87 (s*, 3H); 3.58 (m*, 2H); 3.18 y 3.26 (dd*, 1H); 1.33 y 1.34 (d*, 3H).

Ejemplo 8

- 5 Preparación de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil éster del ácido 2-(4-metanosulfonilamino-fenil) propiónico (compuesto 17)

10 El compuesto 16 (26 mg, 0,05 mmoles) se disuelve en CH₂Cl₂ seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfría a 0°C y se añaden trietilamina (0,009 mL, 0,066 moles) y cloruro de metanosulfonilo (0,0052 mL, 0,06 mmol). A continuación se deja reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se diluye luego la mezcla de reacción con agua (15 mL) y se extrae con AcOEt (2 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. El compuesto crudo se purifica por HPLC preparativa para producir 10 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros.

Tabla 6

Compuesto	Estructura	Datos analíticos
17		MS/ESI ⁺ 553-555-557 [MH] ⁺ ; RMN ¹ H (CDCl ₃ calibrado en 7.26 ppm, mezcla de diastereoisómeros) ppm 8.28 (s*, 2 H) 7.06-7.12 (m*, 4 H) 6.97 (dd*, 1 H) 6.89 (d*, 1 H) 6.87 (d*, 1 H) 6.43 (br. s., 1 H) 6.12 (dd*, 1 H) 3.90 (s*, 6 H) 3.59 - 3.70 (m*, 2 H) 3.19 (dd*, 1 H) 3.08 (s*, 3 H) 1.36 (d*, 3 H) y RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 8.47 (s*, 2 H), 7.05 - 7.21 (m*, 4 H), 6.74 - 6.79 (m*, 2 H), 6.64 - 6.70 (m*, 1 H), 6.30 - 6.38 (m*, 1 H), 6.03 - 6.18 (m*, 1 H), 3.87 (s*, 3 H), 3.77 (s*, 3 H), 3.51 - 3.64 (m*, 2 H), 3.27 (dd*, 1 H), 3.02 (s*, 3 H), 1.34-1.41 (d*, 3 H)

Ejemplo 9

- 15 Preparación de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-etanol (compuesto 18; no es parte de la invención)

El compuesto intermedio 2b (100 mg, 0,25 mmoles) se disuelve en CHCl₃ (3 mL).

Se añade ácido m-cloro perbenzoico (mCPBA, 80 mg, 0,46 mmoles) y la solución resultante se mantiene a 0°C durante la noche.

- 20 La mezcla se diluye luego con CHCl₃ (5 mL) y se lava con NaOH 1 N (5 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente.

El producto crudo se purifica por cristalización con etanol. El sólido blanco se filtra y se lava con éter de petróleo, para producir 70 mg del compuesto del título.

- 25 Los siguientes compuestos, que no forman parte de la invención, se prepararon siguiendo la misma ruta utilizando reactivos adecuados:

Tabla 7

Compuesto	R ₁	R ₂	Datos analíticos
18	difluorometilo	ciclopropilmetilo	MS/ESI ⁺ 420-422-424 [MH] ⁺
19	Me	ciclopropilmetilo	MS/ESI ⁺ 384-386-388 [MH] ⁺
20	Me	ciclopentilo	MS/ESI ⁺ 398-400-402 [MH] ⁺
21	difluorometilo	difluorometilo	MS/ESI ⁺ 416-418-420 [MH] ⁺
22	difluorometilo	Me	MS/ESI ⁺ 380-382-384 [MH] ⁺
23	difluorometilo	ciclopentilo	MS/ESI ⁺ 434-436-438 [MH] ⁺
24	Me	Me	MS/ESI ⁺ 344-346-348 [MH] ⁺

Ejemplo 10

- 5 Preparación del clorhidrato de 1-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)etil éster del ácido 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)benzoico (compuesto 25)

Se añade (clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida) (EDC.HCl) (55 mg, eq.) a una solución del compuesto 18 (60 mg, 0,14 mmol), ácido 4-(2-piperidin-1-il-etoxi)benzoico (81 mg, 0,28 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (37 mg, 0,5 eq.) en DMF seca (4 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, luego se trata con una solución saturada de NH₄Cl (20 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. El compuesto crudo se purifica por HPLC preparativa. El residuo oleoso se disuelve en acetato de etilo (2 mL) y se añade con un ligero exceso de una solución 1 M de HCl seco en acetato de etilo. Después de la evaporación del disolvente, se cristaliza el residuo a partir de metanol/éter dietílico para producir 14 mg de la sal clorhidrato.

15

Tabla 8

Compuesto	R ₁	R ₂	Z-A	Datos analíticos
25	CHF ₂	ciclopropilmetilo		MS/ESI ⁺ 651-653-655 [MH] ⁺ RMN ¹ H (CD ₃ OD calibrado en 3.31 ppm) ppm 0.33-0.40 (m, 2H), 0.57-0.64 (m, 2H), 1.17-1.28 (m, 1 H), 1.80-2.01 (m, 6H), 3.03-3.14 (m, 2H), 3.42-3.82 (m, 6H), 3.91-3.94 (d, 2H), 4.44-4.49 (t, 2H), 6.31-6.37 (m, 1 H), 6.37-7.13 (t, 1 H, CHF ₂), 7.08-7.17 (m, 5H), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.42 (s, 2H).
Leyenda:				
* RMN				

s = singlete

d = doblete

t = triplete

q = cuadruplete

dd = doblete de dobletes

m = multiplete

br = ancho

ESI = electroaspersión

Actividad farmacológica de los compuestos de la invención

Ejemplo 11

Determinación in vitro de la actividad inhibidora de PDE4 en el ensayo libre de células

5 La línea celular de monocitos humanos U937 fue utilizada como fuente de la enzima PDE4. Las células se cultivaron, se recogieron y se preparó la fracción sobrenadante esencialmente como se describe en Torphy TJ y colaboradores, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 263: 1195-1205.

10 Se determinó la actividad de PDE4 en células sobrenadantes mediante el ensayo de desaparición de cAMP de las mezclas de incubación. Se incubaron 50 μL de sobrenadante de células a 30°C durante 30 minutos en un volumen final de 200 μL en presencia de cAMP 1,6 μM con o sin el compuesto de ensayo (50 μL).

La concentración de los compuestos de ensayo oscila entre 10^{-12} M y 10^{-6} M. Las reacciones fueron detenidas mediante inactivación con calor (2,5 minutos a 100°C) y se midió cAMP residual usando un inmunoensayo basado en electro-quimioluminiscencia (ECL).

15 Los resultados, expresados como la media \pm 95% de los límites de confianza de la concentración molar del compuesto de prueba que produce una inhibición del 50% de la desaparición de cAMP (IC_{50}) se reportan en la Tabla 9 del Ejemplo 12.

Se calculó el porcentaje de inhibición de la actividad de PDE4, asumiendo la desaparición de cAMP en ausencia de inhibidores como el 100% y la desaparición de cAMP en muestras inactivadas de calor como el 0%.

Todos los valores de IC_{50} de los compuestos ensayados, representativos de la invención, eran menores de 0,2 μM .

20 Ejemplo 12

Determinación in vitro de la actividad inhibidora de PDE4 en el ensayo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC)

25 El ensayo, que se basa en la actividad inhibidora conocida ejercida por los inhibidores de PDE4 sobre el factor alfa de necrosis tumoral inducida por lipopolisacáridos (LPS) (liberación de TNF- α en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC), se realizó de acuerdo con un método descrito previamente (Hatzelmann A y colaboradores, J. Pharmacol Exp Ther 2001; 297: 267-279; Draheim R y colaboradores, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004; 308: 555-563).

30 Las PBMC humanas crioconservadas, (100 μL /pozo) se incubaron en placas de 96 pozos (10^5 células/pozo), durante 30 min, en presencia o en ausencia (50 microlitros) de los compuestos de ensayo cuyas concentraciones oscilaron desde 10^{-12} M hasta 10^{-6} M. Posteriormente, se añadió LPS (3 ng/mL).

Después de 18 h de incubación a 37°C en una incubadora humidificada en una atmósfera de 95% de aire y 5% de CO_2 , se recogió el medio de cultivo y se midió TNF- α por ELISA.

35 Los resultados, expresados como la media \pm 95% de los límites de confianza de la concentración molar del compuesto de prueba que produce 50% de inhibición de la liberación de TNF- α inducida por LPS (IC_{50}), se reportan en la Tabla 9.

Los efectos de los compuestos ensayados se calcularon como porcentaje de inhibición de la liberación de TNF- α , asumiendo la producción de TNF- α inducida por LPS en ausencia de compuesto inhibidor como el 100% y la producción basal de TNF- α de las PBMC en ausencia de LPS como el 0%.

Tabla 9 - actividad de inhibición de PDE4 in vitro de compuestos representativos de la invención

Compuesto	IC ₅₀ libre de células (nM)	IC ₅₀ de PBMC (nM)
1	118	69
2	-	89
3	118	52
4	3.4	34,2
6	9	95
7	7	99
8	22	-
9	22	85
11	12	51
12	12	456
13	1.5	13
14	0.2	2
15	8.6	15
16	6.3	36

Ejemplo 13

5 Evaluación de la capacidad para inhibir la LPDE4 de baja afinidad frente a la capacidad para competir por la HPDE4 de alta afinidad

La afinidad hacia LPDE4 y HPDE4 se evaluó como se describió anteriormente, respectivamente, en Cortijo J y colaboradores, Br J Pharmacol 1993, 108: 562-568 y Duplantier AJ y colaboradores, J Med Chem 1996; 39: 120-125.

La concentración del compuesto de ensayo oscila entre 10⁻¹² M y 10⁻⁵ M.

10 Los resultados en términos de IC₅₀ se presentan en la Tabla 10.

En el caso de LPDE4, la IC₅₀ es la concentración molar del compuesto de ensayo que produce una inhibición del 50% de la desaparición de cAMP, mientras que en el caso de HPDE4, la IC₅₀ es la concentración molar del compuesto de ensayo que produce 50% de inhibición de la unión de [H³] rolipram.

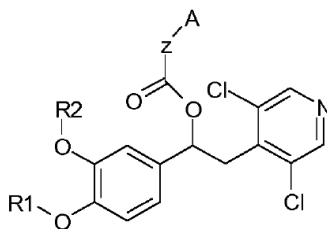
15 Los resultados indican que los compuestos de la invención inhibieron LPDE4 con una afinidad por debajo de nanomolar y son considerablemente más selectivos hacia LPDE4 que hacia HPDE4.

Tabla 10 - Perfil de actividad de los compuestos representativos de la invención

Compuesto	HPDE4 IC ₅₀ (nM)	LPDE4 IC ₅₀ (nM)	HPDE4/LPDE4
14	13,9	0,0881	158
15	2,17	0,169	273
20	299	0,759	394
9	399	0,738	541
11	153	0,116	1319

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en polvo inhalable que comprende un compuesto de fórmula general (II)



(II)

en donde:

5 Z se selecciona del grupo que consiste en

$(CH_2)_m$ en donde $m = 0, 1$ o 2 ;

y

CR_4R_5 en donde

10 R_4 se selecciona independientemente de H o un alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o por un cicloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), y

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

- alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

- fenilo;

15 - bencilo;

- NH_2 ; y

- $HNCOOR'$, en donde R' es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

R_1 y R_2 son diferentes o iguales y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

20 - H;

- alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono) o cicloalqueno (de 5 a 7 átomos de carbono);

- cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);

25 - cicloalqueno (de 5 a 7 átomos de carbono);

- alqueno (de 2 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado; y

- alquilo (de 2 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado.

30 A es un fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos Rx, o A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos Rx, en donde A es un anillo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en pirrol, pirazol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina y pirano, en el que el sustituyente opcional Rx en el sistema de anillo A puede ser uno o más, puede ser el mismo o diferente, y se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);

35 - alqueno (de 2 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);

- alquino (de 2 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
- cicloalqueno (de 5 a 7 átomos de carbono);
- fenilo;
- 5 - heterocicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
- OR₇ en donde R₇ se selecciona del grupo que consiste en
- H;
- alquilo (de 1 a 10 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
- 10 - cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
- alqueno (de 1 a 4 átomos de carbono) - heterocicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
- CO-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), en donde el alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
- COO-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), en donde el alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
- 15 - fenilo;
- bencilo;
- alquilo (de 1 a 10 átomos de carbono)-NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno y forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, y
- 20 - átomos de halógeno;
- CN;
- NO₂;
- 25 - NR₁₀R₁₁ donde R₁₀ y R₁₁ son diferentes o iguales y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- H;
- alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, fenilo o cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono);
- COC₆H₅;
- 30 - CO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) en donde el alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
- COO-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) en donde el alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
- CONH-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-R₁₂, en donde R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en
- 35 - H;
- alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
- OR₄R₅; y
- CONH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-N-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) en donde el N-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
- 40 o forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo saturado o parcialmente saturado;
- alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-NR₁₀R₁₁;

- COR₁₂, en donde R₁₂ es fenilo o alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - oxo;
 - 5 - HNSO₂R₁₃ en donde R₁₃ es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) o un fenilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o un fenilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o con un grupo alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - SO₂R₁₄ en donde R₁₄ es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH o NR₁₀R₁₁ en donde R₁₀ y R₁₁ son como se definen como anteriormente;
 - 10 - SOR₁₅, en donde R₁₅ es fenilo o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - SR₁₆ en donde R₁₆ es H, fenilo o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;
 - COOR₁₇, en donde R₁₇ es H, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, fenilo o bencilo; y
 - 15 - (CH₂)_qOR₁₈, en donde q = 1, 2, 3 o 4 y R₁₈ es H o cicloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).
- y sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos en el anillo de piridina de los mismos.
2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un diluyente o vehículo.
 3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el diluyente es lactosa.
 4. Un inhalador de polvo seco, de dosis única o múltiple que comprende la formulación en polvo inhalable de la reivindicación 1.
 - 20 5. Un inhalador de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el polvo se llena en gelatina, plástico u otras cápsulas, cartuchos o empaques tipo blíster o en un depósito.
 6. Una formulación de aerosol dosificador que contiene propelente que comprende un compuesto de fórmula general (II) como se define en la reivindicación 1.
 - 25 7. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho propelente es un hidrofluoroalcano.
 8. Una formulación de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, en la que el compuesto está en solución o en forma dispersa.
 9. Una formulación de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 8 que contiene codisolventes, estabilizadores y opcionalmente otros excipientes.
 - 30 10. Una formulación inhalable libre de propelente que comprende un compuesto de fórmula general (II) como se define en la reivindicación 1.
 11. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que los compuestos de la invención están en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico.