



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 762**

51 Int. Cl.:

C07D 211/18 (2006.01)

C07D 211/14 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 211/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02767151 .0**

86 Fecha de presentación : **14.06.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1401814**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2004**

54

Título: **Derivados de 3-fenil-N-(2-(4-bencil)piperidin-1-il)-etil)-acrilamida con actividad antagonista para el receptor CCR-3 para usar en el tratamiento de inflamaciones y estados alérgicos.**

30

Prioridad: **15.06.2001 GB 0114699**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73

Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72

Inventor/es: **Bhalay, Gurdip y**
Walker, Clive Victor

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 269 762 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 3-fenil-N-(2-(4-bencil)piperidin-1-il)-etil)-acrilamida con actividad antagonista para el receptor CCR-3 para usar en el tratamiento de inflamaciones y estados alérgicos.

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, composiciones que los contienen, métodos para su preparación y su uso como productos farmacéuticos.

La memoria descriptiva de Patente Europea EP 903349 A describe derivados de amina cíclicos que se dice que son antagonistas activos del receptor CCR-3 y por lo tanto útiles para tratar enfermedades inducidas por eosinófilos, tales como asma.

La solicitud de Patente Internacional WO 2000/058305 describe moduladores de receptores de quimoquinas, incluyendo moduladores de receptores CCR-1 y/o CCR-3, que se dice que son útiles para tratar diversas enfermedades incluyendo asma y alergias.

La solicitud de Patente Internacional WO 2000/031033 describe sales cuaternarias de piperidina que se dice que son antagonistas del receptor CCR-3, que pueden ser útiles para tratar enfermedades inducidas por eosinófilos, tales como asma.

La memoria descriptiva de Patente Europea EP 226516 A describe derivados de amida que inhiben la reacción de anafilaxis cutánea pasiva y así pueden usarse como agentes antialérgicos.

La solicitud de Patente Internacional WO 2000/029377 describe sales cuaternarias de 4-aroilpiperidina que se dice que son antagonistas del receptor CCR-3 y son útiles para tratar enfermedades inducidas por eosinófilos, tales como asma.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I,



en la que

Ar¹ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno;

Ar² es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano o alcoxi C₁-C₈;

R¹ es hidrógeno o metilo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R¹⁰ es hidrógeno o hidroxilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los términos usados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

“Alcoxi C₁-C₈”, según se usa aquí, indica alcoxi C₁-C₈ de cadena lineal o ramificado que puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi lineal o ramificado, hexiloxi lineal o ramificado, heptiloxi lineal o ramificado u octiloxi lineal o ramificado. Preferiblemente, el alcoxi C₁-C₈ es alcoxi C₁-C₄.

“Halógeno”, según se usa aquí, puede ser flúor, cloro, bromo y yodo; preferiblemente es flúor, cloro o bromo.

En Ar¹, el grupo fenilo puede estar sustituido por uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos, átomos de halógeno, seleccionados preferiblemente de átomos de flúor y cloro. Cuando hay un sustituyente halógeno, es preferiblemente para con respecto al grupo metileno indicado. Cuando hay dos o tres sustituyentes halógeno, preferiblemente uno es para con respecto al grupo metileno indicado y al menos uno de los otros es orto con respecto al grupo metileno indicado.

Ar² como fenilo sustituido puede estar sustituido, por ejemplo, por uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferiblemente por uno, dos o tres, de los sustituyentes mencionados anteriormente. Ar² puede ser, por ejemplo, fenilo monosustituido en el que el sustituyente, preferiblemente halógeno, ciano o alcoxi C₁-C₄, es preferiblemente orto o meta con respecto al grupo -CH=CH- indicado. Ar² puede ser alternativamente, por ejemplo, fenilo disustituido en el que los

ES 2 269 762 T3

substituyentes son especialmente dos substituyentes halógeno (halógeno igual o diferente), dos grupos alcoxi C₁-C₄, un halógeno y un ciano, un halógeno y un alcoxi C₁-C₄ o un ciano y un alcoxi C₁-C₄. Ar² puede ser alternativamente, por ejemplo, fenilo trisustituido en el que los substituyentes se seleccionan preferiblemente de halógeno y alcoxi C₁-C₄, especialmente tres substituyentes halógeno (iguales o dos o tres halógenos diferentes), o dos alcoxi C₁-C₄ y un halógeno. Ar² puede ser alternativamente, por ejemplo, fenilo pentasustituido en el que los substituyentes son preferiblemente halógeno, especialmente flúor. Grupos Ar² especialmente preferidos son cianofenilo, particularmente meta-cianofenilo, y fenilo disustituido en el que un substituyente es alcoxi C₁-C₄, preferiblemente orto con respecto al grupo -CH=CH-, y el otro, preferiblemente para con respecto al grupo alcoxi C₁-C₄, es alcoxi C₁-C₄, halógeno o ciano.

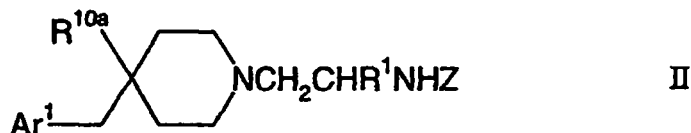
Compuestos preferidos de fórmula I o sales de los mismos incluyen aquellos en los que Ar¹ es fenilo sustituido por flúor o cloro para con respecto al grupo metileno indicado.

Sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las de ácido inorgánico, por ejemplo, ácidos halohídricos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido monocarboxílico alifático tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, hidroxiaácido alifático tal como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido dicarboxílico tal como ácido maleico o ácido succínico, ácido carboxílico aromático tal como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, hidroxiaácidos aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Ciertos átomos de carbono en los compuestos de fórmula pueden ser asimétricos, por ejemplo cuando R¹ es distinto de hidrógeno. Estos compuestos pueden existir así en formas isómeras ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo mezclas racémicas o diastereoisómeras. La invención abarca ambos isómeros R y S ópticamente activos individualmente así como mezclas, por ejemplo mezclas racémicas o diastereoisómeras, de los mismos. Las mezclas racémicas pueden separarse en enantiómeros mediante métodos convencionales conocidos de por sí.

La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, que comprende:

- (i) (A) para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R¹⁰ representa OH, hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

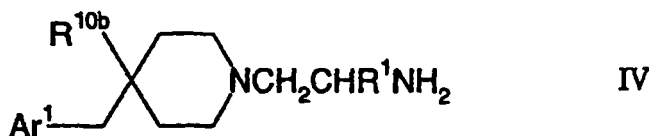


en la que Ar¹ y R¹ son como se definen anteriormente, R^{10a} representa OH y Z indica un substrato en fase sólida conectado químicamente al átomo de nitrógeno indicado, con un compuesto de fórmula III



o un derivado formador de amida del mismo, en el que Ar² es como se define anteriormente, y separar el producto resultante del substrato para reemplazar Z por hidrógeno; o

- (B) para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R¹⁰ representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



donde Ar¹, Ar² y R¹ son como se definen anteriormente y R^{10b} representa hidrógeno,

con un compuesto de fórmula III, según se define anteriormente, o un derivado formador de amida del mismo, y

- (ii) cuando se desea o es necesario, convertir la sal resultante en el compuesto de fórmula I o viceversa.

ES 2 269 762 T3

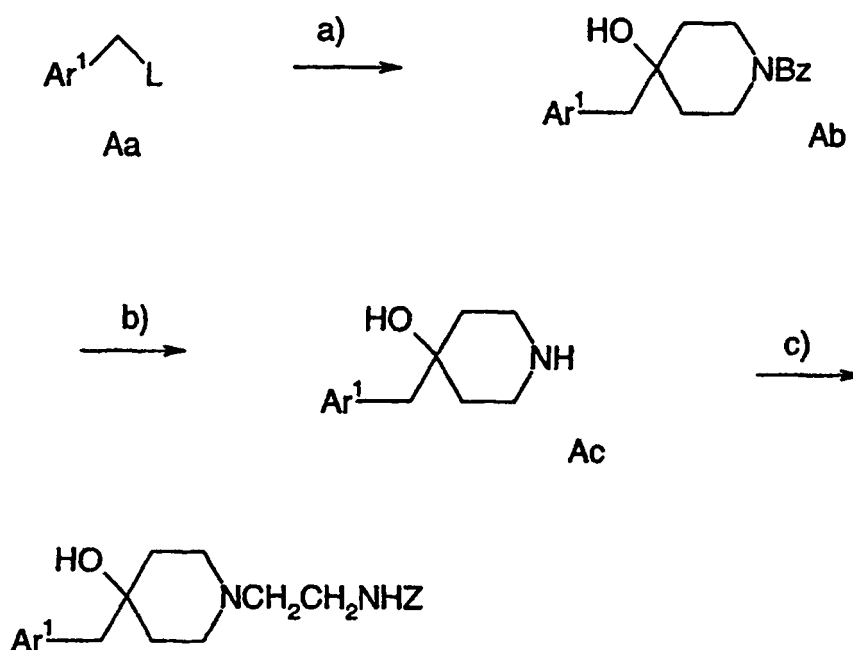
La variante del procedimiento A puede llevarse a cabo usando métodos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar el compuesto unido a un sustrato con el ácido libre bajo condiciones de acoplamiento de péptidos conocidas, por ejemplo en presencia de una amina terciaria y un agente de acoplamiento de péptidos tal como los mencionados anteriormente, o análogamente, por ejemplo como se describe posteriormente aquí en los Ejemplos. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte para las condiciones de reacción, como dimetilformamida (DMF). Temperaturas de reacción adecuadas son de 0 a 40°C, por ejemplo de 15 a 25°C. El producto de reacción puede separarse del sustrato de manera conocida, por ejemplo cuando el átomo de N está conectado a un CH₂ de un grupo bencilo en Z, mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

La variante del procedimiento B puede llevarse a cabo usando métodos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con un haluro de ácido, particularmente un cloruro de ácido, del ácido de fórmula III usando procedimientos de formación de amidas conocidos, o análogamente, por ejemplo como se describe posteriormente aquí en los Ejemplos. Alternativamente, el compuesto de fórmula IV puede hacerse reaccionar con un ácido carboxílico libre de fórmula III, usando, por ejemplo, procedimientos conocidos, tales como haciendo reaccionar en presencia de una amina terciaria y un agente de acoplamiento de péptidos tal como una sal de fosonio, tetrafluorobenzoato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o diisopropilcarbodiimida; esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte para las condiciones de reacción, por ejemplo un halohidrocarburo tal como diclorometano, la temperatura de reacción es convenientemente de 0 a 40°C, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula III están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos de por sí.

Los compuestos de fórmula II en los que R¹ representa hidrógeno y R^{10a} representa -OH pueden prepararse de acuerdo con el Esquema A (el Procedimiento A en combinación con el Esquema A se denomina posteriormente aquí Método A):

Esquema A



en el que

en la etapa a), el compuesto de fórmula Aa, en el que L es un grupo de salida, por ejemplo cloruro, y Ar¹ es como se define anteriormente, se hace reaccionar con virutas de magnesio, bajo condiciones de Grignard para formar un agente de Grignard que se hace reaccionar *in situ* con 1-bencilpiperidin-4-ona, que durante el tratamiento da el compuesto de fórmula Ab;

en la etapa b) el grupo protector bencilo del compuesto de fórmula Ab se retira mediante hidrogenación, por ejemplo usando H₂/Pd-carbón vegetal para dar el compuesto de fórmula Ac;

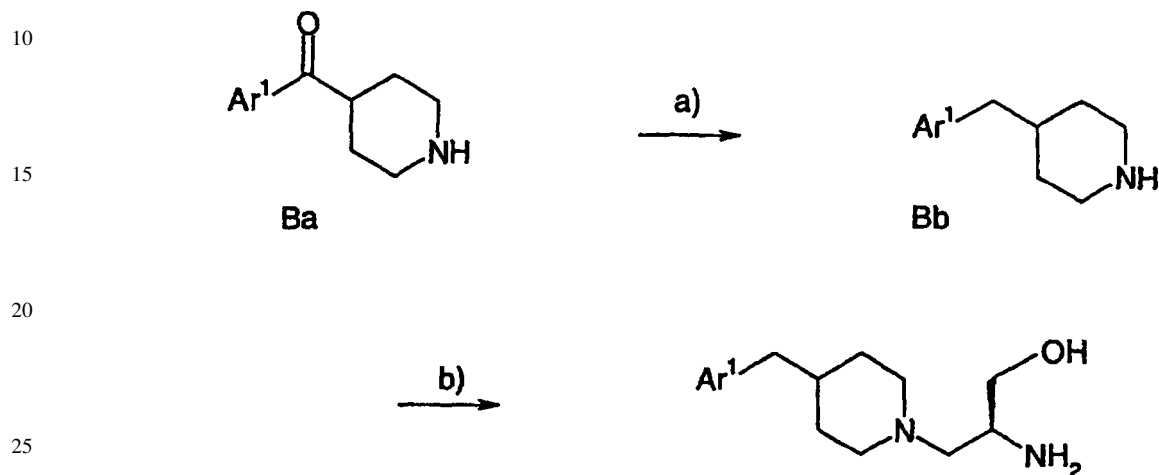
en la etapa c) el compuesto de fórmula II anterior en el que R¹ representa hidrógeno, R¹⁰ representa OH y Ar² y Z son como se definen anteriormente puede prepararse usando un derivado de 2-haloetileno protegido, usando las condiciones descritas en el Ejemplo 1.

ES 2 269 762 T3

Los compuestos de fórmula Aa son conocidos o pueden elaborarse mediante técnicas convencionales conocidas de por sí.

Los compuestos de fórmula IV en los que R¹ representa -CH₂OH pueden prepararse de acuerdo con el Esquema B (el Procedimiento B en combinación con el Esquema B se denomina aquí posteriormente Método B):

Esquema B



en el que

30 en la etapa a), el compuesto de fórmula Ba se reduce hasta el compuesto de fórmula B1b usando un agente reductor selectivo, por ejemplo un agente reductor de hidruro tal como hidruro de trietilsililo en ácido trifluorometanosulfónico;

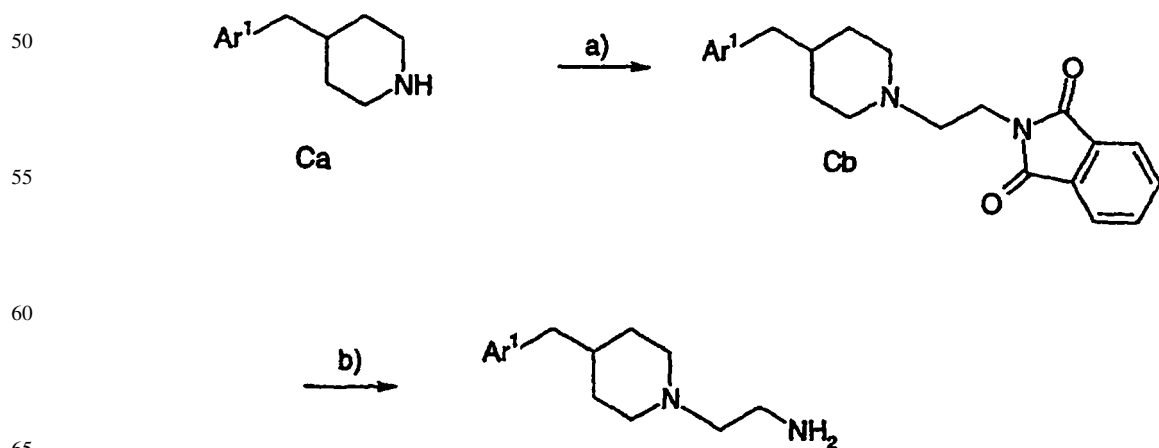
35 en la etapa b), el compuesto de fórmula IV en el que R¹ representa -CH₂OH puede prepararse haciendo reaccionar Bb con el aldehído de Garner, éster terc-butílico de ácido (R)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxílico.

Condiciones y reactivos específicos para las etapas a) y b) se ejemplifican en el Ejemplo 2.

40 Los compuestos de fórmula Ba son conocidos o pueden elaborarse mediante métodos convencionales conocidos de por sí.

Los compuestos de fórmula IV en los que R¹ es hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con el Esquema C (el Procedimiento B en combinación con el Esquema C se denomina aquí posteriormente Método C):

Esquema C



ES 2 269 762 T3

en el que

en la etapa a), el compuesto de fórmula Cb en el que Ar¹ es como se define anteriormente puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula Ca con 2-(2-bromoetil)-isoindol-1,3-diona en presencia de una base, por ejemplo trimetilamina, en un disolvente inerte;

en la etapa b), el compuesto de fórmula IV en el que R¹ y R¹⁰ son cada uno hidrógeno y Ar¹ es como se define anteriormente puede prepararse mediante segmentación del compuesto de fórmula Cb con hidrazina.

Condiciones y reactivos específicos para las etapas a) y b) se ejemplifican en el Ejemplo 3.

Los compuestos de fórmula Ca son conocidos o pueden elaborarse mediante el método descrito para compuestos de fórmula Bb descritos en el Esquema B anteriormente.

Los compuestos de fórmula II en los que R¹ representa metilo o -CH₂OH pueden prepararse usando el método del Esquema B y el producto intermedio Ac del Esquema A.

Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o viceversa, de manera convencional. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse en forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente usado para la recristalización. Los compuestos de fórmula I, y las sales de los mismos, pueden recuperarse de las mezclas de reacción y purificarse de manera convencional. Pueden obtenerse isómeros, tales como enantiómeros, de manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida asimétricamente substituidos de forma correspondiente, por ejemplo ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, denominados aquí en lo sucesivo alternativamente agentes de la invención, se usan como productos farmacéuticos. De acuerdo con esto, la invención también proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar como un producto farmacéutico. Los agentes de la invención actúan como antagonistas del receptor CCR-3, inhibiendo de ese modo la infiltración y la activación de células inflamatorias, particularmente eosinófilos, e inhibiendo la respuesta alérgica. Las propiedades inhibitoras de los agentes de la invención pueden demostrarse en el siguiente ensayo:

Ensayo de Unión a CCR-3

En este ensayo se determina el efecto de agentes de la invención en la unión de eotaxina humana a CCR-3 humano. Células recombinantes que expresan CCR-3 humano son capturadas por cuentas SPA de aglutinina de germen de trigo (WGA)-poliviniltoluidina (PVT) (disponibles de Amersham), a través de una interacción específica entre la WGA y los residuos de carbohidrato de glicoproteínas sobre la superficie de las células. [¹²⁵I]-eotaxina humana (disponible de Amersham) se une específicamente a receptores CCR-3 poniendo la [¹²⁵I]-eotaxina humana en estrecha proximidad con las cuentas SPA. Las partículas α emitidas de la [¹²⁵I]-eotaxina humana excitan, por su proximidad, el fluoróforo de las cuentas y producen luz. La [¹²⁵I]-eotaxina humana libre en solución no está en proximidad estrecha con el centelleante y de ahí que no produzca luz. El conteo de centelleo es por lo tanto una medida de la extensión en la que el compuesto de prueba inhibe la unión de la eotaxina al CCR-3.

Preparación de Tampón de Ensayo: 5,96 g de HEPES y 7,0 g de cloruro sódico se disuelven en agua destilada y se añaden CaCl₂ 1 M (1 ml) y MgCl₂ acuoso 1 M (5 ml). El pH se ajusta hasta 7,6 con NaOH y la solución se lleva hasta un volumen final de 1 l usando agua destilada. Se disuelven a continuación 5 g de albúmina de suero bovino y 0,1 g de azida sódica en la solución y el tampón resultante se almacena a 4°C. Una tableta de cóctel inhibidor de proteasas Complete™ (disponible de Boehringer) se añade para 50 ml del tampón el día de uso.

Preparación del Tampón de Homogeneización: Se disuelve base de tris (2,42 g) en agua destilada, el pH de la solución se ajusta hasta 7,6 con ácido clorhídrico y la solución se diluye con agua destilada hasta un volumen final de 1 l. El tampón resultante se almacena a 4°C. Una tableta de cóctel inhibidor de proteasas Complete™ se añade para 50 ml del tampón el día del uso.

Preparación de membranas: Células de leucemia de basófilos de rata (RBL-2H3) confluentes que expresan establemente CCR-3 se retiran de matraces de cultivo tisular usando tampón de disociación celular libre de enzimas y se resuspenden en solución salina tamponada con fosfato. Las células se centrifugan (800 g, 5 minutos), el nódulo se resuspende en tampón de homogeneización enfriado con hielo usando 1 ml de tampón de homogeneización por gramo de células y se incuban sobre hielo durante 30 minutos. Las células se homogeneizan sobre hielo con 10 pasadas en un mortero y un brazo de vidrio. El homogenado se centrifuga (800 g, 5 minutos, 4°C), el sobrenadante se centrifuga adicionalmente (48.000 g, 30 minutos, 4°C) y el nódulo se redissuelve en tampón de homogeneización que contiene glicerol al 10% (v/v). El contenido de proteína de la preparación de membrana se estima mediante el método de Bradford (Anal. Biochem. (1976) 72:248) y partes alícuotas se congelan instantáneamente y se almacenan a -80°C.

El ensayo se realiza en un volumen final de 250 μ l por pocillo de una Optiplat (de Canberra Packard). A pocillos seleccionados de la Optiplat se añaden 50 μ l de soluciones de un compuesto de prueba en Tampón de Ensayo que

ES 2 269 762 T3

contiene DMSO al 5% (concentraciones de 0,01 nM a 10 μ M). Para determinar la unión total, se añaden 50 μ l del Tampón de Ensayo que contiene DMSO al 5% a otros pocillos seleccionados. Para determinar la unión no específica, se añaden 50 μ l de eotaxina humana (de &D Systems) 10 nM en Tampón de Ensayo que contiene DMSO al 5% a pocillos seleccionados adicionales. Se añaden a todos los pocillos 50 μ l de [¹²⁵I]-eotaxina humana (de Amersham) en Tampón de Ensayo que contiene DMSO al 5% a una concentración de 250 pM (para dar una concentración final de 50 pM por pocillos), 50 μ l de cuentas SPA con WGA-PVT en Tampón de Ensayo (para dar una concentración final de 1,0 mg de cuentas por pocillo) y 100 μ l de la preparación de membranas a una concentración de 100 μ g de proteína en Tampón de Ensayo (para dar una concentración final de 10 μ g de proteína por pocillo). La placa se incuba a continuación durante 4 horas a temperatura ambiente. La placa se sella usando TopSeal-S (de Canberra Packard) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los centelleos resultantes se cuentan usando un Canberra Packard TopCount, contándose cada pocillo durante 1 minuto. La concentración de compuesto de prueba a la que se produce 50% de inhibición (IC₅₀) se determina a partir de curvas de concentración-inhibición de manera convencional.

Los compuestos de los Ejemplos posteriores tienen valores de IC₅₀ del orden de 1 μ M o menos en el ensayo anterior. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 2, 3, 4 y 6 tienen valores de IC₅₀ de 6 nM, 34,7 nM, y 51,8 nM, respectivamente.

Teniendo en cuenta su inhibición de la unión a CCR-3, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de estados mediados por CCR-3, particularmente estados inflamatorios o alérgicos. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

De acuerdo con esto, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, dando como resultado, por ejemplo, reducción del daño tisular, hiperreactividad bronquial, remodelado o avance de la enfermedad. Enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo de génesis, incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma suave, asma moderada, asma intensa, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma laboral y asma inducida después de una infección bacteriana. También debe entenderse que el tratamiento del asma abarca tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilación y diagnosticados o diagnosticables como “niños sibilantes”, una categoría de pacientes de preocupación médica principal y ahora identificada a menudo como asmáticos incipientes o en fase inicial. (Por comodidad, este estado asmático particular se denomina “síndrome del niño sibilante”).

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se evidenciará por una frecuencia o gravedad reducidas del ataque sintomático, por ejemplo de ataque asmático o broncoconstrictor agudo, una mejora en la función pulmonar o una hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Puede evidenciarse además por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, una terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando se produce, por ejemplo antiinflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente en particular en sujetos tendentes a “caída matutina”. La “caída matutina” es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje substancial de asmáticos y caracterizada por un ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, es decir en un momento normalmente substancialmente distante de cualquier terapia sintomática para el asma administrada previamente.

Otras enfermedades y estados inflamatorios u obstructivos de las vías respiratorias a los que es aplicable la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar, de las vías respiratorias o el pulmón (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica y disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cuprosa, crónica o finoidea. Enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias adicionales a las que es aplicable la presente invención incluyen pneumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, normalmente laboral, de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por una inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo de génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, pilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

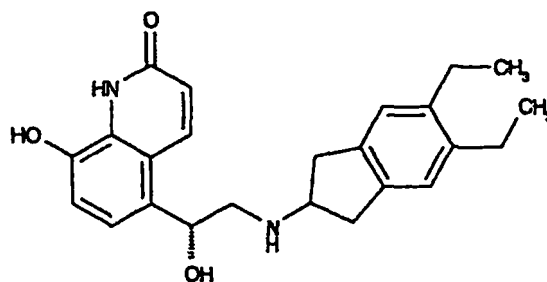
Teniendo en cuenta su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionadas con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos de las vías respiratorias relacionados con eosinófilos (por ejemplo, que implican infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares) incluyendo hipereosinofilia, ya que también afecta a las vías respiratorias y/o los pulmones, por ejemplo, trastornos de las vías respiratorias relacionados con eosinófilos consecuencia o concomitantes con el síndrome de Löfller, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoaria) (incluyendo eosinofilia tropical, aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionados por reacción con fármacos.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de estados inflamatorios o alérgicos de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitiligo, anguitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampollar, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolisis ampollar adquirida y otros estados inflamatorios o alérgicos de la piel.

Los agentes de la invención también pueden usarse para el tratamiento de otras enfermedades o estados, en particular enfermedades o estados que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades y estados del ojo tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica, enfermedades del hueso o las articulaciones incluyendo artritis reumatoide, estados inflamatorios del tracto gastrointestinal, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn y otras enfermedades tales como aterosclerosis, esclerosis múltiple y diabetes.

La eficacia de un agente de la invención para inhibir estados inflamatorios, por ejemplo en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, puede demostrarse en un modelo animal, por ejemplo un modelo de ratón o rata, de inflamación de las vías respiratorias u otros estados inflamatorios, por ejemplo, según se describe por Szarka y otros, *J. Immunol. Methods* (1997) 202:49-57; Renzi y otros, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993) 148:932-939; Tsuyuki y otros, *J. Clin. Invest.* (1995) 96:2924-2931 y Cemadas y otros, (1999) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:1-8.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes coterapéuticos para usar junto con sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente aquí, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos. Un agente de la invención puede mezclarse con el fármaco antiinflamatorio o broncodilatador en una composición farmacéutica fija o puede administrarse separadamente, simultáneamente con o después del fármaco antiinflamatorio o broncodilatador. Tales fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, beclometasona, fluticasona y mometasona, antagonistas de LTB₄ tales como los descritos en US5451700, antagonistas de LTD₄ tales como montelukast y zafirlukast, e inhibidores de PDE4 tales como Ariflo® (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough) y PD189659 (Parke-Davis). Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio, agonistas de adrenorreceptores beta-2 tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y, especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de fórmula I de la Publicación Internacional PCT N° WO00/75114, documento que se incorpora aquí mediante referencia, preferiblemente compuestos de los Ejemplos de la misma, especialmente un compuesto de fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Sustancias farmacológicas antihistamínicas coterapéuticas incluyen hidrocloreto de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de celmastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina e hidrocloreto de fexofenadina. Pueden usarse combinaciones de agentes de la invención y esteroides, agonistas beta-2, inhibidores de PDE4 o antagonistas de LTD₄, por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, particularmente, asma. Pueden usarse combinaciones de agentes de la invención y agentes antimuscarínicos o anticolinérgicos, inhibidores de PDE4 o antagonistas de LTB₄, por ejemplo, en el tratamiento del asma o, particularmente, COPD.

De acuerdo con lo precedente, la invención también proporciona un método para el tratamiento de un estado mediado por CCR-3, por ejemplo un estado inflamatorio o alérgico, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, que necesite del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable según se describe anteriormente aquí. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, según se describe anteriormente aquí, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado mediado por CCR-3, por ejemplo un estado inflamatorio o alérgico, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Los agentes de la invención pueden administrarse mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de la rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de la dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente coterapéutico tal como un fármaco antiinflamatorio o broncodilatador según se describe anteriormente aquí.

ES 2 269 762 T3

Tales composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la especialidad galénica. Así, las formas de dosificación orales pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, pomadas, geles o dispositivos de aporte transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender un aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo seco.

La invención incluye (A) un agente de la invención en forma inhalable, por ejemplo en un aerosol u otra composición atomizable o en material en partículas inhalable, por ejemplo en forma micronizada, (B) un medicamento inhalable que comprende un agente de la invención en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende tal agente de la invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un agente de la invención en forma inhalable. Las dosificaciones de agentes de la invención empleadas al poner en práctica la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, del estado particular que ha de tratarse, el efecto deseado y el modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para administración mediante inhalación son del orden de 0,01 a 30 mg mientras que para dosis diarias adecuadas para administración oral son del orden de 0,01 a 100 mg/kg.

Ejemplo 1

(Método A)

(E)-3-(5-Bromo-2-metoxifenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-etil}-acrilamida

1-Bencil-4-(4-fluorobencil)-piperidin-4-ol

A una suspensión de magnesio metálico (4,15 g, 170,5 milimoles) en THF anhidro (40 ml) se añade 1,2-dibromoetano (1,53 g, 8,12 mmol) y la mezcla se calienta suavemente. Se añade a la mezcla de reacción una solución de 1-clorometil-4-fluorobenceno (23,5 g, 162,4 mmol) en THF (20 ml) gota a gota durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se agita durante 0,5 horas seguido por enfriamiento hasta -10°C y adición de una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (9,19 g, 48,6 mmol) en THF (20 ml) gota a gota durante 0,5 horas. Durante la adición la temperatura de reacción se mantiene por debajo de 0°C. Después de que la adición sea completa se deja que la reacción alcance TA y se agita durante 4 días. La suspensión resultante se enfría en hielo, se trata con cloruro amónico saturado, se agita durante 0,3 horas, se trata con agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo se seca con sulfato magnésico y se evapora. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido en sílice (metanol:diclorometano:hidróxido amónico, elución 1:100:0,5) para proporcionar 1-bencil-4-(4-fluorobencil)-piperidin-4-ol [MH]⁺ 300,8.

Acetato de 4-(4-fluorobencil)-piperidin-4-ol

Una solución de 1-bencil-4-(4-fluorobencil)-piperidin-4-ol (5,87 g, 19,6 mmol) en etanol (80 ml) se trata con ácido acético (1 ml) y con Pd al 10% sobre carbono (1 g). La mezcla se agita a TA bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora. El producto en bruto se trata con diclorometano. La suspensión resultante se filtra y el sólido blanco obtenido se lava con diclorometano frío para proporcionar acetato de 4-(4-fluorobencil)-piperidin-4-ol [MH]⁺ 210,1.

(E)-3-(5-Bromo-2-metoxifenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-etil}-acrilamida

A una suspensión de resina de 2-(formil-3-metoxifenoxi)etil-poliestireno (AMEBA) (de Novabiochem) (1,5 g, 1,05 mmol) en una mezcla de ortoformiato de trimetilo/diclorometano (15 ml, 1:1 v/v) se añade 2-aminoetanol (0,317 ml, 5,25 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (1,113 g, 5,125 mmol) seguido por metanol (2 ml) y la mezcla se bate durante 8 horas a 20°C y a continuación se filtra. La resina se lava con metanol, diclorometano y THF. La resina secada se suspende en THF/acetoneitrilo (40 ml, 9:1 v/v) y se trata con trifenilfosfina (2,75 g, 10,5 mmol), imidazol (0,715 g, 10,5 mmol) y yodo (2,66 g, 10,5 mmol). La suspensión obtenida se bate durante 6 horas a 20°C y a continuación se filtra. La resina se lava con THF seguido por DMF y se seca bajo vacío. A la resina recientemente preparada (1,0 g, 0,7 mmol) suspendida en DMF (3 ml) se añade acetato de 4-(4-fluorobencil)-piperidin-4-ol (0,399 g, 1,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,36, 2,8 mmol). La mezcla se calienta a 50°C durante 16 horas y a continuación se filtra. La resina se lava con DMF. A la resina lavada (0,5 g, 0,35 mmol) suspendida en DMF (3 ml) se añade una solución de ácido (E)-3-(5-bromo-2-metoxifenil)-acrílico (0,27 g, 1,05 mmol), tetrafluoroborato de 1-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,34 g, 1,05 mmol), diisopropiletilamina (0,29 g, 1,05 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se bate a 20°C durante 4 horas, a continuación se lava con DMF, metanol y diclorometano, después de lo cual se trata con ácido trifluoroacético/diclorometano (6 ml, 1:1 v/v) a 20°C durante 1 hora para retirar el producto de la resina. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se evapora bajo vacío para dar el producto en bruto que se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar (E)-3-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-etil}-acrilamida, como la sal de trifluoroacetato, [MH]⁺ 490,9, 492,8.

ES 2 269 762 T3

Ejemplo 2

(Método B)

5 (E)-3-(5-Ciano-2-metoxifenil)-N-[(S)-2-[4-(4-clorobencil)-piperidin-1-il]-1-hidroximetiletil]-acrilamida

4-(4-Clorobencil)-piperidina

10 Una solución enfriada (0-5°C) de (4-clorofenil)-piperidin-4-ilmetanona (1,0 g, 4,47 mmol) en diclorometano (20 ml) se trata con una solución de ácido trifluorometanosulfónico (0,79 ml, 8,94 mmol) en diclorometano (10 ml) seguido por trietilsilano (1,07 ml, 6,7 mmol) en diclorometano (5 ml), gota a gota, mientras se mantiene la temperatura de reacción a 0-5°C. La reacción se agita durante 5 minutos y se añaden más ácido trifluorometanosulfónico (0,79 ml, 8,94 mmol) y trietilsilano (1,07 ml, 6,7 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se vierte lentamente sobre bicarbonato sódico acuoso saturado frío (100 ml). La mezcla se extrae con diclorometano
15 que se seca con sulfato magnésico y se evapora para proporcionar el producto en bruto. Cualquier líquido presente se decanta y el sólido restante se coevapora con tolueno. El producto semicristalino en bruto se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido en sílice (elución con acetato de etilo seguido por metanol:acetato de etilo, elución 1:4) para proporcionar 4-(4-clorobencil)-piperidina [MH]⁺ 210,0.

20 Éster terc-butílico de ácido (S)-4-[4-(4-clorobencil)-piperidin-1-ilmetil]-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxílico

Una solución de éster terc-butílico de ácido (R)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (0,273 g, 1,19 mmol) en THF (5 ml) se trata con una solución de 4-(4-clorobencil)-piperidina (0,25 g, 1,19 mmol) en THF (5 ml) seguido por triacetoxiborohidruro sódico (0,379 g, 1,79 mmol). La suspensión se agita a TA durante 1,5 horas y se evapora. El residuo en bruto se disuelve en acetato de etilo que se lava con bicarbonato sódico acuoso, salmuera y a continuación se seca con sulfato magnésico y se evapora para proporcionar éster terc-butílico de ácido (S)-4-[4-(4-clorobencil)-piperidin-1-ilmetil]-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxílico [MH]⁺ 422,9.

30 (S)-2-Amino-3-[4-(4-clorobencil)-piperidin-1-il]-propan-1-ol

Una solución de éster terc-butílico de ácido (S)-4-[4-(4-clorobencil)-piperidin-1-ilmetil]-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxílico en HCl-dioxano (4 M, 4 ml) se agita a TA durante 1 hora. La solución se evapora y el residuo en bruto se destila azeotrópicamente y se evapora de tolueno para proporcionar (S)-2-amino-3-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-propan-1-ol que se usa directamente [MH]⁺ 283,0.

35 (E)-3-(5-Ciano-2-metoxifenil)-N-[(S)-2-[4-(4-clorobencil)-piperidin-1-il]-1-hidroximetiletil]-acrilamida

Una solución de ácido (E)-3-(5-ciano-2-metoxifenil)-acrílico (0,086 g, 0,42 mmol) en DMF (2 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,082 g, 0,63 mmol) y con hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetilamonio (HATU) (0,24 g, 0,63 mmol). La solución se agita durante 0,5 horas a TA y se trata con una solución de (S)-2-amino-3-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-propan-1-ol (0,15 g, 0,42 mmol) en DMF (1,5 ml). La reacción se agita durante 3,5 horas a TA. El disolvente se evapora y la mezcla en bruto se disuelve en acetato de etilo que se lava con bicarbonato sódico acuoso y salmuera. La fase de acetato de etilo se seca con sulfato magnésico y se evapora. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido en sílice (elución con acetato de etilo seguida por metanol:acetato de etilo, elución 1:4) para proporcionar (E)-3-(5-ciano-2-metoxifenil)-N-[(S)-2-[4-(4-clorobencil)-piperidin-1-il]-1-hidroximetiletil]-acrilamida [MH]⁺ 468,3.

Ejemplo 3

50 (Método C)

(E)-3-(5-Bromo-2-metoxifenil)-N-[2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-etil]-acrilamida

55 4-(4-Fluorobencil)-piperidina

La 4-(4-fluorobencil)-piperidina se prepara análogamente a la 4-(4-clorobencil)-piperidina en el Método B.

2-[2-[4-(4-Fluorobencil)-piperidin-1-il]-etil]-isoindol-1,3-diona

60 Una solución de 4-(4-fluorobencil)-piperidina (0,117 g, 0,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trata con 2-(2-bromoe-til)-isoindol-1,3-diona (0,152 g, 0,6 mmol) y con trietilamina (0,084 ml, 0,6 mmol). La mezcla se bate a TA durante 72 horas y el disolvente se evapora. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía de desarrollo rápido en sílice (metanol:diclorometano, elución 1:19) para proporcionar 2-12-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-etil]-isoindol-1,3-diona ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, valores seleccionados) δ 2,46 (d J 7,12H), 2,60 (t J 6,8 2H), 3,81 (t J 6,8 2H), 6,94 (m 2H), 7,05 (m 2H), 7,7 (dd J 3,0 5,3 2H), 7,84 (dd J 3,0 5,3 2H)

ES 2 269 762 T3

2-[4-(4-Fluorobencil)-piperidin-1-il]-etilamina

Una solución de 2-{2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-etil}-isoindol-1,3-diona (0,087 g, 0,24 mmol) en etanol (20 ml) se trata con hidrato de hidrazina (1,0 ml, 2 mmol) y se calienta bajo reflujo durante 1,5 horas. La mayoría del disolvente se evapora y la solución resultante se enfría con hielo durante 0,5 horas. El precipitado se separa por filtración y el filtrado se evapora para proporcionar 2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-etilamina que se usa directamente, sin caracterización adicional, en la siguiente etapa.

(E)-3-(5-Bromo-2-metoxifenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-etil}-acrilamida

Una solución de ácido (E)-3-(5-bromo-2-metoxifenil)-acrílico (0,072 g, 0,28 mmol) en DMF (10 ml) se trata con tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-tetrametiluronio (0,09 g, 0,28 mmol) y diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,33 mmol). La solución resultante se añade a 2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-etilamina y la mezcla se agita a TA durante 18 horas. Los disolventes se evaporan y el residuo en bruto se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar (E)-3-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-etil}-acrilamida [MH]⁺ 475,2.

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante los métodos indicados.

Ejemplo 4

Método B

(E)-3-(5-Ciano-2-metoxifenil)-N-{(S)-2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-1-hidroximetiletil}-acrilamida [MH]⁺ 451,9.

Ejemplo 5

Método C

(E)-N-{2-[4-(4-Clorobencil)-piperidin-1-il]-etil}-3-(5-ciano-2-metoxifenil)-acrilamida [MH]⁺ 422,2.

Ejemplo 6

Método C

(E)-3-(5-Ciano-2-metoxifenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-etil}-acrilamida [MH]⁺ 438,2.

Ejemplo 7

Método C

(E)-N-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-etil]-3-(5-bromo-2-etoxifenil)-acrilamida [MH]⁺ 471,0, 473,8.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

Ar¹ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno;

Ar² es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano o alcoxi C₁-C₈;

R¹ es hidrógeno o metilo opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R¹⁰ es hidrógeno o hidroxilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar² representa fenilo disustituido.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Ar² representa dos sustituyentes halógeno (halógeno igual o diferente), dos grupos alcoxi C₁-C₄, un halógeno y un ciano, un halógeno y un alcoxi C₁-C₄ o un ciano y un alcoxi C₁-C₄.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Ar¹ está sustituido por un sustituyente halógeno para con respecto al grupo metileno indicado.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

(E)-3-(5-Bromo-2-metoxifenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-etil}-acrilamida;

(E)-3-(5-Ciano-2-metoxifenil)-N-{(S)-2-[4-(4-clorobencil)-piperidin-1-il]-1-hidroximetiletil}-acrilamida;

(E)-3-(5-Bromo-2-metoxifenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-etil}-acrilamida;

(E)-3-(5-Ciano-2-metoxifenil)-N-{(S)-2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-1-hidroximetiletil}-acrilamida;

(E)-N-{2-[4-(4-Clorobencil)-piperidin-1-il]-etil}-3-(5-ciano-2-metoxifenil)-acrilamida;

(E)-3-(5-Ciano-2-metoxifenil)-N-{2-[4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-etil}-acrilamida;

(E)-N-[2-(4-Bencilpiperidin-1-il)-etil]-3-(5-bromo-2-etoxifenil)-acrilamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para usar como un producto farmacéutico.

7. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo.

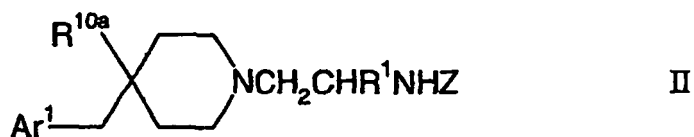
8. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado mediado por CCR-3.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado inflamatorio o alérgico, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

10. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende

ES 2 269 762 T3

- (i) (A) para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R¹⁰ representa OH, hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

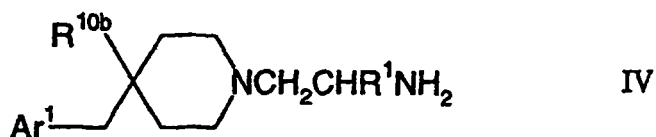


10 donde Ar¹ y R¹ son como se definen anteriormente, R^{10a} representa OH y Z indica un substrato en fase sólida conectado químicamente al átomo de nitrógeno indicado, con un compuesto de fórmula III



o un derivado formador de amida del mismo, en el que Ar² es como se define anteriormente, y separar el producto resultante del substrato para reemplazar Z por hidrógeno; o

- 20 (B) para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R¹⁰ representa hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



30 donde Ar¹, Ar² y R¹ son como se definen anteriormente y R^{10b} representa hidrógeno, con un compuesto de fórmula III, según se define anteriormente, o un derivado formador de amida del mismo, y

- (ii) cuando se desea o es necesario, convertir la sal resultante en el compuesto de fórmula I o viceversa.