



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 316 575**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01) **C07D 213/89** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 453/02** (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) **A61K 31/4418** (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) **A61K 31/443** (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01) **A61K 31/4436** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02738703 .4**

96 Fecha de presentación : **13.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1396487**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2004**

54 Título: **Derivado de fenilpiridincarbonilpiperazina.**

30 Prioridad: **15.06.2001 JP 2001-182296**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **Astellas Pharma Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

72 Inventor/es: **Iwata, M.;**
Kawano, N.;
Kaizawa, H.;
Takuwa, T.;
Tsukamoto, I.;
Seo, R.;
Yahiro, K.;
Kobayashi, M.. y
Takeuchi, M.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 316 575 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de fenilpiridincarbonilpiperazina.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de fenilpiridincarbonilpiperazina útil como un medicamento, particularmente como un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4).

10 **Técnica antecedente**

El asma, que hasta ahora se ha considerado como una obstrucción reversible de las vías respiratorias, se entiende actualmente como una enfermedad caracterizada por la hipersensibilidad de las vías respiratorias y la obstrucción de las vías respiratorias derivada de la inflamación crónica de las vías respiratorias que implica varias células inflamatorias. El número de pacientes ha estado aumentando a un ritmo constante y se predice que aumentará más de aquí en adelante.

Para el tratamiento del asma, actualmente se usan principalmente fármacos esteroides inhalados como agentes antiinflamatorios, y estimulantes β tales como derivados de procaterol y xantina, tales como aminofilina y teofilina, como broncodilatadores.

Los fármacos esteroides inhalados tienen una amplia acción antiinflamatoria y son muy útiles como fármacos para el tratamiento del asma, pero se ha señalado la necesidad de instruir un método de inhalación apropiado y la existencia de pacientes con asma resistente a esteroides (ASTHMA 13-1, 69-73 (2000), Internal Medicine, 81, 485-490 (1998)).

Los broncodilatadores alivian la contracción del músculo liso de las vías respiratorias mediante el aumento de la concentración de 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) intracelular a través de la activación de una enzima que produce AMPC intracelular, la adenilato ciclasa, o la inhibición de una enzima hidrolizante AMPC, la fosfodiesterasa (PDE) en el músculo liso de las vías respiratorias (Internal Medicine, 69, 207-214 (1992)). Se sabe que la concentración de AMPC intracelular aumentada induce la inhibición de la contracción del músculo liso de las vías respiratorias (Clin. Exp. Allergy, 22, 337-344 (1992), Drugs of the Future, 17, 799-807 (1992)), que es eficaz en mejorar afecciones de asma.

Sin embargo, se sabe que los derivados de xantina expresan efectos secundarios sistémicos tales como hipotensión y acción cardiotónica (J. Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Res., 10, 551-564 (1985), J. Pharmacol. Exp. Ther., 257, 741-747 (1991)) y que los estimulantes β tienden a causar insensibilización y, cuando se aumenta la dosificación, generan efectos secundarios tales como temblor en los dedos y palpitaciones.

Por otra parte, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad respiratoria que se relaciona con una reacción inflamatoria anormal y se caracteriza por una limitación irreversible del flujo de aire, y es la cuarta causa de muerte en el mundo actualmente (Executive summary. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), (2000)). Actualmente, como en el caso del asma, actualmente se usan generalmente estimulantes β , fármacos anticolinérgicos y derivados de xantina tales como aminofilina y teofilina como broncodilatadores como terapia farmacológica para la EPOC. Además, también se usan fármacos esteroides inhalados desde que se ha llamado la atención sobre el hecho de que la presencia de una inflamación crónica en las vías respiratorias participa en el trastorno obstructivo también en la EPOC, pero se ha descrito que el tratamiento continuo con esteroides inhalados no mejora la disminución a largo plazo de FEV1 en pacientes de EPOC (N. Engl. J. Med. 340, 1948-53 (1999), Lancet 353, 1819-23 (1999), BMJ 320, 1297-303 (2000), N. Engl. J. Med. 343, 1902-9 (2000)). Por lo tanto, es muy deseable un fármaco antiinflamatorio capaz de mejorar afecciones de EPOC.

Se ha puesto de manifiesto que la PDE se divide en al menos siete familias de PDE1 a PDE7 y cada una de ellas tiene una distribución o función diferente (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 63, 1-38 (1999)). Particularmente, la PDE4 no actúa sobre el 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina (GMPC) pero hidroliza específicamente el AMPC entre nucleótidos y se reconoce su presencia tanto en el músculo liso de las vías respiratorias como en células infiltrantes.

Además, se ha descrito que los inhibidores de PDE4 muestran acción inhibidora sobre la infiltración de eosinófilos mediante antígenos y factores activadores de plaquetas en cobayas (Eur. J. Pharmacol., 255, 253-256 (1994)) e inhiben la liberación de proteínas perjudiciales (MBP, ECP) a partir de eosinófilos (Br. J. Pharmacol., 115, 39-47 (1995)). También se ha descrito que muestran una acción inhibidora sobre la contracción del músculo liso de las vías respiratorias por sustancias contráctiles (histamina, metacolina, LTD₄) (Br. J. Pharmacol., 113, 1423-1431 (1994)), inhiben la producción de IL-4, una citoquina que se dice que participa en profundidad en el asma (J. Invest. Dermatol., 100, 681-684 (1993)), expresan una acción inhibidora sobre la aceleración de la permeabilidad vascular en las vías respiratorias (Fundam. Clin. Pharmacol., 6, 247-249 (1992)) y muestran una acción inhibidora sobre la hipersensibilidad de las vías respiratorias (Eur. J. Pharmacol., 275, 75-82 (1995)). De este modo, se espera que un inhibidor de PDE4 sea un agente de tratamiento del asma.

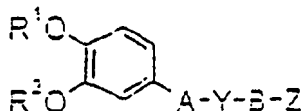
Además, se ha descrito que los inhibidores de PDE4 tienen una acción inhibidora de la infiltración sobre neutrófilos, que se considera que están implicados en la inflamación de las vías respiratorias en la EPOC (Pulm. Pharmacol. Ther.

ES 2 316 575 T3

Mar. 2001; 14 (2): 157-164). Además, los inhibidores de PDE4 son capaces de mejorar la función respiratoria de pacientes de EPOC (Clin. Exp. Allergy. 1999 Jun; 29 Supl. 2: 99-109). Por lo tanto, también se espera que el inhibidor sea un fármaco para el tratamiento de la EPOC.

5 Como compuesto que tiene actividad inhibitora de PDE4, el siguiente compuesto:

10

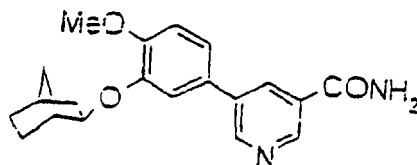


15

(en el que A, Y y B se refieren cada uno a un enlace o similar, Z se refiere a un anillo de piridina o similar que se puede sustituir con R³, R³ se refiere a CONR⁴R⁵ o similar, y R⁴ y R⁵ representan cada uno (1) un heterociclo de cinco o seis miembros saturado o insaturado que se puede sustituir con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C₁-₄, CO₂R⁷, CONH₂, CON(CH₃)₂, oxo, OH, NH₂ y N(CH₃)₂, (2) un heterociclo de seis miembros saturado o insaturado que tiene un heteroátomo como un átomo de anillo adicional seleccionado de O, S, NH, NCH₃, NCOCH₃ o NCH₂Ph o (3) un anillo de quinolina que se puede sustituir por flúor o similar) se describe en el documento WO 94/12461. Sin embargo, una parte de los derivados de fenilpiridincarbonilpiperazina se incluye en las extensas reivindicaciones de la publicación pero no se describe en ese documento ningún compuesto específico de los mismos. Incluso como derivados de fenilpiridincarboxamida, la publicación sólo describe la siguiente 5-fenilpiridin-3-carboxamida.

20

25



30

El documento WO96/40636 también describe inhibidores de PDE4 sugiriendo que se pueden usar para este efecto diéteres de catecol que contienen cadenas laterales lipófilas largas. Tales compuestos se describen como adecuados para el tratamiento del asma, artritis, bronquitis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, psoriasis, rinitis alérgica, dermatitis y otras enfermedades inflamatorias.

35

Descripción de la invención

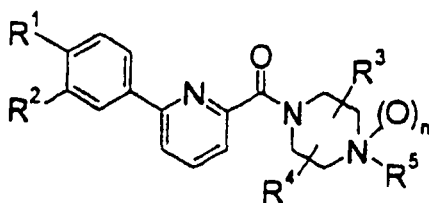
40

Los inventores han realizado estudios exhaustivos sobre compuestos que tienen una actividad inhibitora satisfactoria disponible por vía oral sobre PDE4. Como resultado, han descubierto que un nuevo derivado de piridin-2-carbonilpiperazina que tiene un grupo fenilo en la posición 6 tiene una potente actividad inhibitora de PDE4 y, por lo tanto, han llevado a cabo la invención.

45

Concretamente, la invención se refiere a un nuevo derivado de fenilpiridincarbonilpiperazina representado mediante la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un medicamento que lo contiene como el ingrediente activo.

50



55

(en la que cada símbolo tiene el siguiente significado:

60

R¹ y R²: iguales o diferentes entre sí, H, un halógeno, un alquilo inferior, O-un alquilo inferior, O-(un alquilo inferior sustituido con halógeno o halógenos), NH₂, NH-un alquilo inferior, N(un alquilo inferior)₂, NHCO-un alquilo inferior, O-un alquilenio inferior-NH-un alquilo inferior, O-un alquilenio inferior-N(un alquilo inferior)₂, O-un alquilenio inferior-CO₂R⁰, O-un alquilenio inferior-un anillo de hidrocarburo u O-un alquilenio inferior-un heterociclo, o se combinan R¹ y R² para formar -O-un alquilenio inferior-O-,

65

R⁰: H, un alquilo inferior o CH₂-(un fenilo opcionalmente sustituido),

R³ y R⁴: iguales o diferentes entre sí, H, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un halógeno, CO₂R⁰, CONH₂, CON(R⁰)-(un alquilo inferior opcionalmente sustituido), un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un he-

ES 2 316 575 T3

terociclo opcionalmente sustituido, CO-(un alquilo inferior opcionalmente sustituido), CO-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO-(un heterociclo opcionalmente sustituido) o CN, o se combinan R^3 y R^4 para formar un alquileo inferior u oxo,

5 R^5 : H, un alquilo inferior, CO_2R^0 , $CONH_2$, $CON(R^0)$ -un alquilo inferior, un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un alquileo inferior-un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un alquileo inferior-un heterociclo opcionalmente sustituido, un alquileo inferior-un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un alquileo inferior-un heterociclo opcionalmente sustituido, un alquileo inferior- R^{51} , un alquileo inferior- CO_2R^0 , CO-un alquilo inferior, CO-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido),
10 CO-(un heterociclo opcionalmente sustituido), CO-un alquileo inferior-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO-un alquileo inferior-(un heterociclo opcionalmente sustituido), CO-O-un alquileo inferior-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO-O-un alquileo inferior-(un heterociclo opcionalmente sustituido), $CON(R^0)(R^{56})$, $C(R^{53})(R^{54})-R^{55}$ o un alquileo inferior- $C(R^{53})(R^{54})-R^{55}$,

15 R^{51} : CO-un alquilo inferior, CO-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO-(un heterociclo opcionalmente sustituido), CO-un alquileo inferior-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO-un alquileo inferior-(un heterociclo opcionalmente sustituido), CN, OH, O-un alquilo inferior, O-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), O-(un heterociclo opcionalmente sustituido), O-un alquileo inferior-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), O-un alquileo inferior-(un heterociclo opcionalmente sustituido), S-un alquilo inferior,
20 S-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), S-(un heterociclo opcionalmente sustituido), S-un alquileo inferior-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), S-un alquileo inferior-(un heterociclo opcionalmente sustituido), $NH(R^0)$, $N(R^0)_2$, $N(R^0)$ -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), $N(R^0)$ -(un heterociclo opcionalmente sustituido), $N(R^0)$ -un alquileo inferior-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), $N(R^0)$ -un alquileo inferior-(un heterociclo opcionalmente sustituido), $N(R^0)CO$ -un alquilo inferior, $N(R^0)CO$ -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), $N(R^0)CO$ -(un heterociclo opcionalmente sustituido), $N(R^0)CO$ -un alquileo inferior-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), $N(R^0)CO$ -un alquileo inferior-(un heterociclo opcionalmente sustituido), $N(R^0)CO$ -O-un alquilo inferior, $N(R^0)CO$ -O-un alquileo inferior-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido) o $N(R^0)CO$ -O-un alquileo inferior-(un heterociclo opcionalmente sustituido),

30 R^{53} , R^{54} y R^{55} : iguales o diferentes entre sí, H, un alquilo inferior, CO_2R^0 , $CON(R^0)(R^{56})$, R^{51} o R^{56} ,

R^{56} : un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un alquileo inferior-un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un alquileo inferior-un heterociclo opcionalmente sustituido, un alquileo inferior- R^{51} o un alquileo inferior- CO_2R^0 ,

35 n: 0 ó 1,

con tal que (1) cuando R^5 es un grupo unido con CO o H, n representa 0 y (2) cuando tanto R^3 como R^4 son cada uno H, R^5 representa un grupo distinto de metilo, acetilo o bencilo; esto mismo se aplicará en lo sucesivo).

40 Además, de acuerdo con la invención, se proporciona un medicamento, particularmente un inhibidor de PDE4, que comprende el derivado de fenilpiridincarbonilpiperazina o una sal del mismo.

45 Lo siguiente describe la invención con detalle.

Los términos “alquilo”, “alquileo” y “alquilenilo” como se usan en este documento, se refiere cada uno a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada. El “alquilo inferior” es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente metilo o etilo. El “alquileo inferior” se refiere a un grupo divalente formado por eliminación de un átomo de hidrógeno cualquiera del “alquilo inferior” anterior y es preferiblemente un alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente metileno, etileno o propileno. El “alquilenilo inferior” se refiere a un grupo que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición en el “alquileo inferior” que tiene dos o más átomos de carbono, y es preferiblemente un alquilenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

55 El “halógeno” representa F, Cl, Br o I. El “alquilo inferior sustituido con halógeno o halógenos” se refiere, por ejemplo, a un alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos, y es preferiblemente un alquilo C_{1-6} sustituido con una o más de flúor, más preferiblemente fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo.

60 El “anillo de hidrocarburo” se refiere a un anillo de hidrocarburo de monocíclico a tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono e incluye un cicloalquilo, un cicloalquilenilo y un hidrocarburo aromático, y un cicloalquilo enlazado y un anillo de espiro. Además, se pueden condensar entre sí para formar indanilo, tetrahidronaftilo o similar.

65 El “cicloalquilo” es preferiblemente un cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El “cicloalquilenilo” es preferiblemente un cicloalquilenilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente ciclohexenilo. El “hidrocarburo aromático” se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, y es preferiblemente fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. El “cicloalquilo enlazado” es preferiblemente norbornilo o adamantilo.

ES 2 316 575 T3

El "heterociclo" es un heterociclo de tres a ocho miembros, preferiblemente de cinco a siete miembros, de monocíclico a tricíclico, saturado o insaturado, que tiene, como átomo o átomos de anillo, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que se pueden condensar entre sí o con un anillo de cicloalquilo o anillo de benceno para formar un heterociclo bicíclico o tricíclico. Se puede oxidar el átomo del anillo S o N para formar un óxido o dióxido. El heterociclo incluye un heterociclo saturado, un heterociclo aromático y un heterociclo parcialmente saturado del mismo, y en el heterociclo saturado y heterociclo parcialmente saturado, cualquier átomo o átomos de carbono puede sustituirse con un grupo oxo. Además, el heterociclo puede estar enlazado o puede formar un anillo de espiro, que incluye un anillo de acetal que proviene de un grupo oxo, tal como 1,3-dioxolano. El heterociclo es preferiblemente un heterociclo monocíclico saturado o insaturado de cinco a siete miembros, y más preferiblemente es pirrolidina, piridina, piperidina, morfolina, tiofeno, tiazol, imidazol, tetrazol, pirazina o piperazina.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa "no sustituido" o "que tiene de 1 a 5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí".

El sustituyente en el "alquilo inferior opcionalmente sustituido" es preferiblemente un anillo de hidrocarburo, un heterociclo, CO_2R^0 o un grupo descrito en R^{51} .

El sustituyente en el "hidrocarburo opcionalmente sustituido" o el "heterociclo opcionalmente sustituido" es preferiblemente un grupo seleccionado del siguiente grupo G.

Grupo G: grupos representados por (i) -X-un alquileo C_{1-6} -A, (ii) -un alquileo C_{1-6} -A o (iii) -B.

X es O, S, SO, SO_2 , NH, N(un alquilo C_{1-6}), SO_2NH , SO_2N (un alquilo C_{1-6}), NHSO_2 , N(un alquilo C_{1-6}) SO_2 , CO, CO_2 , O-CO, CONH, CON(un alquilo C_{1-6}), NHCO, N(un alquilo C_{1-6})CO o NHCONH,

A es -CN, -OH, $-\text{CO}_2\text{H}$, CO_2 -un alquilo C_{1-6} , $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno o halógenos, -NH-un alquileo C_{1-6} -O-un alquilo C_{1-6} , -N(un alquilo C_{1-6})-un alquileo C_{1-6} -O-un alquilo C_{1-6} , -N(-alquileo C_{1-6} -O-un alquilo C_{1-6}) $_2$, -un anillo de hidrocarburo, -un heterociclo, -X-un alquilo C_{1-6} , -X-un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno o halógenos, -X-un anillo de hidrocarburo, -X-un heterociclo, -X-un alquileo C_{1-6} -CN, -X-un alquileo C_{1-6} -OH, -X-un alquileo C_{1-6} - CO_2H , -X-un alquileo C_{1-6} - CO_2 -un alquilo C_{1-6} , -X-un alquileo C_{1-6} - NO_2 , -X-un alquileo C_{1-6} - SO_3H , -X-un alquileo C_{1-6} - NH_2 , -X-un alquileo C_{1-6} - CONH_2 , -X-un alquileo C_{1-6} - SO_2NH_2 , -X-un alquileo C_{1-6} -un anillo de hidrocarburo o -X-un alquileo C_{1-6} -un heterociclo,

B es -un alquilo C_{1-6} , -un halógeno, un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno o halógenos, o un grupo descrito en A.

El anillo de hidrocarburo y el heterociclo en los anteriores A y B en este documento pueden tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un alquilo C_{1-6} , un halógeno, un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno o halógenos, CN, OH, O-un alquilo C_{1-6} , NH_2 , -NH-un alquilo C_{1-6} , -N(un alquilo C_{1-6}) $_2$, S-un alquilo C_{1-6} , SO-un alquilo C_{1-6} , SO_2 -un alquilo C_{1-6} , SO_2NH_2 , SO_2NH -un alquilo C_{1-6} , SO_2N (un alquilo C_{1-6}) $_2$, NHSO_2 -un alquilo C_{1-6} , CO_2H , CO_2 -un alquilo C_{1-6} , CONH_2 , CONH-un alquilo C_{1-6} , CON(un alquilo C_{1-6}) $_2$ y NHCO-un alquilo C_{1-6} .

El sustituyente en el "fenilo opcionalmente sustituido" es preferiblemente un grupo mostrado en el grupo G anterior, más preferiblemente un alquilo C_{1-6} , O-un alquilo C_{1-6} o un halógeno.

Son compuestos preferibles en la invención los siguientes compuestos:

Los compuestos en los que R^1 es O-un alquilo C_{1-6} , más preferiblemente O-un alquilo C_{1-4} , particularmente preferiblemente O-metilo. Los compuestos en los que R^2 es un halógeno, O-un alquilo C_{1-6} u O-un alquileo C_{1-6} , -un anillo de hidrocarburo, más preferiblemente un halógeno, O-un alquilo C_{1-4} u O- CH_2 -un cicloalquilo C_{3-8} , particularmente preferiblemente O-metilo. Los compuestos en los que cada uno de R^3 y R^4 es H, un alquilo C_{1-6} u oxo, más preferiblemente H o metilo, particularmente preferiblemente H. Particularmente preferiblemente, los compuestos en los que tanto R^1 como R^2 son cada uno O-metilo, tanto R^3 como R^4 son cada uno H, y n es 0. Además, los compuestos en los que R^5 es un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido, más preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido o un piridilo opcionalmente sustituido, teniendo el fenilo o piridilo uno o dos grupos, preferiblemente un grupo seleccionado del grupo G anterior.

Son compuestos particularmente preferibles en la invención los siguientes compuestos:

1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-(4-metoxifenil)piperazina, 1-(4-{4-[6-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)etanona, 1-(6-bromo-2-piridil)-4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazina, 4'-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}acetanilida, 3-dietilamino-4'-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}propananilida, 4-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)morfolina, 1-[2-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenoxi)etil]piperidin-4-ol, 4-[2-[(6-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}-3-piridil)oxi]etil]morfolina, ácido trans-5-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il}fenil)pentanoico y 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-{4-[(1-óxido-4-piridil)metoxi]fenil}piperazina.

Dependiendo de las clases de sustituyentes, los compuestos de la invención pueden existir en la forma de isómeros geométricos y tautómeros y se incluyen en la invención formas aisladas o mezclas de estos isómeros.

Además, los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos en algunos casos, y pueden existir formas (R) y (S) de isómeros ópticos en base a en estos átomos. La invención incluye todas las mezclas y los aislados de estos isómeros ópticos.

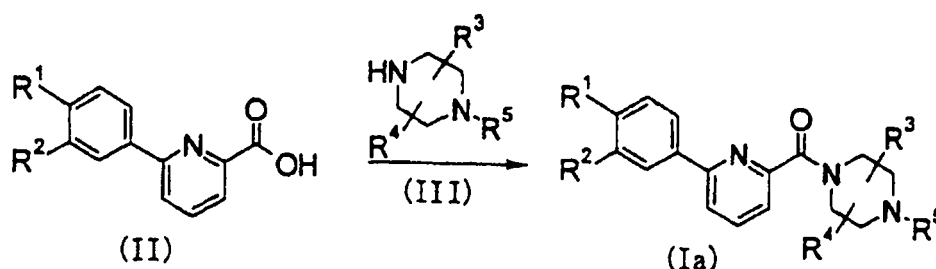
Los compuestos de la invención pueden formar sales de adición de ácido o, dependiendo de las clases de los sustituyentes, sales con bases. Dichas sales son sales farmacéuticamente aceptables y sus ejemplos ilustrativos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico, sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio y bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina y sales de amonio.

Además, la invención también incluye diversos hidratos y solvatos del compuesto (I) de la invención y sales del mismo.

Método de producción

Se puede producir el compuesto de la invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo mediante la aplicación de diversos métodos sintéticos conocidos haciendo uso de las características basadas en su estructura fundamental o la clase de sustituyente. En ese caso, dependiendo de la clase de grupo funcional, a veces es eficaz desde el punto de vista técnico de la producción proteger el grupo funcional con un grupo protector apropiado o reemplazar el grupo por un grupo que pueda convertirse fácilmente en el grupo funcional, en el material de partida o en una fase intermedia. Como tales grupos funcionales, se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)" editado por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, que se pueden usar opcionalmente en respuesta a las condiciones de reacción. En dicho método, después de que se introduzca el grupo protector y después de que se lleve a cabo una reacción, el compuesto deseado puede obtenerse mediante la eliminación del grupo protector o la conversión del grupo en el grupo deseado, según requiera la ocasión. Además, como en el grupo protector anterior, el profármaco de los compuestos de la invención se puede producir mediante la introducción de un grupo específico o llevando a cabo una reacción usando el compuesto de la invención obtenido en el material de partida o en una fase intermedia. La reacción se puede llevar a cabo mediante aplicación de un método conocido, tal como una esterificación, amidación o deshidratación, habitual por los especialistas en la técnica.

Primer método de producción



Este método de producción es un método para producir el compuesto (Ia) de la invención a partir de un compuesto de ácido carboxílico (II) mediante amidación.

La reacción se puede llevar a cabo mediante condensación del compuesto (II) con un compuesto de piperazina (III) en presencia de un agente de condensación tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) o 1,1'-carbonil-bis-1H-imidazol (CDI) y, opcionalmente, un aditivo adicional tal como N-hidroxisuccinimida (HONSu) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Como alternativa, un compuesto de éster activo del compuesto (II) con el aditivo anterior se puede aislar una vez y después condensarse con el compuesto de piperazina (III). Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano y dimetoxietano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; N,N-dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), piridina y similar.

Estos disolventes se pueden usar en solitario o como una mezcla de dos o más de los mismos.

ES 2 316 575 T3

Segundo método de producción

Los compuestos de la invención en los que están presentes diversos sustituyentes en el grupo R⁵ en la fórmula general (I) o los compuestos en los que R¹ o R² es un grupo distinto de un grupo alcoxi se pueden sintetizar fácilmente mediante reacciones evidentes para los especialistas en la técnica o métodos modificados de las mismas usando los compuestos de la invención como materiales de partida. En particular, usando el compuesto obtenido mediante el primer método de producción anterior en el que R⁵ es H como material de partida, la conversión de R⁵ se puede llevar a cabo fácilmente sometiendo del compuesto a diversas reacciones. Por ejemplo, se pueden aplicar las siguientes reacciones.

(1) Alquilación mediante sustitución nucleófila

Se puede realizar una O-, S- o N-alkilación por reacción de un compuesto que tiene OH, SH o un grupo amino de primario a terciario con un agente alquilante tal como un haluro de alquilo, por ejemplo, un cloruro de alquilo o un éster de sulfonato orgánico. Como alternativa, se puede realizar también llevando a cabo una reacción de Mitsunobu. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte para la reacción, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, éteres, alcoholes (metanol, etanol, etc.), DMF, NMP, dimetilsulfóxido (DMSO) o similar, en condiciones desde enfriamiento a calentamiento usando los compuestos en cantidades equivalentes o uno de ellos en una cantidad en exceso. A veces es ventajoso para desarrollar suavemente la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio.

(2) Alquilación reductora

La alquilación se puede conseguir por reacción de un compuesto que tiene una amina primaria o secundaria con un compuesto de carbonilo tal como una cetona o un aldehído. Se puede emplear en la reacción un método habitual para la alquilación reductora y pueden mencionarse los métodos descritos por ejemplo, en "JIKKEN KAGAKU KOZA (4ª Edición)" editado por The Chemical Society of Japan, volumen 22 (1992) (Maruzen) y similares.

(3) Amidación, sulfonamidación y esterificación

Se puede conseguir la producción usando un compuesto de ácido carboxílico o un compuesto de ácido sulfónico mediante el método de usar un agente de condensación en el primer método de producción anterior o el método de de un derivado reactivo del mismo. Se puede emplear como el derivado reactivo del compuesto de ácido carboxílico o de ácido sulfónico, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster activo o similar. La reacción se puede llevar a cabo mediante métodos descritos por ejemplo en "JIKKEN KAGAKU KOZA (4ª Edición)" editado por The Chemical Society of Japan, volumen 22 (1992) (Maruzen) y similares.

(4) Hidrólisis

El compuesto de la invención que tiene un grupo carboxilo se puede producir mediante hidrólisis de un compuesto de éster de carboxilato. Se puede emplear un método habitual para la hidrólisis en la reacción y se pueden aplicar métodos descritos, por ejemplo, en la desprotección de grupos carboxilo de "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)" mencionado anteriormente.

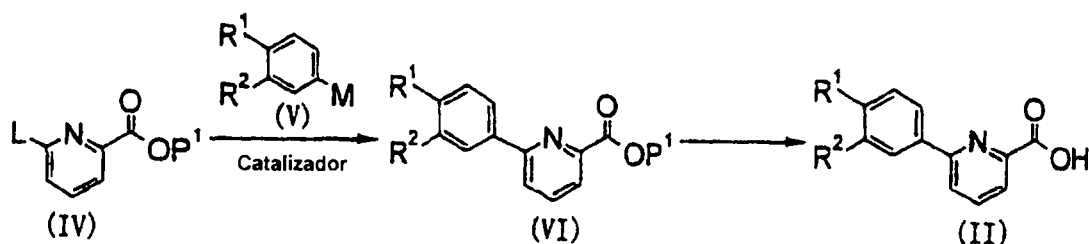
(5) Oxidación

Un compuesto de óxido, tal como N-óxido de piridina, se puede producir mediante la oxidación de un compuesto que tiene una piridina o un grupo amino. Se puede hacer uso de un agente oxidante inorgánico tal como peróxido de hidrógeno, Oxone (nombre comercial, Aldrich) o perborato de sodio como agente oxidante; o de un agente oxidante orgánico tal como ácido peracético, ácido m-cloroperbenzoico o dimetildioxirano. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción, seleccionado de hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, DMF, ácido acético y agua, o sin disolvente, en condiciones de desde enfriamiento hasta calentamiento. En la reacción, el agente oxidante se puede usar en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso en relación con el compuesto de partida. A veces es ventajoso para el desarrollo suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido inorgánico (preferiblemente ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), un ácido orgánico (preferiblemente ácido acético o ácido trifluoroacético) o una base inorgánica (preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrogenocarbonato de sodio). Como alternativa, un compuesto de sulfinilo o sulfonilo se puede producir mediante una oxidación similar usando un compuesto de sulfanilo.

(6) Reducción catalítica

El compuesto de la invención que tiene un grupo OH se puede producir sometiendo a un compuesto que tiene un grupo O-bencilo a una desbencilación. Por ejemplo, puede hacerse uso de un método habitual para la reducción catalítica en el que la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio/carbono y también se pueden aplicar métodos descritos en la desprotección de grupo OH de "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)" mencionado anteriormente. Además, se puede convertir un grupo alqueno en un grupo alquilo mediante la reducción catalítica similar.

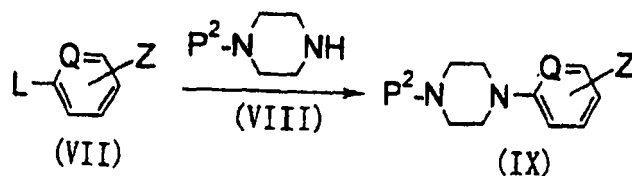
Síntesis de materiales de partida



(en la que L representa un grupo saliente, P¹ representa un grupo protector de un grupo carboxilo y M representa un metal, respectivamente; se aplicará lo mismo en lo sucesivo).

El compuesto de ácido carboxílico (II) se puede producir mediante hidrólisis de un compuesto (VI). El grupo protector de un grupo carboxilo en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)" mencionado anteriormente se puede aplicar al grupo protector P¹, que puede eliminarse mediante la desprotección descrita en la bibliografía o un método habitual tal como hidrólisis.

El compuesto de partida (VI) se puede producir mediante acoplamiento de un derivado de piridina (IV) y un compuesto arilmetalico (V) en presencia de un catalizador. Se pueden aplicar en la reacción métodos descritos en Comprehensive Organic Synthesis, Volumen 3, 481,1991 y similares. Se pueden mencionar como el grupo saliente L un halógeno, trifluorometanosulfonilo o similar, y como el metal M un hidroxiboro, un alquilboro, un alcoxboro, un haluro de magnesio, un haluro de cinc, un alquilestaño, un alquilocobre o similar. Como catalizador, es preferible un complejo de paladio tal como tetraquistrifenilfosfinapaladio, acetato de paladio o un complejo de níquel tal como diclorobis(trifenilfosfina)níquel o bis(1,5-ciclooctadieno)níquel. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción, seleccionado de hidrocarburos halogenados, éteres, hidrocarburos aromáticos, DMF y agua, o sin disolvente, en condiciones de desde enfriamiento hasta calentamiento. En la reacción, el compuesto (IV) y el compuesto arilmetalico (V) se pueden usar en una cantidad equivalente o uno de ellos en una cantidad en exceso y a veces es ventajoso para desarrollar suavemente la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio.



(en la que Q representa CH o N, P² representa H o un grupo protector del grupo amino y Z es un grupo seleccionado a partir del grupo G o similar, respectivamente).

Un compuesto de partida (IX) se puede sintetizar sometiendo de un derivado de arilo (VII) para una reacción de acoplamiento o a una reacción de sustitución ipso con una piperazina que puede estar protegida. El método de producción del compuesto de partida (VI) se puede aplicar a la reacción de acoplamiento. Las condiciones para la alquilación mediante la sustitución nucleófila anterior (1) se pueden aplicar a la reacción de sustitución ipso. Se pueden

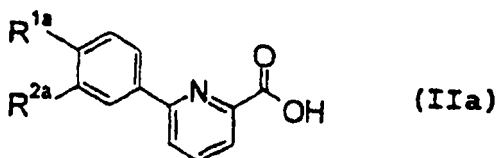
aplicar grupos protectores para un grupo amino descrito en el "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)" anterior al grupo protector P² y, después de una reacción, se puede liberar el compuesto de partida (IX) mediante la desprotección descrita en la bibliografía.

5 El producto de reacción obtenido mediante cada uno de los métodos de producción anteriores, se aísla y purifica como su compuesto libre, sal o diversos solvatos tales como hidrato. La sal se puede producir mediante la realización de un tratamiento de formación de sal habitual.

10 El aislamiento y la purificación se llevan a cabo mediante el empleo de técnicas químicas usadas habitualmente tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización y diversos tipos de cromatografía.

15 Se pueden aislar diversos isómeros de la forma habitual, haciendo uso de las diferencias en propiedades fisicoquímicas entre los isómeros correspondientes. Por ejemplo, se pueden separar isómeros ópticos mediante un método de resolución óptica general tal como una cristalización fraccional o cromatografía. Además, se puede producir un isómero óptico a partir de un compuesto de partida activo ópticamente apropiado.

20 Además, la invención también se refiere a un nuevo intermedio, un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula general (IIa), que es útil en la producción del derivado de fenilpiridincarbonilpiperazina (I).



(en la que

35 R^{1a} representa un halógeno, un alquilo inferior, O-un alquilo inferior, O-(un alquilo inferior sustituido con halógeno o halógenos), NH₂, NH-un alquilo inferior, N(un alquilo inferior)₂, NHCO-un alquilo inferior, O-un alquileno inferior-NH-un alquilo inferior, O-un alquileno inferior-N(un alquilo inferior)₂, O-un alquileno inferior-CO₂R⁰, O-un alquileno inferior-un anillo de hidrocarburo u O-un alquileno inferior-un heterociclo,

40 R^{2a} representa H o un grupo descrito en R^{1a},

o se combinan R^{1a} y R^{2a} para formar -O-un alquileno inferior-O-,

45 con tal que (1) cuando R^{2a} es H, R^{1a} representa un grupo distinto de metilo, etilo, OMe, NH₂, NHMe o Cl y (2) cuando R^{2a} es metilo, R^{1a} representa un grupo distinto de metilo, respectivamente; se aplicará lo mismo en lo sucesivo).

50 El compuesto de ácido carboxílico (IIa) se incluye en el compuesto de ácido carboxílico (II) descrito en el intermedio anterior. Los grupos preferibles para R^{1a} y R^{2a} en el compuesto (IIa) son los mismos que los grupos preferibles para R¹ y R² en el compuesto (I).

Aplicabilidad industrial

55 Además, el compuesto (I) de la invención tiene una actividad inhibidora de PDE4 excelente y es por tanto útil como agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades respiratorias (por ejemplo, asma bronquial (incluyendo asma atópica), EPOC, bronquitis crónica, enfermedades neumónicas y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)) en las que participa PDE4. En particular, se puede esperar que sea un agente para la prevención y/o tratamiento del asma bronquial y de la EPOC.

60 Además, el compuesto de la invención también es útil como agente para la prevención y/o tratamiento de otras enfermedades en las que se conoce implicación de PDE4, tales como las que conciernen a una citoquina (IL-1, IL-4, IL-6 y TNF (factor de necrosis tumoral)) o similar (por ejemplo, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis bacteriana Gram negativa, síndrome del choque tóxico, nefritis, hepatitis, infección (bacteriana y vírica) e insuficiencia circulatoria (insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía) o similar).

65

ES 2 316 575 T3

Se confirmó la disponibilidad del compuesto (I) de la invención mediante los siguientes ensayos.

Ejemplo de Ensayo 1

Actividad inhibidora de PDE4

1) Se purificó una solución que contenía PDE4 a partir de músculo de ventrículo de rata del siguiente modo. El corazón extirpado de una rata Wistar macho bajo anestesia con éter se lavó con solución salina fisiológica y después se separó el ventrículo. El ventrículo separado de este modo se cortó finamente con tijeras y se suspendió en un tampón A (Bis-Tris 20 mM, acetato de sodio 50 mM, EDTA 2 mM, 2-mercaptoetanol 5 mM, benzamideno 2 mM, fluoruro de fenil-metil-sulfonilo 0,05 mM, pH 6,5) que contenía Cóctel Inhibidor de Proteasa para Extractos de Células de Mamíferos (SIGMA) al 1%. Después, las células se rompieron usando un Polytron y se sometieron a ultracentrifugación (100.000 G, 60 minutos, 4°C) para obtener una fracción soluble.

2) La fracción soluble resultante se cargó en una columna de Q-Sepharose de 2,6 x 10 cm equilibrada con el tampón A. Después, la columna se lavó con 1.200 ml del tampón A para eliminar la proteína no combinada. La proteína combinada con la columna se eluyó usando 750 ml del tampón A que contiene una solución de acetato de sodio de gradiente lineal de desde 0,05 hasta 1,00 M, y se recuperaron 110 tubos conteniendo cada uno una fracción de 7 ml. Se investigó la actividad de PDE metabolizante de AMPc de cada fracción obtenida en presencia o ausencia de GMPc y calcio/calmodulina. Se usó cada fracción que mostraba actividad metabolizante de AMPc y no recibía influencia sobre la actividad metabolizante de AMPc por la presencia de GMPc o calcio/calmodulina, como una solución madre para la inspección de la actividad inhibidora de PDE4.

3) Se permitió que cada compuesto de ensayo en una concentración deseada se sometiera a 10 minutos de la reacción a 30°C en una mezcla de reacción que contenía Tris-HCl 40 mM (pH 8,0), cloruro de magnesio 5 mM, 2-mercaptoetanol 4 mM, AMPc 1 μ M, [3 H]AMPc 1 μ Ci/ml y la solución madre de PDE4. La reacción se detuvo por adición de $\frac{1}{2}$ volumen de una suspensión de perlas SPA de silicato de itrio recubiertas con polilisina (Amersham) 20 mg/ml que contenía sulfato de cinc 18 mM y 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) 5 μ M a la solución de reacción y se midió la radiactividad.

Se definió como CI_{50} una concentración de compuesto de ensayo que inhibe el 50% de la actividad metabólica de PDE4 y se calculó para cada compuesto. Se midió de modo similar la actividad inhibidora contra PDE1, PDE2, PDE3 y PDE5 mediante la aplicación del método de ensayo anterior y del método descrito en el documento WO97/19078.

Como resultado de la medición anterior, se puso de manifiesto que los compuestos de los Ejemplos 2, 10, 15, 32, 43, 45, 77, 95, 99 y 112 tienen un valor de CI_{50} de 12 nM o menos para PDE4. Además, en la misma concentración, apenas mostraron actividad inhibidora contra PDE1, PDE2, PDE3 y PDE5. En consecuencia, se confirmó que el compuesto de la invención es un inhibidor de PDE4 potente y selectivo.

Ejemplo de Ensayo 2

Ensayo de evaluación de la capacidad de absorción oral y del perfil farmacocinético usando la actividad inhibidora de producción de TNF- α como índice

1) Se administró por vía oral cada compuesto de ensayo suspendido en agua purificada que contenía metilcelulosa al 0,5% a una rata Fisher macho de ocho semanas de edad a una dosis de 10 mg/kg. En el grupo de control, se administró un disolvente (metilcelulosa al 0,5% en agua purificada, 3 ml/kg) de la misma manera. Después de la administración oral, se recogieron periódicamente muestras de sangre en presencia de heparina a partir de la vena caudal de cada rata bajo anestesia con éter y se preparó el plasma de la forma habitual.

2) El plasma preparado anteriormente (concentración final del 2,5%), medio RPMI1640 que contenía suero fetal bovino al 10%, 20 μ l de sangre completa de rata Wistar macho y LPS (concentración final de 3 μ g/ml) se dispersaron en una placa de cultivo de 96 pocillos, de modo que el volumen total por cada pocillo fuera de 200 μ l, seguido de cultivo a 37°C usando un incubador de CO₂ durante una noche. Después de la finalización del cultivo, la placa se centrifugó (1.500 r.p.m., 10 minutos), se recuperó el sobrenadante y la cantidad de TNF- α en el sobrenadante se midió usando un kit ELISA disponible en el mercado.

Como resultado de este ensayo, se puso de manifiesto que el compuesto de la invención tenía buena capacidad de absorción oral.

Basado en los resultados de los ensayos de medición de actividad inhibidora anteriores, se confirmó que el compuesto (I) de la invención muestra actividad inhibidora selectiva y potente contra PDE4, así como una buena capacidad de absorción oral, y, por lo tanto, es evidente que es útil como agente para prevenir y tratar enfermedades en las que participa PDE4.

ES 2 316 575 T3

Ejemplo de Ensayo 3

Acción sobre la infiltración de eosinófilos inducida por antígeno en vías respiratorias de rata

5 Se administró una solución de OA para sensibilización (concentración final: OA; 1 mg/ml, Al(OH)₃; 20 mg/ml) por vía intraperitoneal a una rata hembra Brown Norway de cuatro semanas de edad (Charles River Japan, Inc., Kanagawa) de forma continua durante 3 días a una dosis de 1 ml por rata para lograr la sensibilización con antígeno. Se asignó que el primer día de administración era el Día 0. El Día 21 ó 22 se atomizó OA al 1%/solución salina fisiológica mediante un nebulizador ultrasónico (NE-U12, Omron) y la rata sensibilizada se expuso al antígeno permitiendo que la rata inhalara el OA atomizado durante 20 minutos para inducir la infiltración de eosinófilos en las vías respiratorias. Además, un grupo en el que se inhaló solución salina fisiológica por exposición se usó como grupo de control normal. Se suspendió un compuesto de ensayo en una solución acuosa de MC al 0,5% y se administró la suspensión por vía oral 1 hora antes de la inhalación y exposición a antígeno. El animal estuvo en estado de ayuno desde el día antes de la inhalación y exposición a antígeno y, después de la inhalación y exposición a antígeno, se liberó del estado de ayuno. Después de 24 horas desde la inhalación y exposición a antígeno, el animal se sometió a laparotomía bajo anestesia con Nembutal y se exanguinó a partir de la aorta abdominal hasta la muerte. Después, se insertó una cánula (catéter venoso Atom de 6 Fr, Atom) en las vías respiratorias y se llevó a cabo un lavado broncoalveolar (BAL) por repetición de la operación de inyectar y recuperar 2 ml de solución salina fisiológica que contenía heparina (1 unidad/ml) cinco veces (10 ml en total). Después, el líquido BAL recuperado se centrifugó a 500 x g (4°C, 10 minutos), el sobrenadante se eliminó y el precipitado (fracción celular) se resuspendió con 500 μ l de solución salina fisiológica que contenía heparina (1 unidad/ml). La concentración de leucocitos totales en el líquido resuspendido se midió mediante un aparato hemocitómetro (celltac- α , Nihon Kohden Corporation) y después se preparó y se tiñó una muestra de extensión con un líquido de tinción de sangre para diferenciación (Dif Quick, International Reagents Corporation), después se observó bajo el microscopio para calcular la proporción de abundancia de eosinófilos a partir de las características morfológicas. En base al número total de leucocitos y a la proporción de abundancia de eosinófilos, se calculó el número total de eosinófilos y, de ese modo, se evaluó el efecto del fármaco.

Ejemplo de Ensayo 4

Acción sobre la infiltración de neutrófilos inducida por LPS en vías respiratorias de rata

35 Se indujo la infiltración de neutrófilos en las vías respiratorias por administración, dentro de las vías respiratorias por medio de una sonda de 200 μ l, una solución de LPS (lipopolisacárido de *E. coli* 0127:B8 Boivin, DIFCO) 10 μ g/ml disuelta en solución salina fisiológica a una rata macho Wister de seis semanas de edad (Charles River Japan, Inc., Kanagawa) anestesiada mediante la administración de una cantidad apropiada de una solución mixta de ketamina/xilazina por vía intraperitoneal. Además, un grupo en el que se administró solución salina fisiológica dentro de las vías respiratorias se usó como un grupo de control normal. Un compuesto de ensayo se suspendió en una solución acuosa de MC al 0,5% y la suspensión se administró por vía oral 1 hora antes de la administración de LPS dentro de las vías respiratorias. El animal estaba en un estado de ayuno desde el día antes de la administración de LPS dentro de las vías respiratorias y, después de la administración de LPS dentro de las vías respiratorias, se liberó del estado de ayuno. Después de 24 horas desde la administración de LPS dentro de las vías respiratorias, el animal se sometió a laparotomía bajo anestesia con Nembutal y se exanguinó a partir de la aorta abdominal hasta la muerte. Después, se midió la concentración de leucocitos totales de una forma similar al Ejemplo de Ensayo 3 anterior. Además, la proporción de abundancia de neutrófilos se calculó de manera similar a partir de las características morfológicas observadas bajo el microscopio. En base al número total de leucocitos y a la proporción de abundancia de neutrófilos, se calculó el número total de neutrófilos y, de ese modo, se evaluó el efecto del fármaco.

50 La preparación farmacéutica que contiene uno o dos o más de los compuestos de la invención o sales de los mismos como el ingrediente activo, se prepara usando vehículos, excipientes y otros aditivos que se usan generalmente en la preparación de medicamentos.

55 La administración puede ser administración oral en la forma de, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos o líquidos, o administración parenteral en la forma de, por ejemplo, inyecciones intravenosas o intramusculares, supositorios, preparaciones transdérmicas, preparaciones transnasales o inhalaciones. La dosis se decide opcionalmente en respuesta a cada caso, por ejemplo, tomando en consideración los síntomas, edad y sexo de cada paciente a tratar, pero habitualmente es aproximadamente de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg por día por adulto en el caso de la administración oral, que se administra una vez al día o por división en 2 a 4 dosis por día. Además, cuando se realiza una administración intravenosa debido a los síntomas, se administra una o varias veces al día generalmente dentro del intervalo de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por día por adulto. Además, en el caso de inhalación, se administra una o varias veces al día generalmente dentro del intervalo de 0,0001 mg/kg a 1 mg/kg por día por adulto.

65 La composición sólida para la administración oral de acuerdo con la invención se usa en la forma de, por ejemplo, comprimidos, polvos o gránulos. En dicha composición sólida, una o más sustancias activas se mezclan con al menos un excipiente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, po-

ES 2 316 575 T3

livinilpirrolidona o metasilicato de aluminio y magnesio. De forma habitual, la composición puede contener aditivos inertes incluyendo un lubricante tal como estearato de magnesio y un agente disgregante tal como carboximetilalmidón de sodio o un agente adyuvante de solubilización. Si es necesario, se pueden recubrir comprimidos o píldoras con una película de azúcar o un agente de recubrimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para administración oral contiene, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables, líquidos, suspensiones, jarabes y elixires y contiene un disolvente inerte usado generalmente tal como agua purificada o etanol. Además del disolvente inerte, esta composición también puede contener agentes auxiliares tales como un agente solubilizante, un agente humectante y un agente de suspensión, así como edulcorantes, saborizantes, aromatizantes y antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen líquidos, suspensiones y emulsiones acuosos o no acuosos asépticos. Los ejemplos del disolvente acuoso incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, un aceite vegetal tal como aceite de oliva, un alcohol tal como etanol y polisorbato 80 (nombre comercial). Dicha composición puede contener adicionalmente un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante y un agente adyuvante de solubilización. Estas composiciones se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, mezcla de un germicida o irradiación. Además, éstas se pueden usar convirtiéndolas primero en composiciones sólidas estériles y disolviéndolas en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

Las preparaciones para administración a través de membranas mucosas tales como inhalaciones y preparaciones transnasales se usan en forma de sólido, líquido o semisólido, y se pueden producir de acuerdo con métodos conocidos hasta ahora. Por ejemplo, se puede añadir opcionalmente a la misma un excipiente tal como lactosa o almidón y adicionalmente un agente regulador del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante y un agente espesante. Para la administración, se puede usar un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, usando un dispositivo conocido tal como un dispositivo inhalador de dosis medida o un nebulizador, el compuesto se puede administrar en solitario o como un polvo de mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un dispositivo inhalador de polvo seco o similar puede ser un dispositivo para un solo uso o un dispositivo para varios usos, en el que se puede utilizar un polvo seco o una cápsula que contiene un polvo. Como alternativa, puede estar en forma de un pulverizador de aerosol presurizado en el que se emplea un propulsor apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofuroalcano o dióxido de carbono.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La invención se describirá específicamente a continuación con referencia a Ejemplos que, sin embargo, no limitan el alcance de la invención. Se muestran métodos para producir los compuestos de partida en los Ejemplos de Referencia.

Ejemplo de referencia 1

A una mezcla de 6-cloropiridin-2-carboxilato de metilo, ácido 3,4-dimetoxifenilbórico, dimetoxietano y agua se añadieron acetato de paladio, trifenilfosfina y carbonato de sodio y se hicieron reaccionar a 100°C durante 1 hora para obtener 6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo. El compuesto obtenido de este modo se hizo reaccionar a 60°C durante 30 minutos en una solución mixta de THF-metanol con adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, por lo que se obtuvo ácido 6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico.

Ejemplo de referencia 2

A una solución de THF de 4-bromo-2-cloroanisol se añadió una solución de n-butillito/n-hexano a -78°C seguido de 30 minutos de agitación. Después, se añadió borato de trimetilo y el conjunto se calentó a temperatura ambiente, seguido de 30 minutos de agitación. Usando el residuo obtenido por evaporación del disolvente en lugar del ácido 3,4-dimetoxifenilbórico se obtuvo un compuesto objetivo de una forma similar al Ejemplo de Referencia 1.

Ejemplo de referencia 3

Usando 1-benciloxi-4-bromo-2-metoxibenceno se obtuvo un compuesto objetivo de una forma similar al Ejemplo de Referencia 2, con la excepción de que la hidrólisis se llevó a cabo en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a 100°C durante 2,5 días.

ES 2 316 575 T3

Ejemplo de referencia 4

Se obtuvo 1-[[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-(t-butoxicarbonil)piperazina usando ácido 6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico y t-butoxicarbonilpiperazina de una forma similar al Ejemplo 2 que se mencionará a continuación. Además, se añadió una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M al mismo y el conjunto se hizo reaccionar para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 5

Se obtuvo 1-benciloxicarbonil-4-(t-butoxicarbonil)-2-[(morfolin-4-il)carbonil]piperazina usando ácido 1-benciloxicarbonil-4-(t-butoxicarbonil)-piperazin-2-carboxílico y morfolina de una forma similar al Ejemplo 4 que se mencionará a continuación. Se añadió a la misma una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M en acetato de etilo y el conjunto se hizo reaccionar para obtener 1-benciloxicarbonil-2-[(morfolin-4-il)carbonil]piperazina. El compuesto se calentó a reflujo durante 1 día en tolueno en presencia de bromobenceno, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y t-butóxido de sodio para obtener 1-benciloxicarbonil-2-morfolinocarbonil-4-fenilpiperazina. Además, el compuesto obtenido de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 días en etanol en presencia de paladio/carbono al 10% en una atmósfera de hidrógeno de presión normal. Después de la filtración de la materia insoluble, el residuo obtenido por evaporación del disolvente se disolvió en etanol, se añadió paladio/carbono al 10% y formato de amonio al mismo y el conjunto se agitó a una temperatura del baño de aceite de 70°C durante 2,5 días para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 6

Se añadió carbonato de potasio y bromuro de bencilo a una solución de DMF de 4-bromo-2-etilfenol y el conjunto se agitó a una temperatura del baño de aceite de 60°C durante 30 minutos para obtener bencil(4-bromo-2-etilfenil)éter, que se trató después de una forma similar a la primera mitad del Ejemplo de Referencia 2 para obtener 6-(4-benciloxi-3-etilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo. El compuesto obtenido se agitó en una solución mixta de metanol y THF en presencia de paladio/carbono al 10% en una atmósfera de hidrógeno de presión normal a temperatura ambiente durante 24 horas y después se disolvió el producto obtenido de este modo en ácido trifluoroacético. Se añadió pentametilbenceno al mismo con enfriamiento con hielo y el conjunto se agitó a una temperatura del baño de aceite de 50°C durante 1 hora, y adicionalmente, a temperatura ambiente durante 4,5 días para obtener 6-(3-etil-4-hidroxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo. El compuesto obtenido se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico en piridina para obtener 6-(3-etil-4-trifluorometanosulfoniloxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo. Además, a una solución de 1,4-dioxano del compuesto de éster obtenido anteriormente se añadió tributilviniltina, cloruro de litio, tertaquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 2,6-di-t-butil-4-metilfenol, y el conjunto se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, se añadió adicionalmente tertaquis(trifenilfosfina)paladio(0) al mismo, seguido de 2 días de calentamiento a reflujo. Después, se añadió fluoruro de potasio al mismo a temperatura ambiente y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 2 días para obtener 6-(3-etil-4-vinilfenil)piridin-2-carboxilato de metilo. El compuesto se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M en metanol para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 7

Se añadió carbonato de potasio y yoduro de metilo a una solución de DMF de 6-(3-etil-4-hidroxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo, y el conjunto se agitó a una temperatura del baño de aceite de 70°C durante 2 horas para obtener 6-(3-etil-4-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo, que se agitó después en metanol y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a una temperatura del baño de aceite de 60°C durante 1 hora para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 8

Se hizo reaccionar 4-yodofenol con clorhidrato de 2-clorodimetilaminoetano en DMF con calentamiento en presencia de carbonato de potasio para obtener [2-(4-yodofenoxi)etil]dimetilamina. El compuesto obtenido se hizo reaccionar en tolueno con calentamiento en presencia de piperazin-1-carboxilato de t-butilo, t-butóxido de sodio, tri(2-metilfenil)fosfina y una cantidad catalítica de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 9

Se hizo reaccionar 2,6-dicloropiridina con piperazina-1-carboxilato de t-butilo en N,N-dimetilimidazolidinona con calentamiento en presencia de carbonato de potasio para obtener un compuesto objetivo.

ES 2 316 575 T3

Ejemplo de referencia 10

En un disolvente mixto de THF-metanol, se agitó 6-(3-benciloxi-4-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo en presencia de paladio/carbono en una atmósfera de hidrógeno para obtener 6-(3-hidroxi-4-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo. El compuesto obtenido se hace reaccionar con bromuro de ciclopropilmetilo y carbonato de potasio en DMF con calentamiento para obtener 6-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)piridin-2-carboxilato de metilo, que se hizo reaccionar adicionalmente en un disolvente mixto de THF-metanol con calentamiento con adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 11

A una solución de tolueno de 4-bromo-2-cloroanisol se añadió 1-(t-butoxicarbonil)-piperazina, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y t-butoxido de sodio, seguido de 4 horas de calentamiento a una temperatura del baño de aceite de 110°C. Después, se llevaron a cabo el post-tratamiento y la purificación de una forma habitual para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 12

Se añadió ácido trifluoroacético a una solución de cloroformo de 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3-cloro-4-metoxifenil)piperazina y el conjunto se agitó durante 30 minutos. Después se llevaron a cabo el post-tratamiento y la purificación de una forma habitual para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 13

Se agitó una solución de NMP de 6-cloronicotinonitrilo y (\pm)-trans-2,5-dimetilpiperazina a una temperatura del baño de aceite de 120°C durante 1 hora para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 14

Se añadió carbonato de potasio a una solución de NMP de 4-fluorobenzaldehído y 1-(t-butoxicarbonil)piperazina y el conjunto se agitó con calentamiento. Después, se llevaron a cabo el post-tratamiento y la purificación de una forma habitual para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 15

Se añadió 2-clorobenzotiazol a piperazina fundida a 150°C, seguido de 1 hora de agitación. Después, se llevaron a cabo el post-tratamiento y la purificación de una forma habitual para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 16

A una mezcla de hidruro de sodio al 60% y THF se añadió gota a gota dietilfosfonoacetato de etilo y 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]benzaldehído adicional con enfriamiento a 0°C, seguido de agitación. Después, se llevó a cabo el post-tratamiento y la purificación de una forma habitual para obtener 3-{4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenil}acrilato de etilo. Adicionalmente, se llevó a cabo una reducción catalítica usando paladio/carbono para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 17

Se agitó una solución de DMSO de 6-cloro-nicotinato de metilo y piperazina a una temperatura del baño de aceite de 120°C para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 18

Se añadió paladio/carbono a una solución mixta de metanol-THF de 1-(3-benciloxi-4-nitrofenil)-4-(t-butoxicarbonil)piperazina, seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno. Se añadieron ortoformato de metilo y ácido p-toluenosulfónico a una solución de metanol de 2-amino-5-[1-(t-butoxicarbonil)piperazin-4-il]fenol obtenida mediante post-tratamiento y purificación de una forma habitual, seguido de calentamiento con agitación. Después, se llevaron a cabo el post-tratamiento y la purificación de una forma habitual para obtener un compuesto objetivo.

ES 2 316 575 T3

Ejemplo de referencia 19

Se hizo reaccionar ácido N-benciliminodiacético con CDI y 5-aminoindol en THF para obtener 4-bencil-1-(1H-indol-5-il)piperazin-2,6-diona, que después se hizo reaccionar con hidruro de litio y aluminio en THF. Se añadieron ácido clorhídrico concentrado e hidróxido de paladio a una solución de etanol del compuesto obtenido de este modo y el conjunto se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno de 3 atm durante 65 horas para obtener un compuesto objetivo.

10 Ejemplo de referencia 20

Se hizo reaccionar 4-(2-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carbaldehído y 2-(dimetilamino)etanol en DMF en presencia de t-butoxido de potasio. Se hizo reaccionar el compuesto obtenido de este modo en metanol en presencia de carbonato de potasio a 80°C durante 24 horas para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 21

Se hicieron reaccionar 4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]benzaldehído y bromuro de [3-(etoxicarbonil)propil]trifenilfosfonio en THF en presencia de t-butoxido de potasio para obtener 5-{4-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenil}-4-pentenoato de etilo, que después se sometió a una reducción catalítica usando paladio/carbono para obtener un compuesto objetivo.

25 Ejemplo de referencia 22

Se hizo reaccionar 2-bromo-6-yodopiridin-3-ol con carbonato de potasio y bromuro de bencilo para obtener 3-(benciloxi)-2-bromo-6-yodopiridina, que después se hizo reaccionar de una forma similar al Ejemplo de Referencia 11, al Ejemplo 22 y al Ejemplo 4, sucesivamente. Además, el producto resultante se sometió a una reducción catalítica usando paladio/carbono para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 23

A una solución de DMF de 2-bromo-6-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}piridin-3-ol se añadió hidruro de sodio al 60% y 4-bromobutanoato de etilo, seguido de 1 hora de reacción a temperatura ambiente. Después, se llevaron a cabo el post-tratamiento y la purificación de una forma habitual para obtener un compuesto objetivo.

40 Ejemplo de referencia 24

Se trataron 4-(2-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carbaldehído y alcohol bencílico de una forma similar al Ejemplo de Referencia 20 y al Ejemplo 4 sucesivamente. Después, el producto resultante se sometió a una reducción catalítica usando paladio/carbono y se trató adicionalmente de una forma similar al Ejemplo de Referencia 23 para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 25

A 4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-1-(4-hidroxifenil)piperazina se añadió 1,2-dibromoetano, una solución de hidróxido sodio acuosa 2 M, hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio y agua, seguido de agitación a 60°C. Después del enfriamiento de la solución de reacción, se añadieron agua y cloroformo a la misma, la materia insoluble se eliminó por filtración, y el producto resultante se sometió después a post-tratamiento y purificación de una forma habitual para obtener un compuesto objetivo.

Ejemplo de referencia 26

Se añadió t-butoxido de potasio a una solución de DMF de 2,5-dibromopiridina y 2-(dimetilamino)etanol y el conjunto se agitó a una temperatura del baño de aceite de 100°C durante 3 horas para obtener N-{2-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]etil}-N,N-dimetilamina, que se trató adicionalmente de una forma similar a los Ejemplos de Referencia 11 y 12 para obtener un compuesto objetivo.

65

ES 2 316 575 T3

Ejemplo de referencia 27

Se trató 2-(benciloxi)-6-bromonaftaleno de una forma similar al Ejemplo de Referencia 11, al Ejemplo 22 y al Ejemplo 4, sucesivamente, para obtener 1-[6-(benciloxi)-2-naftil]-4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazina. El compuesto se disolvió en ácido trifluoroacético, se añadió pentametilbenceno al mismo con enfriamiento con hielo y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y adicionalmente a una temperatura del baño de aceite de 40°C durante 2 horas para obtener un compuesto objetivo.

10 Ejemplo de referencia 28

A una solución de acetonitrilo de (\pm)-trans-4-(2,5-dimetilpiperazin-1-il)benzaldehído se añadió di(t-butoxicarbonil)dicarbonato y 4-dimetilaminopiridina, seguido de agitación. Después, se llevó a cabo el post-tratamiento y la purificación de una forma habitual para obtener un compuesto objetivo.

15

Ejemplo de referencia 29

Se agitó una solución de NMP de fluoro-4-nitrobenceno y (\pm)-trans-2,5-dimetilpiperazina a una temperatura del baño de aceite de 120°C durante 3 horas para obtener (\pm)-trans-2,5-dimetil-1-(4-nitrofenil)piperazina, que se trató adicionalmente de una forma similar al Ejemplo 4 para obtener un compuesto objetivo.

20

Ejemplo de referencia 30

25

Se añadió 3-oxobutirato de metilo a una solución de anhídrido acético de 1-óxido de 6-cloroquinolina, seguido de 30 minutos de agitación a una temperatura del baño de aceite de 40°C. Se añadió el compuesto obtenido de este modo a ácido clorhídrico al 10% y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente para obtener (6-cloroquinolin-2-il)acetato de metilo. El compuesto se trató adicionalmente de una forma similar al Ejemplo de Referencia 11, al Ejemplo 22 y al Ejemplo 4 sucesivamente, para obtener un compuesto objetivo.

30

De una forma similar a los Ejemplos de Referencia anteriores o a los siguientes Ejemplos se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 31 al 69 mostrados en las siguientes Tablas 1 a 5, respectivamente. Se muestran las estructuras y datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos de Referencia 1 a 69 en las Tablas 1 a 5.

35

Ejemplo 1

A una solución de THF (20 ml) de 740 mg de 2-oxo-3-fenilpiperazina se añadieron 638 mg de hidruro de litio y aluminio, seguido de 3 horas de calentamiento a reflujo. La solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió de sulfato de sodio decahidrato hasta que desapareció el gel en la solución de reacción. Después de agitar un tiempo, se eliminó la materia insoluble por filtración. Se añadió 2-fenilpiperazina bruta obtenida por evaporación del disolvente a una solución de THF (20 ml) de 500 mg de ácido 6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico y se añadieron adicionalmente a la misma 556 mg de clorhidrato de WSC y 260 mg de HOBt, seguido de 2 días de agitación a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener cristales amorfos incoloros (670 mg). El compuesto se disolvió en etanol y se añadieron 192 mg de ácido fumárico al mismo para formar su sal de fumarato, que se después recristalizó a partir de etanol-acetato de etilo para obtener 607 mg de 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(3-fenilpiperazin-1-carbonil)piridina 0,5 fumarato como cristales incoloros.

50

Ejemplo 2

55

A una solución de THF (20 ml) de 500 mg de ácido 6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico se añadieron 0,18 ml de cloruro de oxalilo y una gota de DMF con enfriamiento con hielo. Después de 30 minutos de agitación, la solución de reacción se añadió gota a gota a una solución de piridina (10 ml) de 370 mg de 4-(4-metoxifenil)piperazina con enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y se llevó a cabo adicionalmente la recristalización a partir de acetato de etilo-acetonitrilo para obtener 370 mg de 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-(4-metoxifenil)piperazina como cristales incoloros.

65

ES 2 316 575 T3

Ejemplo 3

Se hicieron reaccionar 0,62 g de 4-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]piperazin-1-carboxilato de t-butilo en 15 ml de una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M. A una solución de DMF (15 ml) de 0,86 g de un producto bruto obtenido por evaporación del disolvente se añadieron 0,34 g de clorhidrato de WSC, 0,24 g de HOBt y 0,41 g de ácido 6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico, seguido de 65 horas de reacción a temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadieron a la misma 0,34 g de hidrocloreuro de WSC, 0,24 g de HOBt y 0,50 ml de trietilamina, seguido de 8,5 horas de agitación a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) y después el compuesto obtenido de este modo se sometió a formación de sal con 106 mg de ácido oxálico. Se llevó a cabo una recrystalización (etanol) para obtener 253 mg de dioxalato de 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]piperazina como cristales amarillo claro.

Ejemplo 4

A una solución de THF (20 ml) de 500 mg de ácido 6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico y 500 mg de 1-(5-clorotiazol-2-il)piperazina se añadieron 400 mg de clorhidrato de WSC, 320 mg de HOBt y 0,3 ml de trietilamina a temperatura ambiente. Después de 4 horas de agitación, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporarse el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y se llevó a cabo adicionalmente una recrystalización a partir de éter diisopropílico-acetonitrilo para obtener 560 mg de 1-(5-clorotiazol-2-il)-4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazina como cristales incoloros.

Ejemplo 5

Se añadieron una solución de formalina acuosa al 36%, ácido acético y triacetoxiborohidruro de sodio a una solución de THF de 4-[N-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)amino]butanoato de etilo, seguido de agitación. Después, se llevaron a cabo post-tratamiento y purificación de una forma habitual para obtener 4-[N-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)-N-metilamino]butanoato de etilo.

Ejemplo 6

A una solución mixta de THF (5 ml) y metanol (5 ml) de 1,01 g de 3-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)propanoato de etilo se añadieron 5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, seguido de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporarse el disolvente, los cristales brutos obtenidos de este modo se recrystalizaron a partir de etanol para obtener 673 mg de ácido 3-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)propanoico como cristales incoloros.

Ejemplo 7

En 15 ml de una solución de ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 M se agitaron 0,71 g de 2-cloro-6-(4-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirazina a temperatura ambiente durante 7 horas. El disolvente se evaporó para obtener un producto bruto de clorhidrato de 2-cloro-6-(piperazin-1-il)pirazina. El producto bruto obtenido y 0,62 g de ácido 6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico se trataron de una forma similar al Ejemplo 4 para obtener 594 mg de 2-cloro-6-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}pirazina como cristales amarillo claro.

Ejemplo 8

A una solución de diclorometano (10 ml) de 353 mg de 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-(piridin-4-il)piperazina se añadieron 195 mg de ácido m-cloroperbencenoico, seguido de 1 hora de agitación a 5°C. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y después se llevó a cabo una recrystalización (etanol-acetato de etilo) para obtener 294 mg de 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-(1-oxidopiridin-4-il)piperazina 1,5 hidrato como cristales amarillo claro.

ES 2 316 575 T3

Ejemplo 9

A una solución mixta de etanol (70 ml) y agua (25 ml) de 2,5 g de 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-(4-nitrofenil)piperazina se añadieron 0,15 g de cloruro de amonio y 3,1 g de hierro reducido, seguido de 2 horas de calentamiento a reflujo. Se filtró la solución de reacción a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al residuo obtenido de este modo, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y, además, se llevó a cabo una cristalización a partir de acetonitrilo-acetato de etilo para obtener 2,1 g de 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-(4-aminofenil)piperazina como cristales rosa claro.

Ejemplo 10

A una solución de DMF (10 ml) de 1,50 g de 4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenol se añadió 1,00 g de 4-clorometilpiridin-N-óxido y 3,00 g de carbonato de cesio, seguido de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente. Después de calentarse a 60°C, la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Después, se añadió a la misma 1,00 g de 4-clorometilpiridin-N-óxido y 1,50 g de carbonato de cesio y el conjunto se agitó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y después se llevó a cabo una recristalización a partir de etanol para obtener 440 mg de 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-[4-(1-óxido-4-piridilmetoxi)fenil]piperazina como cristales amarillo claro.

Ejemplo 11

A una solución de etanol (6 ml) de 327 mg de monoclóhidrato de 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazina se añadieron 0,28 ml de trietilamina y 148 mg de 2,4-dicloropirimidina, seguido de 2 horas de agitación a una temperatura del baño de aceite de 90°C. Después de evaporarse el disolvente, se añadió agua al mismo, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y adicionalmente, se llevó a cabo una recristalización a partir de acetonitrilo-éter diisopropílico para obtener 70 mg de 2-cloro-4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}pirimidina monohidrato como cristales incoloros.

Ejemplo 12

Se añadieron 63 mg de CDI a una solución de THF (5 ml) de 171 mg de ácido 4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}benzoico, seguido de agitación a 60°C. Adicionalmente, se añadieron 52 mg de CDI dos veces a la misma, y el conjunto se agitó a 60°C durante 24 horas en total. Después de enfriarse la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadieron a la misma 0,25 ml de amoniaco acuoso, seguido de 6 horas de agitación a temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadieron a la misma 0,5 ml de amoniaco acuoso y el conjunto se agitó a temperatura ambiente. Se recogieron los cristales precipitados de este modo mediante filtración y recristalización a partir de metanol-THF para obtener 68 mg de 4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}benzamida como cristales incoloros.

Ejemplo 13

A una solución mixta de etanol (8 ml) y THF (8 ml) de 159 mg de 4-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de bencilo se añadieron 18 mg de paladio/carbono al 10% en una atmósfera de argón. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno de presión normal, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol-amoniaco acuoso) y después se llevó a cabo una recristalización a partir de acetonitrilo para obtener 70 mg de 4'-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}piperidin-4-carboxianilida como cristales incoloros.

Ejemplo 14

Se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético a 0°C a una solución de cloroformo (5 ml) de 1,20 g de 1-(benzofuran-5-il)-4-(t-butoxicarbonil)piperazina, y el conjunto se calentó a temperatura ambiente, seguido de 1 hora de agitación. Después de la neutralización con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, se llevó a cabo una extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera. Después de secado sobre sulfato de magnesio anhidro, el

ES 2 316 575 T3

disolvente se evaporó. Usando una porción de 500 mg de los 910 mg de 1-(benzofuran-5-il)piperazina obtenidos de este modo, se obtuvieron 420 mg de 1-(benzofuran-5-il)-4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazina como cristales incoloros.

5 Ejemplo 15

10 A una solución de DMF (3 ml) de 355 mg de 1-(4-aminofenil)-4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazina se añadieron 130 mg de 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano, 77 mg de yoduro de sodio y 249 mg de carbonato de potasio, seguido de agitación durante una noche a 100°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida y después se añadió agua a la misma, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y después se llevó a cabo una cristalización a partir de etanol-éter dietílico para obtener 210 mg de 4-(4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)morfolina como cristales amarillos.

Ejemplo 16

20 A una solución de THF (2,5 ml) de 211 mg de 1-(4-aminofenil)-4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazina se añadieron 63,5 mg de cloruro de metanosulfonilo y 76,8 μ l de trietilamina, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadieron dos veces a la misma 79 mg de cloruro de metanosulfonilo y 103 μ l de trietilamina y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y después se llevó a cabo una cristalización a partir de acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 175 mg de 4'-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}metanosulfonanilida como cristales morado claro.

30 Ejemplo 17

35 Se añadieron 0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado a 233 mg de [(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}benzoil)amino]acetato de etilo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de concentrarse la solución de reacción a presión reducida, se llevó a cabo una cristalización a partir de 2-propanol-diisopropiléter para recoger clorhidrato de ácido [(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}benzoil)amino]acético por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de hexano para obtener 88 mg de ácido [(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}benzoil)amino]acético hidrato como cristales marrón claro.

40

Ejemplo 18

45 A una solución de NMP (7,5 ml) de 1,51 g de 2,5-dicloropirazina se añadieron 2,00 g de 1-(t-butoxicarbonil)piperazina y 2,00 g de carbonato de potasio, seguido de 1 hora de agitación con calentamiento a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 2,73 g de 2-cloro-5-(4-t-butoxicarbonilpiperazin-1-il)pirazina. Usando este compuesto se obtuvo 2-cloro-5-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}pirazina de forma similar al Ejemplo 14 como cristales incoloros.

55 Ejemplo 19

60 A una solución de metanol (20 ml) de 460 mg de 2-cloro-4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}pirimidina monohidrato se añadieron 150 mg de paladio/carbono al 10%, seguido de 23 horas de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno de presión normal. Se eliminó la materia insoluble por filtración y el residuo obtenido por evaporación del disolvente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y, adicionalmente, se llevó a cabo una recristalización a partir de acetonitrilo-éter diisopropílico para obtener 83 mg de 4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}pirimidina como cristales incoloros.

65 Ejemplo 20

A 297 mg de 4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-1-(4-hidroxifenil)piperazina se añadieron 623 mg de [1,3]dioxolan-2-ona y 147 mg de carbonato de potasio, seguido de 1,5 horas de agitación a 100°C. Después de enfriarse la

ES 2 316 575 T3

mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua y después ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, que después se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y después se llevó a cabo una recristalización a partir de acetato de etilo para obtener 41 mg de 2-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenoxi)etanol como cristales amarillo claro.

Ejemplo 21

A una solución de DMF (5 ml) de 213 mg de 6-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}piridin-3-ol se añadieron 81 mg de clorhidrato de (2-cloroetil)dimetilamina y 43 mg de hidruro de sodio al 60% con enfriamiento con hielo. Después de 1 hora de agitación a una temperatura del baño de aceite de 70°C, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo a cloroformo-metanol) y el producto obtenido de este modo (110 mg) se disolvió en etanol y se convirtió en su sal de oxalato por adición de 40 mg de ácido oxálico. Después, la sal se recristalizó a partir de etanol para obtener 81 mg de oxalato de 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-[5-(2-dimetilaminoetoxi)-2-piridil]piperazina como cristales incoloros.

Ejemplo 22

A una solución de cloroformo (3 ml) de 4-[2-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de t-butilo se añadieron 0,427 ml de una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M, seguido de 2 días de agitación a temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadieron a la misma 2 ml de cloroformo y 1 ml de una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió etanol a la mezcla de reacción y se recogieron los cristales brutos por filtración y se recristalizaron a partir de metanol para obtener 114 mg de tetraclorhidrato de 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]piperazina hidrato como cristales amarillo claro.

Ejemplo 23

A una solución mixta de etanol (37 ml) y agua (13 ml) de 1,42 g de (\pm)-trans-1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-2,5-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazina se añadieron 0,16 g de cloruro de amonio y 1,66 g de hierro reducido, seguido de 0,5 horas de calentamiento a reflujo. La solución de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo obtenido de este modo, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y el compuesto obtenido se trató con una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M para formar su sal. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se lavó con acetato de etilo para obtener 582 mg de clorhidrato de (\pm)-trans-4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il}anilina hidrato como cristales amarillo claro.

De una forma similar a los Ejemplos anteriores, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 24 a 115, que se muestran en las siguientes Tablas 6 a 8, respectivamente. Se muestran las estructuras y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos 1 a 115 en las Tablas 6 a 8.

Ejemplos 116 a 147

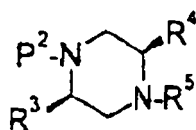
A una solución de DMF (0,7 ml) de 13 mg (0,05 mmol) de ácido 6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carboxílico se añadió una solución de DMF (0,06 ml) de cada una de diversas aminas (0,06 mmol) y 25 mg de diisopropiletilamina. Después, se añadió una solución de DMF (0,3 ml) de 23 mg de hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio a la misma, seguido de 24 horas de agitación a temperatura ambiente. Se añadió PS-isocianato (1,55 mmol/g, 100 mg; Argonaut) y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se filtró y se añadieron 3 ml de cloroformo y 3 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M al filtrado, seguido de agitación. La fase de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después el disolvente se evaporó para obtener cada compuesto de los Ejemplos 116 a 147 que se muestran en la siguiente Tabla 9. Se muestra la estructura y los datos fisicoquímicos de los compuestos individuales en la Tabla 9.

Además, se muestran las estructuras de los otros compuestos de la invención en las Tablas 10 a 13. Éstos se pueden sintetizar fácilmente usando los métodos de producción anteriores, los métodos descritos en los Ejemplos y métodos evidentes para los especialistas en la técnica, o métodos modificados de los mismos.

ES 2 316 575 T3

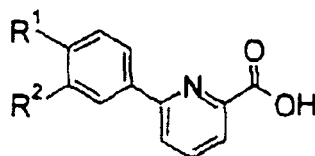
Se usan las siguientes abreviaturas en las Tablas siguientes. Ej.R.: Número de Ejemplo de Referencia, Ej.: Número de Ejemplo, N°: Número de compuesto, Datos: datos fisicoquímicos (F: FAB-MS (M+H)⁺, FN: FAB-MS (M-H)⁻, EI: EI-MS (M⁺), PF: punto de fusión (°C), RMN1: δ (ppm) de picos característicos de ¹H-RMN en CDCl₃, RMN2: δ (ppm) de picos característicos de ¹H-RMN en DMSO-d₆, Sal: Sal y disolvente contenido (Ox: oxalato, Fum: fumarato, columna en blanco: compuesto libre, el número antes de un compuesto, por ejemplo, 2 HCl significa diclorhidrato), Sin: método de producción (cada número indica un número de Ejemplo o un número de Ejemplo de Referencia producido de forma similar), Me: metilo, Et: etilo, cPr: ciclopropilo, tBu: t-butilo, Ph: fenilo, Bn: bencilo, Ac: acetilo, Pip: piperidin-1-ilo, Pip4: piperidin-4-ilo, Mor: morfolin-4-ilo, Pipr: piperazin-1-ilo y Pirr: pirrolidin-1-ilo. Además, el número antes de cada sustituyente muestra la posición de sustitución, por ejemplo, 2-Cl significa 2-cloro, 3,4-diMe significa a 3,4-dimetilo, 2,3,4-triMe significa 2,3,4-trimetilo, 4-Me-Pipr significa 4-metilpiperazin-1-ilo y 3,4-(OCH₂O) significa un grupo 3,4-metilendioxi, respectivamente.

TABLA 1



Ej. R.	Sin	P ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Datos
5	-	H		H	Ph	F: 276
13	-	H	Me	Me		F: 217
28	-	Boc	Me	Me	4-CHO-Ph	F: 319
31	Ej. R. 16	Boc	Me	Me		EI: 390
32	Ej. R. 21	Boc	Me	Me		FN: 417
33	Ej. R. 12	H	Me	Me		F: 291
34	Ej. R. 12	H	Me	Me		F: 319
35	Ej. R. 13	H	Me	Me	4-CHO-Ph	F: 219
36	Ej. R. 13	H	Me	Me	4-Ac-Ph	F: 233

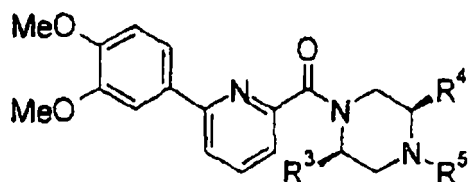
TABLA 2



ES 2 316 575 T3

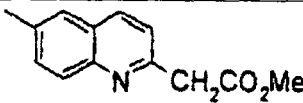
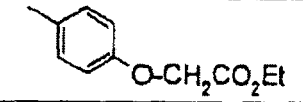
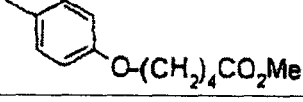
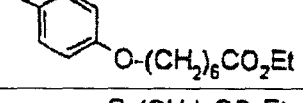
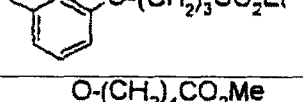
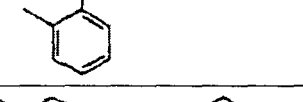
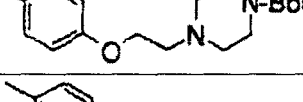
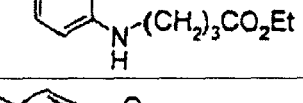
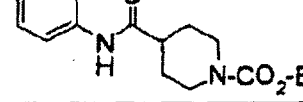
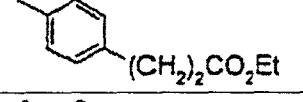
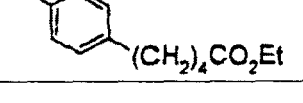

Ej. R.	Sin	R ¹	R ²	Datos
1	-	MeO	MeO	RMN2: 8,18 (1H, d, J= 8,0 Hz), 7,09 (1H, d, J= 8,0 Hz), 3,87 (3H, s); F: 260
2	-	MeO	Cl	FN: 262
3	-	BnO	MeO	F: 336
6	-	CH ₂ =CH-	Et	F: 254
7	-	MeO	Et	F: 258
10	-	MeO	cPr-CH ₂ O	FN: 294
37	Ej. R. 2	MeO	F	FN: 246
38	Ej. R. 2	MeO	BnO	RMN1: 6,95-7,05 (1H, m), 5,28 (2H, s), 3,95 (3H, s)
39	Ej. R. 10	MeO	CF ₂ H-O	RMN1: 7,93-8,00 (2H, m), 7,01 (1H, d, J= 8,0 Hz), 1,35-1,42 (1H, m)

TABLA 3



Ej. R.	Sin	R ³	R ⁴	R ⁵	Datos
4	-	H	H	H	F: 328
22	-	H	H		F: 421
23	-	H	H		F: 535
24	-	H	H		F: 536
25	-	H	H		F: 526
27	-	H	H		F: 470

ES 2 316 575 T3

Ej. R.	Sin	R ³	R ⁴	R ⁵	Datos
29	-	Me	Me	4-NO ₂ -Ph	F: 477
30	-	H	H		F: 527
40	Ej. R. 25	H	H		F: 506
41	Ej. R. 25	H	H		F: 534
42	Ej. R. 25	H	H		F: 576
43	Ej. R. 25	H	H		F: 534
44	Ej. R. 25	H	H		F: 534
45	Ej. R. 25	H	H		F: 632
46	Ej. R. 25	H	H		F: 533
47	Ej. 5	H	H		F: 664
48	Ej. 5	Me	Me		F: 532
49	Ej. 5	Me	Me		F: 560
50	Ej. R. 12 y Ej. 5	H	H		RMN1: 6,97 (1H, d, J= 8,4 Hz), 4,12 (2H, c, J= 7,2 Hz), 2,89 (2H, t, J= 7,6 Hz)

ES 2 316 575 T3

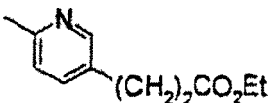
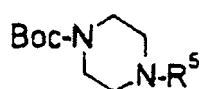
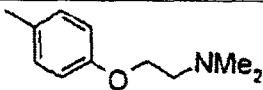
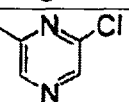
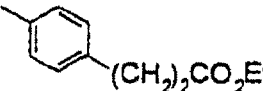
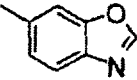
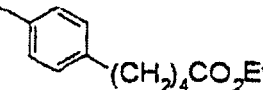
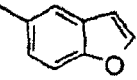
Ej. R.	Sin	R ³	R ⁴	R ⁵	Datos
51	Ej. R. 12 y Ej. 5	H	H		RMN1: 6,97 (1H,d,J= 8,8 Hz), 4,12 (2H, c, J= 7,2 Hz), 2,84 (2H, t, J= 7,6 Hz)

TABLA 4



Ej. R.	Sin	R ⁵	Datos
8	-		F: 350
9	-		F: 299
11	-	3-Cl-4-OMe-Ph	RMN1: 6,99 (1H, d, J= 2,8 Hz), 3,85 (3H, s), 1,48 (9H, s)
14	-	4-CHO-Ph	RMN1: 9,80 (1H, s), 3,37-3,40 (4H, m), 1,49 (9H, s)
16	-		RMN1: 4,12 (2H, c, J= 7,2 Hz), 2,87 (2H, t, J= 7,6 Hz), 1,48 (9H, s)
18	-		RMN1: 7,97 (1H, s), 3,15-3,19 (4H, m), 1,49 (9H, s)
21	-		RMN1: 4,12 (2H, c, J= 7,2 Hz), 2,31 (2H, t, J= 7,2 Hz), 1,48 (9H, s)
52	Ej. R. 11	3-F-4-OMe-Ph	RMN1: 6,72 (1H, dd, J= 14, 2,8 Hz), 3,85 (3H, s), 1,48 (9H, s)
53	Ej. R. 11		RMN1: 7,58 (1H, d, J= 2,4 Hz), 3,07-3,09 (4H, m), 1,49 (9H, s)
54	Ej. R. 11	4-(NEt ₂)-Ph	F: 334

ES 2 316 575 T3

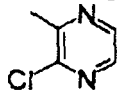
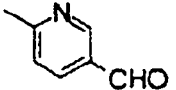
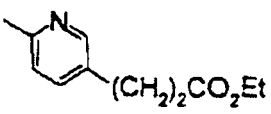
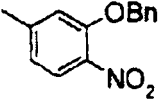
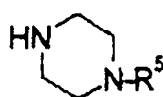
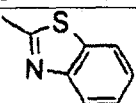
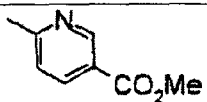
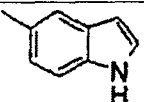
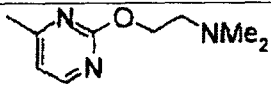
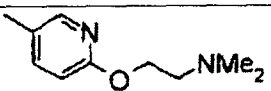
Ej. R.	Sin	R ⁵	Datos
55	Ej. R. 14		RMN1: 7,91 (1H, d, J= 2,4 Hz), 3,58-3,61 (4H, m), 1,49 (9H, s)
56	Ej. R. 14	2-Cl-4-Ac-Ph	RMN1: 7,07 (1H, d, J= 8,8 Hz), 3,08-3,12 (4H, m), 1,49 (9H, s)
57	Ej. R. 14		RMN1: 9,80 (1H, s), 3,54-3,58 (4H, m), 1,49 (9H, s)
58	Ej. R. 16		RMN1: 6,60 (1H, d, J= 8,8 Hz), 4,12 (2H, c, J= 7,2 Hz), 2,56 (2H, t, J= 7,6 Hz)
59	Ej. R. 10 y Ej. R. 14		RMN1: 8,01 (1H, d, J= 8,4 Hz), 5,22 (2H, s), 1,49 (9H, s)

TABLA 5



Ej. R.	Sin	R ⁵	Datos
12	-	3-Cl-4-OMe-Ph	F: 227
15	-		F: 220
17	-		F: 222
19	-		EI: 201
20	-		F: 252
26	-		F: 251
60	Ej. R. 12	3-F-4-OMe-Ph	F: 211

ES 2 316 575 T3

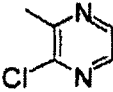
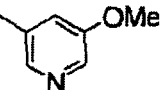
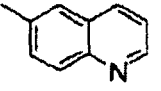
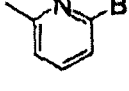
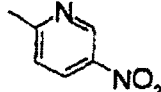
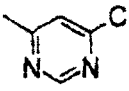
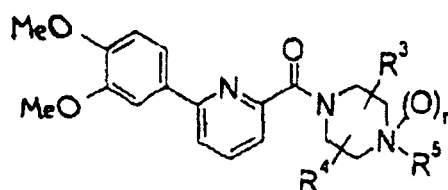
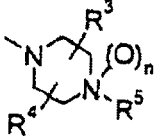
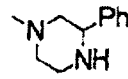
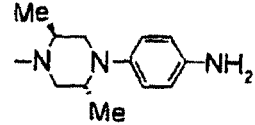
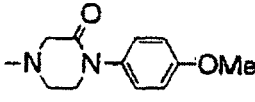
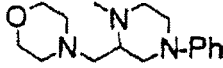
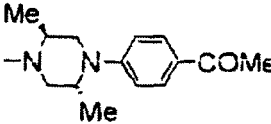
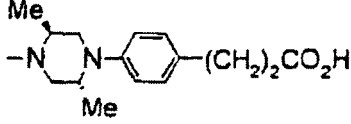
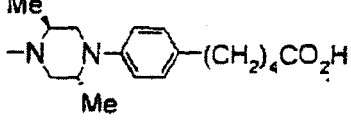
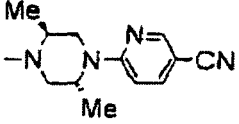
Ej. R.	Sin	R ⁵	Datos
61	Ej. R. 12		RMN2: 8,26 (1H, d, J= 2,4 Hz), 7,97 (1H, d, J= 2,4 Hz), 2,81-2,84 (4H, m)
62	Ej. R. 12	4-(NEt ₂)-Ph	F: 234
63	Ej. R. 11 y Ej. R. 12		RMN1: 7,96 (1H, d, J= 2,4 Hz), 7,82 (1H, d, J= 2,4 Hz), 3,84 (3H, s)
64	Ej. R. 11 y Ej. R. 12		EI: 213
65	Ej. R. 11 y Ej. R. 12		F: 242
66	Ej. R. 13	3-CF ₃ -4-Ac-Ph	F: 273
67	Ej. R. 13	3-OH-4-Ac-Ph	F: 221
68	Ej. R. 13		F: 209
69	Ej. R. 13 y Ej. R. 12		F: 199

TABLA 6



ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin		Datos	Sal
1	-		RMN2: 7,63-7,73 (2H, m), 4,52 (1H, m), 2,77-3,33 (4H, m); PF: 180-181	0,5 Fum
23			RMN2: 8,09-7,93 (2H, m), 7,76-7,64 (2H, m), 1,02 (3H, d, J= 6,3 Hz); PF: 205-210	HCl H ₂ O
24	Ej. 4		RMN2: 7,08 (1H, dd, J= 8,3, 3,0 Hz), 6,98-6,94 (2H, m), 4,08-4,01 (1H, m); PF: 147-148	
25	Ej. 1		RMN2: 7,93 (1H, t, J= 7,8 Hz), 3,86 (3H, s), 2,09 (1H, m); PF: 173-176 (desc.)	Fum
26	Ej. 3		RMN2: 1,10-1,13 (3H, m), 1,31-1,37 (3H, m), 2,44 (3H, s); PF: 134-135	
27	Ej. 6		RMN2: 0,96-0,99 (3H, m), 3,82-3,84 (6H, m), 7,05-7,11 (2H, m); PF: 160-162	
28	Ej. 6		RMN2: 0,95-0,98 (3H, m), 1,93-1,96 (2H, m), 3,81-3,84 (6H, m); PF: 124-127	3 H ₂ O
29	Ej. 4		RMN2: 8,50 (1H, d, J= 2,0 Hz), 3,83 (3H, s), 3,82 (3H, s), 1,33-1,14 (6H, m); PF: 93-99	

ES 2 316 575 T3

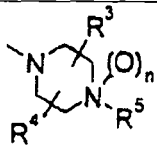
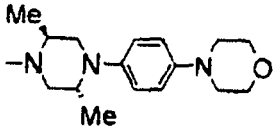
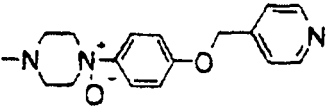
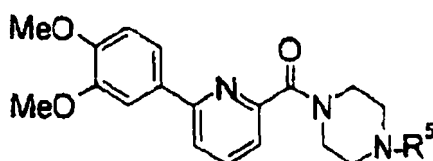
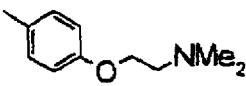
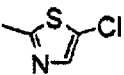
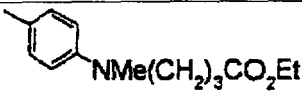
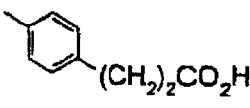
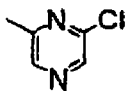
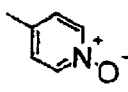
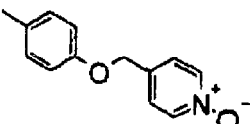
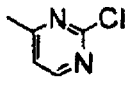
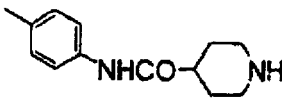
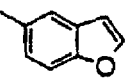
Ej.	Sin		Datos	Sal
30	Ej. 15		RMN1: 7,87-7,66 (3H, m), 3,06-3,03 (4H, m), 1,12-1,04 (3H, m); PF: 167-172	
31	Ej. 8		RMN2: 3,81 (3H, s), 5,24 (2H, s), 8,58-8,60 (2H, m); PF: 171-174	

TABLA 7

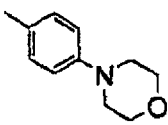

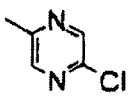

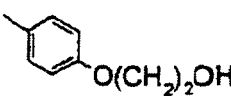
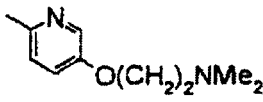
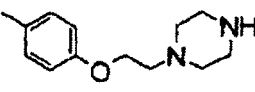


Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
2	-	4-OMe-Ph	RMN1: 7,84 (1H, t, J= 7,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,78 (2H, s); PF: 169-172	
3	-		RMN2: 3,85 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,13-3,16 (4H, m), 2,79 (6H, s); PF: 136-137	2 Ox
4	-		RMN1: 7,01 (1H, m), 6,98 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,56-3,61 (4H, m); PF: 141-143	
5	-		F: 547	




ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
6	-		RMN2: 12,06 (1H, s), 7,53 (1H, d, J= 7,4 Hz), 2,73 (2H, t, J= 7,6 Hz); PF: 169-171	
7	-		RMN2: 8,32 (1H, s), 7,90 (1H, s), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s); PF: 160- 161	
8	-		RMN2: 8,28-8,30 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,83 (3H, s); F: 421	1,5 H ₂ O
9	-	4-NH ₂ -Ph	RMN2: 4,62 (2H, s a), 3,85 (3H, s), 2,98-3,03 (4H, m); PF: 164-165	
10	-		RMN2: 3,82 (3H, s), 5,05 (2H, s), 8,19-8,23 (2H, m); PF: 182-183	
11	-		RMN1: 8,10 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,98 (1H, d, J= 8,7 Hz), 6,43 (1H, d, J= 6,3 Hz); PF: 98-100	H ₂ O
12	-	4-CONH ₂ -Ph	RMN2: 3,85 (3H, s), 7,03 (1H, s a), 7,68-7,79 (5H, m); PF: 237-240	
13	-		RMN2: 1,44-1,54 (2H, m), 3,85 (3H, s), 9,59 (1H, s); PF: 217-219	
14	-		RMN1: 6,97 (1H, d, J= 8,3 Hz), 6,69-6,71 (1H, m), 3,20-3,30 (4H, m); PF: 176-178	

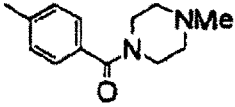
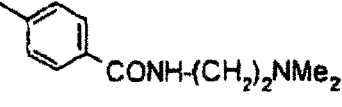
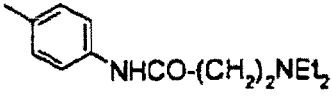
ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
15	-		RMN2: 3,69-3,73 (6H, m), 3,85 (3H, s), 6,85-6,91 (4H, m); PF: 129-130	
16	-	4-(NHSO ₂ Me)-Ph	RMN2: 2,88 (3H, s), 3,82 (3H, s), 9,28 (1H, s); PF: 168-170	
17	-	 CONHCH ₂ CO ₂ H	RMN2: 3,82 (3H, s), 8,55 (1H, t, J= 5,8 Hz), 12,50 (1H, s a); PF: 114-117	H ₂ O
18	-		RMN1: 8,11 (1H, d, J= 1,5 Hz), 6,98 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,69-3,80 (4H, m); PF: 160-162	
19	-		RMN1: 8,63 (1H, s), 8,26 (1H, d, J= 6,3 Hz), 6,98 (1H, d, J= 8,3 Hz); PF: 138-139	
20	-	 O(CH ₂) ₂ OH	RMN2: 3,65-3,72 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,80 (1H, t, J= 5,4 Hz); PF: 111-113	
21	-	 O(CH ₂) ₂ NMe ₂	RMN1: 6,66 (1H, d, J= 8,8 Hz), 3,97 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,91 (6H, s); PF: 144-147	Ox
22	-		RMN2: 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 7,68-7,72 (2H, m); PF: 155-158	4 HCl H ₂ O
32	Ej. 2	4-Ac-Ph	RMN1: 7,78 (1H, dd, J= 8,3, 1,0 Hz), 3,96 (3H, s), 2,53 (3H, s); PF: 161-163	

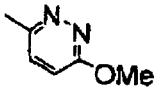
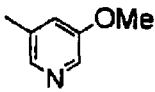
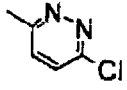
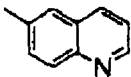
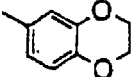
ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
33	Ej. 4	4-NMe ₂ -Ph	RMN2: 3,85 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,05-3,08 (4H, m), 2,79 (6H, s); PF: 159-161	
34	Ej. 4		RMN2: 8,36 (1H, d, J= 0,9 Hz), 7,09 (1H, d, J= 8,0 Hz), 3,86 (3H, s), 3,82 (3H, s); PF: 122- 124	
35	Ej. 4		RMN2: 8,19 (2H, d, J= 5,9 Hz), 3,86 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,45-3,52 (4H, m); PF: 155-156	
36	Ej. 4	2-Cl-4-OMe-Ph	RMN2: 7,15 (1H, d, J= 9,0 Hz), 7,05 (1H, d, J= 3,0 Hz), 6,91 (1H, dd, J= 9,0, 3,0 Hz); PF: 155- 156	
37	Ej. 4	4-CN-Ph	RMN2: 8,06 (1H, d, J= 7,8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,47-3,54 (4H, m); PF: 146-148	
38	Ej. 4	4-CO ₂ Et-Ph	RMN2: 3,86 (3H, s), 3,45-3,51 (4H, m), 1,29 (3H, t, J= 7,3 Hz); PF: 112-114	
39	Ej. 5	-CH ₂ -(2-OH-3-OMe-Ph)	RMN1: 7,54 (1H, dd, J= 8,3, 2,0 Hz), 3,78 (2H, s), 2,76-2,66 (4H, m); PF: 155-158	
40	Ej. 5		RMN1: 6,97 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,98 (3H, s), 2,09 (3H, s); PF: 120- 122	

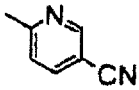
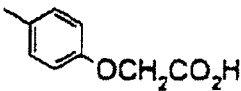
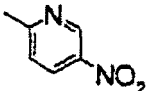
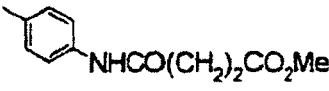
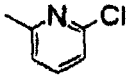
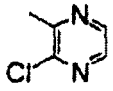
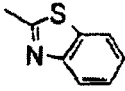
ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
41	Ej. 4 y Ej. 7		RMN2: 3,86 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,75 (3H, d, J= 4,4 Hz); F: 530	2 HCl 2 H ₂ O
42	Ej. 4 y Ej. 7		RMN2: 8,67 (1H, t, J= 5,4 Hz), 3,86 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,80 (3H, s); F: 518	2 HCl 2 H ₂ O
43	Ej. 3	4-NHAc-Ph	RMN2: 1,99 (3H, s), 3,85 (3H, s), 9,71 (1H, s); PF: 201-203	
44	Ej. 3	4-(NHCO-Ph)-Ph	RMN2: 3,82 (3H, s), 6,98 (2H, d, J= 9,3 Hz), 10,07 (1H, s); PF: 169- 171	
45	Ej. 4		RMN2: 1,19 (6H, t, J= 7,4 Hz), 2,72-2,75 (2H, m), 10,02 (1H, s); PF: 131-134	Ox
46	Ej. 6	4-CO ₂ H-Ph	RMN2: 3,86 (3H, s), 6,99 (2H, d, J= 9,3 Hz), 12,32 (1H, s a); PF: 209- 211	
47	Ej. 4	4-OH-Ph	RMN2: 3,84 (3H, s), 6,82 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,88 (1H, s); PF: 177- 179	
48	Ej. 4	4-NO ₂ -Ph	RMN2: 3,86 (3H, s), 7,04 (2H, d, J= 9,2 Hz), 8,06-8,10 (3H, m); PF: 142-144	

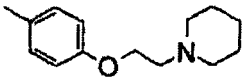
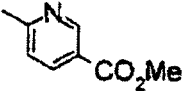

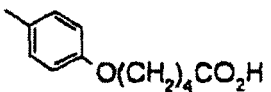
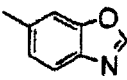
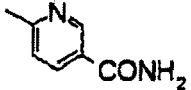
ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
49	Ej. 4		RMN1: 7,05 (1H, d, J= 9,8 Hz), 6,98 (1H, d, J= 8,3 Hz), 6,89 (1H, d, J= 9,3 Hz), 4,04 (3H, s); PF: 171-172	
50	Ej. 4		RMN1: 7,58 (1H, dd, J= 8,3, 2,0 Hz), 6,98 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,85 (3H, s), 3,40-3,28 (4H, m); PF: 158-159	
51	Ej. 4	3-Cl-4-OMe-Ph	RMN1: 6,98 (1H, d, J= 8,8 Hz), 3,86 (3H, s), 3,13-3,24 (4H, m); PF: 158-159	
52	Ej. 4		RMN1: 7,57 (1H, dd, J= 8,3, 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J= 9,7 Hz), 3,86-3,74 (4H, m); PF: 161	
53	Ej. 4	4-Ac-3-CF ₃ -Ph	RMN2: 2,52 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,83 (1H, d, J= 8,7 Hz); PF: 142-143	
54	Ej. 4	3-F-4-OMe-Ph	RMN1: 6,97 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,85 (3H, s), 3,13-3,24 (4H, m); PF: 155-156	
55	Ej. 4		RMN1: 8,74 (1H, dd, J= 4,4, 1,5 Hz), 3,97 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,50- 3,38 (4H, m); PF: 144-145	
56	Ej. 4		RMN2: 3,85 (3H, s), 4,03-4,21 (4H, m), 6,46- 6,49 (2H, m); PF: 187-188	

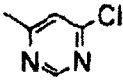
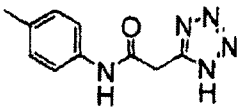
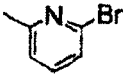
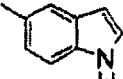


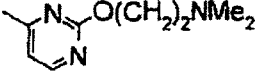
ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
57	Ej. 4	4-SO ₂ NH ₂ -Ph	RMN2: 3,85 (3H, s), 7,05-7,10 (5H, m), 7,65 (2H, d, J= 9,3 Hz); PF:213-214	
58	Ej. 3	4-Ac-3-OH-Ph	RMN2: 2,49 (3H, s), 3,86 (3H, s), 12,76 (1H, s); PF: 135-137	
59	Ej. 4		RMN1: 8,43 (1H, d, J= 1,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,87-3,82 (4H, m); PF: 162-163	
60	Ej. 6		RMN2: 3,84 (3H, s), 4,58 (2H, s), 12,90 (1H, s a); PF: 143-145	H ₂ O
61	Ej. 4		RMN1: 9,04 (1H, d, J= 2,9 Hz), 6,98 (1H, d, J= 8,3 Hz), 6,61 (1H, d, J= 9,2 Hz); PF: 183-184	
62	Ej. 3		RMN2: 2,56-2,59 (4H, m), 3,59 (3H, s), 9,78 (1H, s); PF: 140-142	
63	Ej. 4		RMN1: 6,52 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,99 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,75-3,68 (4H, m); PF: 107-109	
64	Ej. 4		RMN1: 8,15 (1H, d, J= 2,4 Hz), 6,97 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,55-3,64 (4H, m); PF: 140-142	
65	Ej. 4		RMN1: 7,09-7,13 (1H, m), 6,98 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,79-3,83 (4H, m); PF: 172-173	

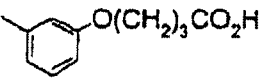
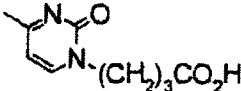
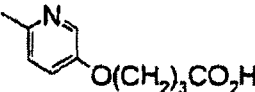
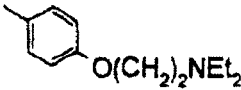
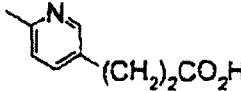
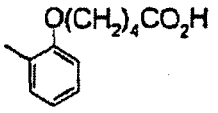
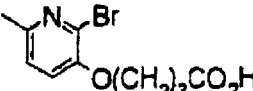
ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
66	Ej. 10		RMN2: 1,71-1,76 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,26 (2H, t, J= 4,9 Hz); PF: 161-165	1,5 Ox
67	Ej. 14	2-Cl-4-Ac-Ph	RMN1: 7,04 (1H, d, J= 8,3 Hz), 6,97 (1H, d, J= 8,3 Hz), 2,56 (3H, s); PF: 164-165	
68	Ej. 4		RMN1: 8,81 (1H, d, J= 2,5 Hz), 3,98 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,88 (3H, s); PF: 157-159	
69	Ej. 4		RMN2: 1,20 (3H, t, J= 6,9 Hz), 3,82 (3H, s), 8,63-8,66 (1H, m); PF: 83-85	
70	Ej. 6		RMN2: 1,59-1,73 (4H, m), 3,85 (3H, s), 12,02 (1H, s); PF: 79-81	H ₂ O
71	Ej. 14		RMN1: 7,98 (1H, s), 6,98 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,28-3,41 (4H, m); PF: 151-153	
72	Ej. 12		RMN2: 7,78 (1H, a), 7,16 (1H, a), 6,88 (1H, d, J= 8,8 Hz), 3,87 (3H, s); PF: 243-244	
73	Ej. 3	4-CH ₂ OH-Ph	RMN2: 3,82 (3H, s), 4,39 (2H, d, J= 5,9 Hz), 4,96 (1H, t, J= 5,9 Hz); PF: 150-152	

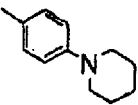
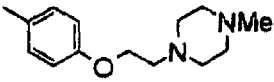
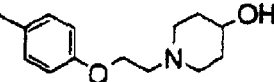
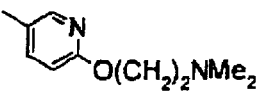
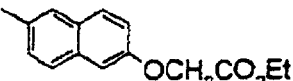
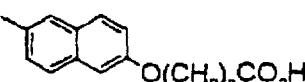
ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
74	Ej. 4		RMN1: 8,41 (1H, s), 6,98 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,98 (3H, s); PF: 119- 120	
75	Ej. 10	4-Ac-3-OMe-Ph	RMN2: 2,44 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,53 (1H, s); PF: 117-118	0,5 H ₂ O
76	Ej. 4		RMN2: 4,09 (2H, s), 10,23 (1H, s), 16,22 (1H, a); PF: 217-219	0,5 H ₂ O
77	Ej. 4		RMN1: 6,55 (1H, d, J= 8,3 Hz), 4,00 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,75-3,66 (4H, m); PF: 144-145	
78	Ej. 4		RMN1: 7,32 (1H, d, J= 8,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,31-3,18 (4H, m); PF: 193-194	
79	Ej. 6		RMN2: 3,85 (3H, s), 9,75 (1H, s), 12,09 (1H, a); PF: 167-170	
80	Ej. 6		RMN2: 1,28-1,43 (4H, m), 3,85 (3H, s), 11,97 (1H, s a); PF: 102-109	H ₂ O
81	Ej. 4		RMN2: 4,53 (1H, t, J= 4,9 Hz), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,31-3,18 (4H, m), 2,81 (6H, s); PF: 180-181	Ox
82	Ej. 4	2-OMe-Ph	RMN2: 3,79 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,87-7,02 (4H, m); PF: 162-163	

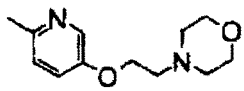
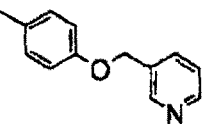
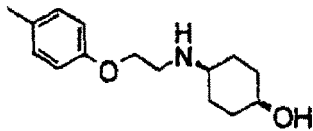
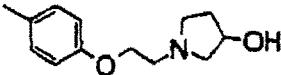
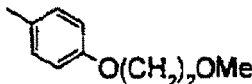
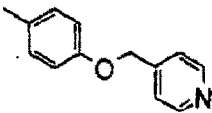
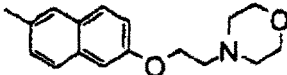
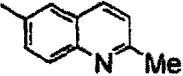
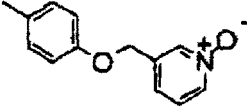
ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
83	Ej. 6		RMN2: 1,91 (2H, quintete, J= 6,8 Hz), 3,85 (3H, s), 12,12 (1H, s a); PF: 109-112	
84	Ej. 6		RMN2: 6,13 (1H, d, J= 7,3 Hz), 3,87 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,21 (1H, t, J= 7,6 Hz); PF: 182-185	
85	Ej. 6		RMN1: 7,93 (1H, d, J= 2,9 Hz), 3,97 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,57 (1H, t, J= 7,1 Hz); PF: 122-124	
86	Ej. 10		RMN2: 1,22 (6H, t, J= 7,3 Hz), 3,45-3,48 (2H, m), 3,82 (3H, s); PF: 97-99	2 Ox H ₂ O
87	Ej. 6		RMN1: 6,97 (1H, d, J= 8,8 Hz), 6,63 (1H, d, J= 8,8 Hz), 2,61 (2H, t, J= 7,3 Hz); PF: 190-191	
88	Ej. 6		RMN2: 1,66-1,80 (4H, m), 3,82 (3H, s), 12,01 (1H, s); PF: 176-178	
89	Ej. 12	4-(CONHMe)-Ph	RMN2: 2,75 (3H, d, J= 3,5 Hz), 3,85 (3H, s), 8,13-8,18 (1H, m); PF: 140-141	
90	Ej. 6		RMN1: 7,14 (1H, d, J= 8,8 Hz), 4,00 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,65 (1H, t, J= 7,1 Hz); PF: 189-191	

ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
91	Ej. 15		RMN2: 1,45-1,52 (2H, m), 3,85 (3H, s), 6,83-6,88 (4H, m); PF: 135-137	0,5 H ₂ O
92	Ej. 4	4-NEt ₂ -Ph	RMN2: 1,30 (6H, t, J=7,0 Hz), 3,23 (4H, c, J=7,0 Hz), 3,82 (3H, s); PF: 84-87	
93	Ej. 12	4-(CONMe ₂)-Ph	RMN2: 2,95 (6H, s), 3,82 (3H, s), 7,32 (2H, d, J= 8,3 Hz); PF: 81-83	H ₂ O
94	Ej. 10		RMN2: 2,71 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,04 (2H, t, J= 5,3 Hz); PF: 183 (desc)	2 Ox H ₂ O
95	Ej. 10		RMN2: 1,33-1,42 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,52 (1H, d, J= 3,9 Hz); PF: 143-144	
96	Ej. 4		RMN2: 6,80 (1H, d, J= 8,8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,78 (6H, s); PF: 114-115	Ox H ₂ O
97	Ej. 21		RMN2: 6,97 (1H, d, J= 8,6 Hz), 4,71 (2H, s), 1,31 (3H, t, J= 7,3 Hz); PF: 140-142	
98	Ej. 6		RMN1: 6,97 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,96 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,63 (2H, t, J= 7,4 Hz); PF: 153-154	

ES 2 316 575 T3

Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
99	Ej. 21		RMN2: 7,35 (1H, dd, J= 9,0, 3,4 Hz), 4,19 (2H, t, J= 5,4 Hz), 2,78-2,76 (4H, m); PF: 163-165	Ox 0,5 H ₂ O
100	Ej. 10		RMN2: 3,82 (3H, s), 5,09 (2H, s), 6,94 (4H, s); PF: 137-139	
101	Ej. 10		RMN2: 1,12-1,23 (2H, m), 3,82 (3H, s), 6,90-6,97 (4H, m); PF: 202-205	Ox 0,5 H ₂ O
102	Ej. 10		RMN2: 2,15 (1H, a), 3,82 (3H, s), 4,23 (2H, t, J= 5,3 Hz); F: 533	2 Ox
103	Ej. 10		RMN2: 3,30 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,00-4,02 (2H, m); PF: 104-108	
104	Ej. 10		RMN2: 3,82 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,93 (4H, s); PF: 140-142	
105	Ej. 21		RMN2: 7,37 (1H, dd, J= 8,8, 2,4 Hz), 4,28 (2H, t, J= 5,4 Hz), 3,85 (3H, s), 3,82 (3H, s); PF: 167-173	Ox 0,5 H ₂ O
106	Ej. 6		RMN2: 8,76 (1H, d, J= 8,8 Hz), 3,86 (3H, s), 3,83 (3H, s), 2,91 (3H, s); PF: 135-140	HCl H ₂ O
107	Ej. 10		RMN2: 5,06 (2H, s), 6,94 (4H, s), 8,28 (1H, s a); PF: 147-148	

ES 2 316 575 T3

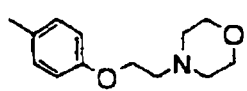
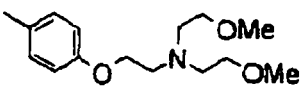
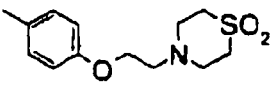
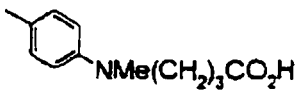
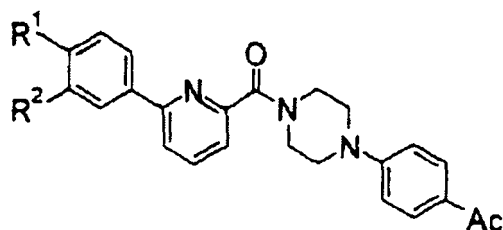
Ej.	Sin	R ⁵	Datos	Sal
108	Ej. 10		RMN2: 3,82 (3H, s), 4,13-4,16 (2H, m), 6,88- 6,95 (4H, m); PF: 109- 111	1,5 Ox
109	Ej. 10		RMN2: 3,28 (6H, s), 3,82 (3H, s), 4,16 (2H, t, J= 5,4 Hz); F: 579	2 Ox
110	Ej. 10		RMN2: 3,82 (3H, s), 4,00-4,05 (2H, m), 6,86 (2H, d, J= 8,8 Hz); PF: 106-109	2 Ox 2 H ₂ O
111	Ej. 6		RMN2: 2,79 (3H, s a), 3,85 (3H, s), 12,06 (1H, s); PF: 138-139	H ₂ O

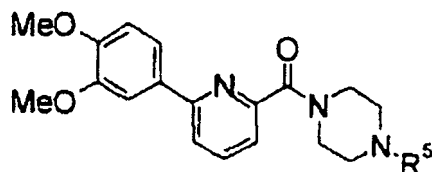
TABLA 8



Ej.	Sin	R ¹	R ²	Datos	Sal
112	Ej. 4	MeO	cPr-CH ₂ O	RMN1: 7,76 (1H, dd, J= 8,3, 1,0 Hz), 2,53 (3H, s), 0,32-0,38 (2H, m); PF: 142-144	
113	Ej. 4	MeO	Cl	RMN1: 8,08 (1H, d, J= 2,5 Hz), 7,03 (1H, d, J= 8,8 Hz), 2,53 (3H, s); PF: 168-170	
114	Ej. 4	MeO	CHF ₂ O	RMN1: 7,07 (1H, d, J= 8,8 Hz), 6,62 (1H, t, J= 74,8 Hz), 2,54 (3H, s); PF: 160-162	
115	Ej. 4	MeO	F	F: 529 PF: 168-170	

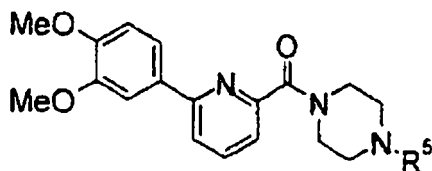
ES 2 316 575 T3

TABLA 9



Ej.	R ⁵	Ej.	R ⁵	Ej.	R ⁵	Ej.	R ⁵
116	-Et	117	-CHO	118	-(2-Me-Ph)	119	-(3-CF ₃ -Ph)
120	-(2-F-Ph)	121	-(4-Cl-Ph)	122	-(2-OEt-Ph)	123	
124		125		126		127	
128		129		130		131	
132		133		134		135	
136		137		138		139	
140		141		142		143	
144		145		146		147	

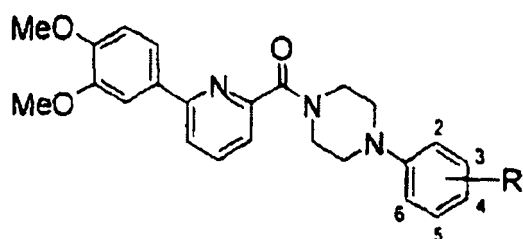
TABLA 10



Nº	R ⁵	Nº	R ⁵	Nº	R ⁵	Nº	R ⁵
1		2		3		4	
5		6		7		8	

N°	R ⁵	N°	R ⁵	N°	R ⁵	N°	R ⁵
9		10		11		12	

TABLA 11



N°	R'	N°	R'	N°	R'
13	4-Pip	14	4-O(CH ₂) ₃ -Pipr	15	4-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
16	4-Pirr	17	4-SO(CH ₂) ₂ -Mor	18	4-CH ₂ NMe ₂
19	4-O(CH ₂) ₃ -Pip	20	4-SO(CH ₂) ₂ -Pipr	21	4-NMeCH ₂ CO ₂ H
22	4-O(CH ₂) ₃ -Pirr	23	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ -Mor	24	4-O(CH ₂) ₃ (4-Me-Pipr)
25	4-SO(CH ₂) ₂ -Pip	26	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ -Pipr	27	4-SO(CH ₂) ₂ NMe ₂
28	4-SO(CH ₂) ₂ -Pirr	29	4-NH(CH ₂) ₂ -Mor	30	4-SO(CH ₂) ₂ (4-Me-Pipr)
31	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ -Pip	32	4-NH(CH ₂) ₂ -Pipr	33	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ NMe ₂
34	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ -Pirr	35	4-NMe(CH ₂) ₂ -Mor	36	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ (4-Me-Pipr)
37	4-NH(CH ₂) ₂ -Pip	38	4-NMe(CH ₂) ₂ -Pipr	39	4-NH(CH ₂) ₂ NMe ₂
40	4-NH(CH ₂) ₂ -Pirr	41	4-CO-Mor	42	4-NH(CH ₂) ₂ (4-Me-Pipr)
43	4-NMe(CH ₂) ₂ -Pip	44	4-CO-Pipr	45	4-NMe(CH ₂) ₂ NMe ₂
46	4-NMe(CH ₂) ₂ -Pirr	47	3-CH=CHCO ₂ H	48	4-NMe(CH ₂) ₂ (4-Me-Pipr)
49	4-NHCH ₂ CO ₂ H	50	2-F-4-OMe	51	4-CO(4-Me-Pipr)
52	4-(4-Me-Pipr)	53	2-Me-4-OMe	54	4-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂
55	3-CO ₂ H	56	3-Ac-4-OMe	57	3-NMe ₂
58	3-Me-4-OMe	59	3,4-diCl	60	3-NHCO(CH ₂) ₂ NEt ₂
61	3-Ac-4-OH	62	2,4-diF	63	3-NHCO-Pip4
64	2,4-diCl	65	2,3-diOMe	66	3,4-(OCH ₂ O)
67	2,3-diF	68	2,3-diCl	69	3,4-diF
70	3,5-diF	71	3,5-diCl	72	2,4-diOMe
73	3,4-diOMe	74	3,5-diOMe	75	3,4,5-triOMe

ES 2 316 575 T3

TABLA 12

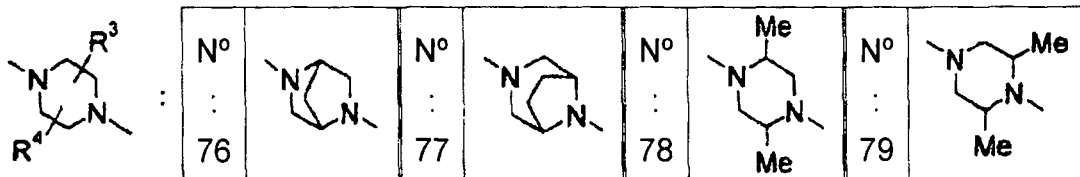
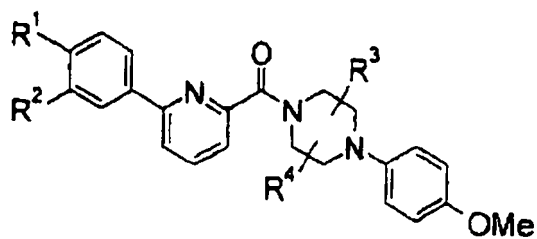
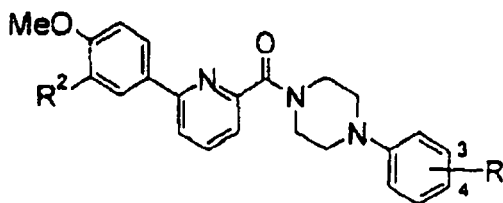


TABLA 13



R²= cPr-CH₂-O-

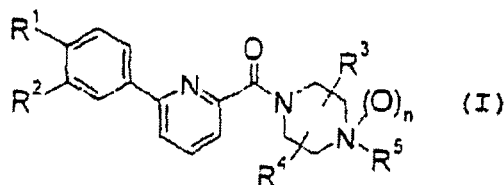
N°	R'	N°	R'	N°	R'
80	4-OCF ₃	81	4-OCHF ₂	82	4-Ac
83	4-CH ₂ CO ₂ H	84	4-Mor	85	4-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
86	4-OCH ₂ CO ₂ H	87	4-Pipr	88	4-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H
89	4-Pip	90	4-NHCH ₂ CO ₂ H	91	4-CH ₂ NMe ₂
92	4-Pirr	93	4-(4-Me-Pipr)	94	4-NMeCH ₂ CO ₂ H
95	4-CO ₂ H	96	3-Cl	97	4-CO(4-Me-Pipr)
98	3-OMe	99	3-F	100	4-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂

R²= Cl

N°	R'	N°	R'	N°	R'
101	4-OMe	102	4-Cl	103	4-F
104	3-OCF ₃	105	3-Ac	106	3-O(CH ₂) ₂ NMe ₂

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piridina representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(en el que cada símbolo tiene el siguiente significado:

R^1 y R^2 : iguales o diferentes entres sí, H, un halógeno, un alquilo C_{1-6} , O-un alquilo C_{1-6} , O-(un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno o halógenos), NH_2 , NH -un alquilo C_{1-6} , N (un alquilo C_{1-6}) $_2$, $NHCO$ -un alquilo C_{1-6} , O-un alquilenos C_{1-6} - NH -un alquilo C_{1-6} , O-un alquilenos C_{1-6} - N (un alquilo C_{1-6}) $_2$, O-un alquilenos C_{1-6} - CO_2R^0 , O-un alquilenos C_{1-6} -un anillo de hidrocarburo u O-un alquilenos C_{1-6} -un heterociclo, o se combinan R^1 y R^2 para formar -O-un alquilenos C_{1-6} -O-

R^0 : H, un alquilo C_{1-6} o CH_2 -(un fenilo opcionalmente sustituido),

R^3 y R^4 : iguales o diferentes entres sí, H, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un halógeno, CO_2R^0 , $CONH_2$, $CON(R^0)$ -(un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, CO -(un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido), CO -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO -(un heterociclo opcionalmente sustituido) o CN , o R^3 y R^4 se combinan para formar un alquilenos C_{1-6} u oxo,

R^5 : H, un alquilo C_{1-6} , CO_2R^0 , $CONH_2$, $CON(R^0)$ -un alquilo C_{1-6} , un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un alquilenos C_{1-6} -un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un alquilenos C_{1-6} -un heterociclo opcionalmente sustituido, un alquilenos C_{2-6} -un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un alquilenos C_{1-6} - R^{51} , un alquilenos C_{1-6} - CO_2R^0 , CO -un alquilo C_{1-6} , CO -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO -(un heterociclo opcionalmente sustituido), CO -un alquilenos C_{1-6} -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO -un alquilenos C_{1-6} -(un heterociclo opcionalmente sustituido), CO -O-un alquilenos C_{1-6} -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO -O-un alquilenos C_{1-6} -(un heterociclo opcionalmente sustituido), $CON(R^0)(R^{56})$, $C(R^{53})(R^{54})-R^{55}$ o un alquilenos C_{1-6} - $C(R^{53})(R^{54})-R^{55}$,

R^{51} : CO -un alquilo C_{1-6} , CO -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO -(un heterociclo opcionalmente sustituido), CO -un alquilenos C_{1-6} -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), CO -un alquilenos C_{1-6} -(un heterociclo opcionalmente sustituido), CN , OH , O-un alquilo C_{1-6} , O-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), O-(un heterociclo opcionalmente sustituido), O-un alquilenos C_{1-6} -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), O-un alquilenos C_{1-6} -(un heterociclo opcionalmente sustituido), S-un alquilo C_{1-6} , S-(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), S-(un heterociclo opcionalmente sustituido), S-un alquilenos C_{1-6} -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), S-un alquilenos C_{1-6} -(un heterociclo opcionalmente sustituido), $NH(R^0)$, $N(R^0)_2$, $N(R^0)$ -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), $N(R^0)$ -(un heterociclo opcionalmente sustituido), $N(R^0)$ -un alquilenos C_{1-6} -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), $N(R^0)$ -un alquilenos C_{1-6} -(un heterociclo opcionalmente sustituido), $N(R^0)CO$ -un alquilo C_{1-6} , $N(R^0)CO$ -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), $N(R^0)CO$ -(un heterociclo opcionalmente sustituido), $N(R^0)CO$ -un alquilenos C_{1-6} -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido), $N(R^0)CO$ -un alquilenos C_{1-6} -(un heterociclo opcionalmente sustituido), $N(R^0)CO$ -O-un alquilo C_{1-6} , $N(R^0)CO$ -O-un alquilenos C_{1-6} -(un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido) o $N(R^0)CO$ -O-un alquilenos C_{1-6} -(un heterociclo opcionalmente sustituido),

R^{53} , R^{54} y R^{55} : iguales o diferentes entres sí, H, un alquilo C_{1-6} , CO_2R^0 , $CON(R^0)(R^{56})$, R^{51} o R^{56} ,

R^{56} : un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un alquilenos C_{1-6} -un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido, un alquilenos C_{1-6} -un heterociclo opcionalmente sustituido, un alquilenos C_{1-6} - R^{51} o un alquilenos C_{1-6} - CO_2R^0 ,

n : 0 ó 1,

con tal que (1) cuando R^5 es un grupo unido con CO o H , n representa 0 y (2) cuando tanto R^3 como R^4 son cada uno H , R^3 representa un grupo distinto de metilo, acetilo o bencilo).

ES 2 316 575 T3

2. El derivado de piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es O-un alquilo C_{1-6} , R^2 es un halógeno, O-un alquilo C_{1-6} u O-un alquileno C_{1-6} -un anillo de hidrocarburo y R^3 y R^4 son cada uno H, un alquilo C_{1-6} u oxo.

5 3. El derivado de piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^5 es un anillo de hidrocarburo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido.

4. El derivado de piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-(4-metoxifenil)piperazina, 1-(4-{4-[6-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)etanona, 1-(6-bromo-2-piridil)-4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazina, 4'-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}acetanilida, 3-dietilamino-4'-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}propananilida, 4-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenil)morfolina, 1-[2-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}fenoxi)etil]piperidin-4-ol, 4-{2-[(6-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]piperazin-1-il}-3-piridil)oxi]etil}morfolina, ácido trans-5-(4-{4-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il}fenil)pentanoico y 1-[6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-carbonil]-4-{4-[(1-óxido-4-piridil)metoxi]fenil}piperazina.

5. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de piridina de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

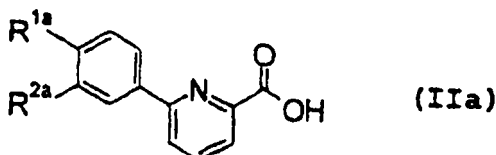
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para uso en un método para inhibir la fosfodiesterasa de tipo 4.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para uso en un método de prevención o tratamiento de enfermedades respiratorias.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en un método de prevención o tratamiento de asma bronquial.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en un método de prevención o tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

10. Un derivado de ácido piridincarboxílico representado por la fórmula general (IIa):



(en la que

R^{1a} : un halógeno, un alquilo C_{1-6} , O-un alquilo C_{1-6} , O-(un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno o halógenos), NH_2 , NH-un alquilo C_{1-6} , N(un alquilo C_{1-6})₂, NHCO-un alquilo C_{1-6} , O-un alquileno C_{1-6} -NH-un alquilo C_{1-6} , O-un alquileno C_{1-6} -N(un alquilo C_{1-6})₂, O-un alquileno C_{1-6} -CO₂R⁰, O-un alquileno C_{1-6} -un anillo de hidrocarburo u O-un alquileno C_{1-6} -un heterociclo,

R^{2a} : H o un grupo descrito en R^{1a} ,

o se combinan R^{1a} y R^{2a} para formar -O-un alquileno C_{1-6} -O-,

con tal que (1) cuando R^{2a} es H, R^{1a} representa un grupo distinto de metilo, etilo, OMe, NH_2 , NHMe o Cl y (2) cuando R^{2a} es metilo, R^{1a} representa un grupo distinto de metilo, respectivamente).