



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 290**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01976285 .5**

96 Fecha de presentación : **08.10.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1330436**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2003**

54 Título: **Amidas N-(4-ariloxipiperidin-1-ilalquil) cinámicas como antagonistas del receptor de CCR3-3.**

30 Prioridad: **09.10.2000 GB 0024675**
23.08.2001 GB 0120549

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.12.2010

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

72 Inventor/es: **Le Grand, Darren, Mark;**
Bhalay, Gurdip y
Howe, Trevor, John

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 348 290 T3

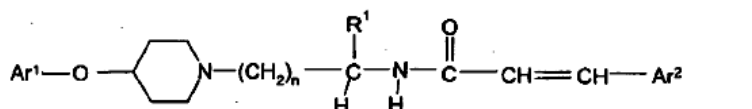
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

AMIDAS N-(4-ARILOXIPIPERIDIN-1-ILALQUIL) CINÁMICAS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE CCR3-3

DESCRIPCIÓN

5 Esta invención se relaciona con compuestos orgánicos, su preparación y su uso como productos farmacéuticos.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula



en forma libre o de sal, donde

10 Ar^1 es fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, y alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por ciano o halógeno,

Ar^2 es fenilo o naftilo que se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o alcoxycarbonilo C₁-C₈,

15 R^1 es alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, aciloxi, -N(R²)R³, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₈, fenil-alcoxycarbonilo C₁-C₈, -CON(R⁴)R⁵ o por un grupo orgánico cíclico monovalente,

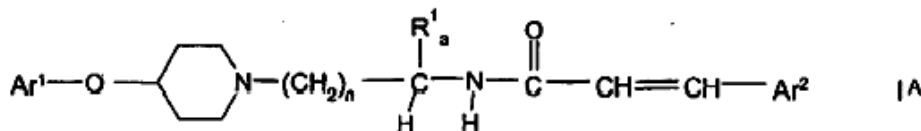
20 R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈, o R^2 es hidrógeno y R^3 es acilo o -SO₂R⁶, o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

25 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈, halógeno, ciano o alcoxi C₁-C₈, o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que cuando R^1 es alquilo C₁-C₄, se puede sustituir opcionalmente mediante por lo menos un alquilo C₁-C₈,

R^6 es alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₈, y

n es 1, 2, 3 o 4.

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



30 en forma libre o de sal, donde

Ar^1 es fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, y alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por ciano o halógeno,

35 Ar^2 es fenilo o naftilo que se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ o alcoxycarbonilo C₁-C₈,

R^1_a es alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, aciloxi, -N(R²)R³, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₈, -CON(R⁴)R⁵ o por un grupo orgánico cíclico monovalente,

2

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8 , o R^2 es hidrógeno y R^3 es acilo o $-SO_2R^6$, o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

5 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8 , o R^1 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, que cuando R^1_a es alquilo C_1-C_4 , se puede sustituir opcionalmente mediante por lo menos un alquilo C_1-C_8 , R^6 es alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_8 , y

n es 1, 2, 3 o 4.

10 Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

“Alquilo C_1-C_8 ” como se utiliza aquí denota alquilo C_1-C_8 de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc- butilo, pentilo recto o ramificado, hexilo recto o ramificado, heptilo recto o ramificado, u octilo recto o ramificado. Preferiblemente, alquilo C_1-C_8 es alquilo C_1-C_4 ,

15 “Alcoxi C_1-C_8 ” como se utiliza aquí denota alcoxi C_1-C_8 de cadena recta o ramificada que puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc- butoxi, pentoxi recto o ramificado, hexiloxi recto o ramificado, heptiloxi recto o ramificado, u octiloxi recto o ramificado. Preferiblemente, alcoxi C_1-C_8 es alcoxi C_1-C_4 .

20 “Haloalquilo C_1-C_8 ” como se utiliza aquí denota alquilo C_1-C_8 como se definió aquí anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno.

25 “Acilo” como se utiliza aquí denota alquilcarbonilo, por ejemplo alquilcarbonilo C_1-C_8 donde el alquilo C_1-C_8 puede ser uno de los grupos alquilo C_1-C_8 mencionados aquí anteriormente, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilcarbonilo, por ejemplo cicloalquilcarbonilo C_3-C_8 donde el cicloalquilo C_3-C_8 puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; heterociclicarbonilo de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre en el anillo, tal como furilcarbonilo o piridilcarbonilo; arilcarbonilo, por ejemplo arilcarbonilo C_6-C_{10} tal como benzoilo; o aralquilcarbonilo, por ejemplo arilo C_6 a C_{10} -alquilcarbonilo C_1-C_4 tal como bencilcarbonilo o feniletilcarbonilo. Preferiblemente el acilo es alquilcarbonilo C_1-C_4 .

35 “Aciloxi” como se utiliza aquí denota alquilcarboniloxi, por ejemplo alquilcarboniloxi C_1-C_8 donde el alquilo C_1-C_8 puede ser uno de los grupos alquilo C_1-C_8 mencionados aquí anteriormente, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilcarboniloxi, por ejemplo cicloalquilcarboniloxi C_3-C_8 donde el cicloalquilo C_3-C_8 puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; heterociclicarboniloxi de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre en el anillo, tal como furilcarboniloxi o piridilcarboniloxi; arilcarboniloxi, por ejemplo arilcarboniloxi C_6-C_{10} tal como benzoiloxi; o aralquilcarboniloxi, por ejemplo arilo C_6 a C_{10} - alquilcarboniloxi C_1-C_4 tal como bencilcarboniloxi o feniletilcarboniloxi. Preferiblemente aciloxi es alquilcarboniloxi C_1-C_4 .

40 “Halógeno” como se utiliza aquí puede ser flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente es flúor, cloro o bromo.

45 Ar^1 como fenilo sustituido puede ser, por ejemplo fenilo sustituido por uno, dos o tres sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, preferiblemente seleccionados de flúor, cloro,

bromo, nitro, y ciano-alquilo C₁-C₄, especialmente flúor o cloro. Cuando existe un sustituyente, este es preferiblemente para, para el grupo éter indicado. Cuando existe más de un sustituyente, preferiblemente uno es para, para el grupo éter indicado.

- Ar² como fenilo sustituido puede, por ejemplo, ser sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferiblemente por uno, dos o tres, sustituyentes como se describió aquí anteriormente. Ar² puede ser, por ejemplo, fenilo monosustituido en el que el sustituyente, preferiblemente halógeno, ciano, nitro o alcoxi C₁-C₄, es preferiblemente orto o meta para el grupo -CH=CH- indicado. Ar² puede alternativamente ser, por ejemplo, fenilo disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄, especialmente un halógeno y un alcoxi C₁-C₄, o un ciano y un alcoxi C₁-C₄. Ar² puede alternativamente ser, por ejemplo, fenilo trisustituido en el que los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ y alcóxicarbonilo C₁-C₄, o fenilo penta- sustituido en el que los sustituyentes son preferiblemente halógeno, especialmente flúor. Los grupos Ar² especialmente preferidos son fenilo disustituido donde un sustituyente es alcoxi C₁-C₄, preferiblemente orto para el grupo -CH=CH-, y el otro, preferiblemente para, para el grupo alcoxi C₁-C₄, es halógeno, especialmente cloro o bromo, o ciano.

- R¹ como alquilo C₁-C₈ sustituido es preferiblemente alquilo C₁-C₄ sustituido, especialmente metilo o etilo sustituido. Cuando R¹ es alquilo C₁-C₈ sustituido por un grupo orgánico cíclico, el último puede ser un grupo carbocíclico o heterocíclico, por ejemplo un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene uno o más, preferiblemente uno, dos o tres, heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo carbocíclico C₃-C₁₅ puede ser, por ejemplo, un grupo cicloalifático que tiene 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente cicloalquilo C₅ - o C₆ - tal como ciclopentilo, metilciclopentilo o ciclohexilo. El grupo carbocíclico C₃-C₁₅ puede alternativamente ser, por ejemplo, un grupo aromático C₆-C₁₅, tal como fenilo, que se sustituye o no se sustituye por alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halógeno, ciano, -CON(R⁴)R⁵, -SO₂N(R⁴)R⁵ o alquilsulfonilamino C₁-C₈ donde R⁴ y R⁵ son como se definió aquí anteriormente. El grupo heterocíclico puede tener un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo o este puede tener dos nitrógenos, o un oxígeno y uno o dos nitrógenos, o un azufre y uno o dos nitrógenos en el anillo. El grupo heterocíclico es preferiblemente un grupo heterocíclico aromático, por ejemplo un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros tal como furilo, imidazolilo, tiazolilo o piridilo.

- Cuando R¹ es alquilo C₁-C₄ sustituido por -CON(R⁴)R⁵, por vía de ejemplo R⁴ y R⁵ pueden cada uno ser hidrógeno o alquilo C₁-C₈, o R⁴ puede ser hidrógeno y R⁵ puede ser alquilo C₁-C₈, o R⁴ puede ser hidrógeno o alquilo C₁-C₈ y R⁵ puede ser alquilo C₁-C₈ sustituido por hidroxilo o fenilo, o R⁵ puede ser fenilo o fenilo sustituido por alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno o ciano, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que puede tener, por ejemplo, 2 átomos de nitrógeno en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo y un átomo de oxígeno en el anillo, tal como un grupo pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino, preferiblemente un grupo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido mediante por lo menos un alquilo C₁-C₈.

- Los compuestos preferidos de la fórmula I en forma libre o de sal incluyen aquellos en los que

Ar¹ es fenilo que se sustituye por uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por ciano, uno de dichos sustituyentes preferiblemente es para, para el grupo éter indicado,

Ar^2 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno y ciano,

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, carboxi, $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser opcionalmente sustituido mediante por lo menos un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, y

n es 1 o 2.

Los compuestos preferidos de la fórmula I en forma libre o de sal también incluyen aquellos en los que

Ar^1 es fenilo que se sustituye por uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido por ciano, uno de dichos sustituyentes preferiblemente es para, para el grupo éter indicado,

Ar^2 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno y ciano,

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ donde R^4 es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R^5 es fenilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido por hidroxilo, o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 6 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido mediante por lo menos un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o por $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ donde R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ o $-\text{SO}_2\text{R}^6$ donde R^6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, y

n es 1 o 2.

Los compuestos preferidos adicionales de la fórmula I en forma libre o de sal incluyen aquellos en los que

Ar^1 es fenilo que se sustituye por flúor o cloro para, para el grupo éter indicado y opcionalmente sustituido por un sustituyente adicional seleccionado de flúor o cloro,

Ar^2 es fenilo que es orto sustituido para el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ indicado por alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y para, para el grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ por halógeno, especialmente bromo o cloro, o ciano, R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, carboxi, $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, que puede ser opcionalmente sustituido mediante por lo menos un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, y n es 1.

Los compuestos preferidos adicionales de la fórmula I en forma libre o de sal también incluyen aquellos en los que

Ar^1 es fenilo que se sustituye por flúor o cloro para, para el grupo éter indicado y opcionalmente sustituido por un sustituyente adicional seleccionado de flúor o cloro,

Ar^2 es fenilo que es orto sustituido para el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ indicado por alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y para, para el grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ por halógeno, especialmente bromo o cloro, o ciano, R^1 es (a) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ donde R^4 es hidrógeno o metilo y R^5 es fenilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ de cadena recta sustituido por hidroxilo, o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 6 miembros, preferiblemente saturado, que tiene 2 átomos de nitrógeno en el anillo o 1 átomo de nitrógeno en el anillo y 1 átomo de oxígeno en el anillo, que puede ser opcionalmente sustituido mediante por lo menos un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ donde R^2 es hidrógeno y R^3 es $-\text{SO}_2\text{R}^6$ donde R^6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y

nes 1.

Los compuestos representados por la fórmula I son capaces de formar sales de adición ácida, particularmente sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquellas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálicos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos alifáticos monocarboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácidos hidroxialifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxialifáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos que forman sal conocidos.

Los compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, son también capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquellas bien conocidas en la técnica; tales sales adecuadas incluyen sales de metal, particularmente sales de metal alcalino o sales de metal alcalinotérreo tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula I mediante procedimientos que forman sal conocidos.

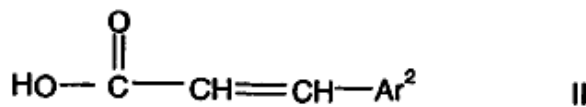
El átomo de carbono al que R^1 se adhiere en la fórmula I es asimétrico, de tal manera que los compuestos de la fórmula I existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas racémicas o diastereoméricas. La invención abarca los isómeros R y S ópticamente activos individuales así como también mezclas, por ejemplo mezclas racémicas o diastereoméricas, de los mismos.

Especialmente los compuestos preferidos específicos de la invención son aquellos descritos aquí adelante en los Ejemplos.

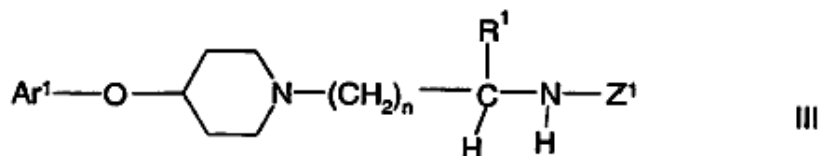
La invención también proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I que comprende

(i)

(A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



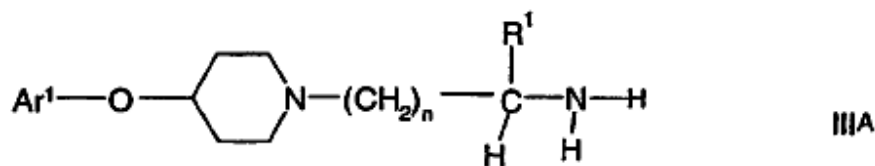
o un derivado que forma amida del mismo, donde Ar^1 , Ar^2 , R^1 y n son como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de la fórmula



donde Ar^1 , R^1 y n son como se definió aquí anteriormente y Z^1 denota un sustrato de fase sólida químicamente ligado al átomo de nitrógeno indicado, y extraer el producto resultante del sustrato para reemplazar Z^1 por hidrógeno; o

6

(B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II o un derivado que forma amida del mismo con un compuesto de la fórmula



donde Ar¹ y R¹ son como se definió aquí anteriormente, o

5

(C) donde R¹ es alquilo C₁-C₈ sustituido por carboxi, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I donde R¹ es alquilo C₁-C₈ sustituido por fenil-alcoxycarbonilo C₁-C₈ para convertir el fenil-alcoxycarbonilo C₁-C₈ a carboxi, o

(D) donde R¹ es alquilo C₁-C₈ sustituido por -CON(R⁴)R⁵, amidar apropiadamente un compuesto de la fórmula I donde R¹ es alquilo C₁-C₈ sustituido por carboxi, o

10

(E) donde R¹ es alquilo C₁-C₈ sustituido por N(R²)R³ donde R² es hidrógeno y R³ es acilo o -SO₂R⁶, acilar apropiadamente o sulfonilar respectivamente un compuesto de la fórmula I donde R¹ es alquilo C₁-C₈ sustituido por amino, y

(ii) recuperar el producto en forma libre o de sal.

La variante de proceso (A) se puede efectuar utilizando métodos conocidos, o de forma análoga como se describe aquí adelante en los Ejemplos, por ejemplo al hacer reaccionar el compuesto unido al sustrato con el ácido libre bajo condiciones de acoplamiento de péptido conocidas, por ejemplo en la presencia de una amina terciaria y un agente de acoplamiento de péptido tal como una sal de fosfonio, una sal de uronio tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N¹,N¹- tetrametiluronio, o diisopropilcarbodiimida. La reacción se puede efectuar en un disolvente orgánico inerte tal como dimetil-formamida (DMF). Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0 a 40° C, por ejemplo 15 a 25° C. El producto se puede separar del sustrato en una forma conocida, por ejemplo, cuando el átomo de N se liga a un CH₂ de un grupo bencilo en Z¹, mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA).

La variante de proceso (B) se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos o de forma análoga como se describe aquí adelante en los Ejemplos. Convenientemente se realiza de forma análoga a la etapa de acoplamiento de la variante de proceso (A) como se describió aquí anteriormente.

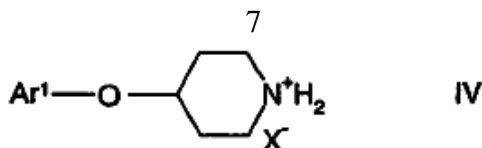
La variante de proceso (C) se puede realizar utilizando métodos conocidos tales como hidrólisis alcalina, por ejemplo en un disolvente alcohólico acuoso como se describe de aquí en adelante en los Ejemplos. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de 10 a 50° C, convenientemente temperatura ambiente.

La variante de proceso (D) se puede realizar utilizando métodos conocidos para amidación de los grupos carboxi o de forma análoga como se describe aquí adelante en los Ejemplos.

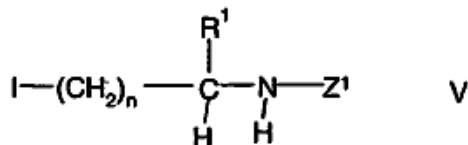
La variante de proceso (E) se puede realizar utilizando métodos conocidos para acilación o sulfonilación de grupos amino o de forma análoga como se describe aquí adelante en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula II están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante métodos conocidos o de forma análoga como se describe aquí adelante en los Ejemplos.

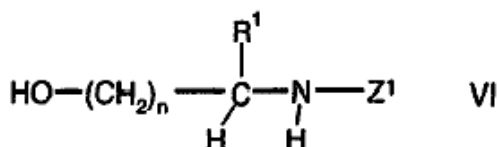
Se pueden preparar los compuestos de la fórmula III al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



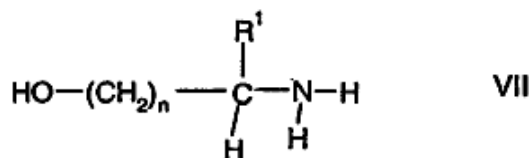
donde X es el residuo de un ácido, particularmente un ácido carboxílico tal como ácido trifluoroacético, después de remoción de un átomo de hidrógeno ácido de los mismos, con un compuesto de la fórmula



donde R^1 , Z^1 y n son como se definió aquí anteriormente, por ejemplo utilizando procedimientos conocidos tales como reacción en un disolvente orgánico inerte tal como DMF en la presencia de una amina terciaria, convenientemente a una temperatura de 40 a 60° C. Los compuestos de la fórmula V se puede preparar mediante reacción de un compuesto de la fórmula



donde R^1 , Z^1 y n son como se definió aquí anteriormente, con yodo, por ejemplo utilizando procedimientos conocidos tales como reacción en un disolvente orgánico inerte tal como una mezcla de THF y acetonitrilo en la presencia de una triarilfosfina e imidazol, convenientemente a una temperatura de 10 a 40° C. Los compuestos de la fórmula VI se puede preparar mediante reacción de un compuesto de la fórmula



donde R^1 y n son como se definió aquí anteriormente, con un sustrato de fase sólida Z^1 que tiene un grupo, tal como un grupo aldehído, reactivo con amino. Tales sustratos de fase sólida, están comercialmente disponibles e incluyen resinas modificadas, particularmente resinas de poliestireno modificadas tales como un poliestireno modificado que tiene un grupo fenoxialquilo p-formilo sustituido adherido a anillos de benceno del esqueleto de poliestireno. Los compuestos de la fórmula VII se conocen o se pueden preparar mediante métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula IV se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula Ar^1OH con un compuesto de la fórmula

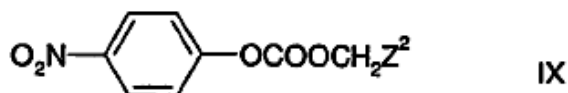


donde Ar^1 es como se definió aquí anteriormente y Z^2 denota un sustrato de fase sólida químicamente ligado al grupo de metileno indicado, dietildiazodicarboxilato y una triarilfosfina (reacción Mitsunobu), y hacer reaccionar el producto resultante con un ácido HX donde X es como se definió aquí anteriormente al separar el producto del sustrato y reemplazar el COOCH_2Z^2 por dos átomos de hidrógeno. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo un éter tal como THF. La temperatura de reacción Mitsunobu puede ser adecuadamente de 10

8

- 50° C, convenientemente temperatura ambiente. El producto se puede separar del sustrato en una forma conocida, por ejemplo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

Los compuestos de la fórmula VIII se puede preparar mediante reacción de 4-hidroxipiperidina con un compuesto de la fórmula



5

donde Z^2 es como se definió aquí anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo adecuadamente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un halohidrocarburo tal como diclorometano (DCM). Las temperaturas de reacción adecuadas pueden ser de 10 - 50° C, convenientemente temperatura ambiente.

10

Los compuestos de la fórmula IX se puede preparar al hacer reaccionar cloroformato de p-nitrofenilo con un compuesto de la fórmula

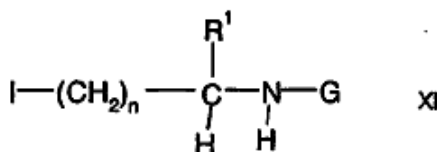


donde Z^2 es como se definió aquí anteriormente. Esta reacción se puede llevar a cabo en la presencia de una base terciaria tal como N- metilmorfolina y en un disolvente inerte tal como DCM.

15

Los compuestos con base en resinas de la fórmula X son comercialmente disponibles, por ejemplo como resinas de poliestireno modificadas tales como resina Wang que tiene un grupo fenoxialquilo p-hidroximetil- sustituido adherido a anillos de benceno del esqueleto del poliestireno.

Los compuestos de la fórmula IIIA se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV, o la amina libre correspondiente, con un compuesto de la fórmula



20

donde R^1 y n son como se definió aquí anteriormente y G es un grupo protector de amina, tal como un grupo terc- butoxicarbonilo, por ejemplo utilizando procedimientos conocidos o de forma análoga como se describe aquí adelante en los ejemplos, tales como reacción en un disolvente orgánico inerte tal como DMF en la presencia de una amina terciaria, convenientemente de una temperatura ambiente a 60° C, seguido por remoción del grupo protector del producto. Los compuestos de la fórmula XI se conocen o se pueden preparar mediante métodos conocidos, por ejemplo como se describe por D. Gani et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2513-2525 (1977) o de forma análoga como se describe aquí adelante en los Ejemplos.

25

En las reacciones anteriormente mencionadas, cuando se desea minimizar la posibilidad de la reacción de grupos funcionales diferentes de aquellos que participan en la reacción deseada, tales grupos funcionales se pueden proteger mediante grupos de protección convencionales. Por ejemplo, donde R^1 es hidroximetilo o aminometilo, el grupo hidroxilo o amino en R^1 se puede proteger por un grupo de protección tal como terc- butilo o terc- butoxicarbonilo respectivamente (a) en los compuestos de las fórmulas VII, VI, V y III, cuyo grupo de protección se puede remover mediante el tratamiento para remover el producto de reacción entre compuestos de las fórmulas II y III del sustrato de fase sólida o mediante una reacción separada, o (b) en los compuestos de las fórmulas XI y IIIA, cuyo grupo de protección se puede remover del producto de reacción de los compuestos de las fórmulas II y IIIA, por ejemplo mediante hidrogenólisis catalítica, por ejemplo utilizando formato de amonio y un catalizador de paladio como se describe aquí adelante en los Ejemplos.

35

Cuando se hace referencia aquí a grupos funcionales protegido o a grupos de protección, los grupos de protección se pueden escoger de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Segunda Edición, 1991, cuya referencia también describe procedimientos adecuados para el reemplazo de los grupos de protección por hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre se puede convertir en forma de sal, y viceversa, en una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula I se pueden recuperar de las mezclas de reacción y se purifican en una forma convencional. Se pueden obtener isómeros, tales como enantiómeros, en una forma convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica de materiales de partida sustituidos asimétricamente en forma correspondiente, por ejemplo ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula I en forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre, aquí adelante denominados alternativamente como agentes de la invención, son útiles como productos farmacéuticos. De acuerdo con lo anterior la invención también proporciona un compuesto de la fórmula I en forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre para uso como un producto farmacéutico. Los agentes de la invención actúan como antagonistas del receptor CCR-3, por lo cual inhiben la infiltración y activación de las células inflamatorias, particularmente eosinófilas, e inhiben la respuesta alérgica. Los agentes de la invención exhiben generalmente buena selectividad para la inhibición de CCR-3 con relación a la inhibición del α -1 adrenoreceptor. Las propiedades inhibidoras de los agentes de la invención se pueden demostrar en el siguiente ensayo:

Ensayo de Unión CCR-3

En este ensayo se determina el efecto de los agentes de la invención sobre la unión de eotaxina humana a CCR-3 humano. Las células recombinantes que expresan CCR-3 humano se capturan por aglutinina de germen de trigo (WGA) poliviniloludeno (PVT), glóbulos de SPA (disponible de Amersham), a través de una interacción específica entre la WGA y los residuos de carbohidrato de las glucoproteínas en la superficie de las células. La eotaxina [125 I]-humana (disponible de Amersham) se une específicamente a los receptores de CCR-3 que llevan la eotaxina [125 I]- humana en proximidad cercana a los glóbulos de SPA. Las partículas emitidas de la eotaxina [125 I]- humana se excitan, por su proximidad, el fluoróforo en los glóbulos y producen luz. La eotaxina [125 I]- humana en solución no está en proximidad cercana al centelleo y por lo tanto no produce luz. El conteo de centelleo es por lo tanto una medida del grado al que el compuesto de prueba inhibe la unión de la eotaxina al CCR-3.

Preparación de Amortiguador de Ensayo: Se disuelven 5.96 g de HEPES y 7.0 g de cloruro de sodio en agua destilada y se agregan CaCl_2 acuoso 1 M (1 mL) y MgCl_2 acuoso 1 M (5 mL). El pH se ajusta a 7.6 con NaOH y la solución se lleva a un volumen de 1 L utilizando agua destilada. 5 g de albúmina de suero bovino y 0.1 g de azida de sodio luego se disuelven en la solución y el amortiguador resultante se almacena a 4° C. Se agrega un comprimido de cóctel de inhibidor de proteasa Complete™ (disponible de Boehringer) por 50 mL del amortiguador en el día de uso.

Preparación de Amortiguador de homogenización: Se disuelve base Tris (2.42 g) en agua destilada, el pH de la solución se ajusta a 7.6 con ácido clorhídrico y la solución se diluye con agua destilada a un volumen final de 1 L. El amortiguador resultante se almacena a 4° C. Se agrega un comprimido de cóctel de inhibidor de proteasa Complete™ por 50 mL del amortiguador en el día de uso.

Preparación de membranas: Células de leucemia de basófilo de rata confluentes (RBL-2H3) que expresan establemente el CCR3 se remueven de matraces de cultivo de tejido utilizando amortiguador de disociación celular libre de enzima y se resuspenden en salina amortiguada con fosfato. Las células se centrifugan (800 g, 5 minutos), el sedimento se resuspende en amortiguador de homogenización enfriado con hielo utilizando 1 mL de amortiguador de homogenización por gramo de células y se incuba en hielo durante 30 minutos. Las células se homogenizan en hielo con 10 frotos suaves en un mortero de vidrio y pistilo. El homogenato se centrifuga (800 g, 5 minutos, 4° C), el sobrenadante se centrifuga adicionalmente (48,000 g, 30 minutos, 4° C) y el sedimento se redissuelve en Amortiguador de Homogenización que contiene 10% (v/v) de glicerol. El contenido de proteína de la preparación de membrana se estima por el método de Bradford (Anal.Biochem. (1976) 72:248) y las alícuotas se congelan instantáneamente y se almacenan a -80° C.

Se realiza el ensayo en un volumen final de 250 µL por pozo de una Optiplat (ex Canberra Packard). Para seleccionar los pozos de la Optiplat se agregan 50 µL de soluciones de un compuesto de prueba en Amortiguador de Ensayo que contiene 5% de DMSO (concentraciones de 0.01 nM a 10 µM). Para determinar la unión total, 50 µL del Amortiguador de Ensayo que contiene 5% de DMSO se agrega a otros pozos seleccionados. Para determinar la unión no específica, 50 µL de 100 nM de eotaxina humana (ex R&D Systems) en Amortiguador de Ensayo que contiene 5% de DMSO se agrega a los pozos seleccionados adicionales. A todos los pozos se agregan 50 µL de eotaxina [¹²⁵I]-humana (ex Amersham) en Amortiguador de Ensayo que contiene 5% de DMSO a una concentración de 250 pM (para dar una concentración final de 50 pM por pozo), 50 µL de glóbulos de WGA-PVT SPA en Amortiguador de Ensayo (para dar una concentración final de 1.0 mg de glóbulos por pozo) y 100 µL de la preparación de membrana en una concentración de 100 µg de proteína en Amortiguador de Ensayo (para dar una concentración final de 10 µg de proteína por pozo). La placa luego se incuba durante 4 horas a temperatura ambiente. La placa se sella utilizando TopSeal- S (ex Canberra Packard) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los centelleos resultantes se cuentan utilizando un Canberra Packard TopCount, cada pozo se cuenta durante 1 minuto. La concentración del compuesto de prueba en el que ocurre el 50% de inhibición (IC₅₀) se determina a partir de las curvas de inhibición – concentración en una forma convencional.

Los compuestos de los Ejemplos de aquí en adelante tienen los valores IC₅₀ en el orden de 1 µM o menos en el anterior ensayo. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 14 y 16 tienen los valores IC₅₀ de 16 nM, 11 nM y 2.8 nM respectivamente.

Con respecto a su inhibición de unión de CCR-3, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por CCR-3, particularmente afecciones inflamatorias o alérgicas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

De acuerdo con lo anterior, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas, que resultan, por ejemplo, en la reducción del deterioro de tejido, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas a las cuales la presente invención es aplicable incluyen asma de cualquier tipo u origen que incluyen asma intrínseca (no alérgica) asma extrínseca (alérgica), asma suave, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida luego de infección bacteriana. El tratamiento de asma también se debe entender que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de sibilancias y diagnosticados o diagnosticables como “lactantes sibilantes”, una categoría de pacientes establecida de preocupación médica

importante y ahora identificada frecuentemente como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Por conveniencia esta afección asmática particular se denomina como “síndrome del lactante sibilante”).

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma se evidenciará mediante frecuencia o severidad reducida de ataque sintomático, por ejemplo de ataque asmático agudo o broncoconstrictor, la mejora en la función del pulmón o hiperreactividad en las vías respiratorias mejoradas. Esto se puede evidenciar adicionalmente mediante requerimientos reducidos para otros, terapia sintomática, es decir terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando este ocurre, por ejemplo anti-inflamatorio (por ejemplo corticoesteroide) o broncodilatador. El beneficio profiláctico en asma puede ser evidente en particular en sujetos propensos a “depresión matutina”. La “depresión matutina” es un síndrome asmático reconocido, común para un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas de alrededor de las 4 a 6 am, es decir en un momento normal y sustancialmente distante de cualquier terapia para asma sintomática administrada previamente.

Otras enfermedades y afecciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que se puede aplicar la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de enfermedad respiratoria aguda (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías respiratorias o enfermedad pulmonar (COPD, COAD o COLD), que incluyen bronquitis crónica o disnea asociada a las mismas, enfisema, así como también exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias consecuentes con otra terapia de fármaco, en particular otra terapia de fármaco inhalada. La invención también se aplica al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo u origen que incluye, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, pseudomembranosa, crónica o fitoide. Adicionalmente las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que se puede aplicar la presente invención incluyen neumoniosis (una enfermedad de los pulmones inflamatoria, comúnmente ocupacional, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo u origen, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Con respecto a su actividad anti-inflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación eosinófila, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo que involucra infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares) que incluyen hipereosinofilia ya que esta afecta las vías respiratorias y/o pulmones así como también, por ejemplo, trastornos relacionados con eosinófilo de las vías respiratorias consecucional o concomitante con el síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasítica (en particular metazoica) (que incluye eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (que incluye síndrome de Churg- Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por la reacción a fármacos.

También son útiles los agentes de la invención en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, vasculitis de hipersensibilidad, urticaria, penfigoide vesicular, lupus eritematoso, pénfigo, epidermólisis vesicular adquirida, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

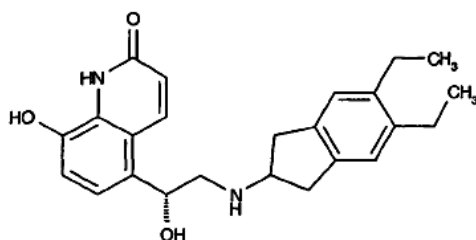
También se pueden utilizar agentes de la invención para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, en particular enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por

ejemplo, el tratamiento de enfermedades y afecciones de los ojos tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis primaveral; enfermedades que afectan la nariz que incluyen rinitis aguda, alérgica, atrófica, y rinitis crónica que incluye rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluye rinitis croupous, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre de heno) y rinitis vasomotora; afecciones inflamatorias del tubo gastrointestinal, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn; y afecciones inflamatorias de los huesos o articulaciones que incluyen artritis reumatoide, artritis sorriática, espondilitis anquilosante y esclerosis sistémica.

Se pueden utilizar los agentes de la invención en el tratamiento de otras enfermedades tales como esclerosis múltiple, aterosclerosis, miastenia grave y diabetes (tipo I).

La efectividad de un agente de la invención en la inhibición de las afecciones inflamatorias, por ejemplo en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, se pueden demostrar en un modelo animal, por ejemplo un modelo de inflamación de las vías respiratorias de ratón o rata u otras afecciones inflamatorias, por ejemplo como se describe por Szarka et al, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; y Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

Los agentes de la invención son también útiles como agentes co-terapéuticos para uso en combinación con otras sustancia de fármaco tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras o antihistaminas, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas tales como aquellas mencionadas aquí anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o efectos colaterales potenciales de tales fármacos. Se puede mezclar un agente de la invención con la otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija o se puede administrar separadamente, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia de fármaco. Tales fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticoesteroides tales como budesonida, beclametasona, fluticasona, ciclesonida o mometasona, antagonistas LTB₄ tales como aquellos descritos en la US 5451700, antagonistas de LTD₄ tales como montelukast y zafirlukast, agonistas del receptor de dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-feniletoksi) propil] sulfonil]etil] -amino]etil] -2(3H)-benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (el clorhidrato es Viozan® - AstraZeneca), e inhibidores de PDE4 tales como Ariflo® (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), y PD189659 (Parke-Davis). Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio, y agonistas del beta-2 adrenoceptor tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y, especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma de solvato o sal o libre) de la fórmula I de la Publicación Internacional PCT No. WO00/73114, preferiblemente compuestos de los Ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sustancias de fármaco de antihistamina co-terapéuticas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina. Las combinaciones de los agentes de la invención y esteroides, agonistas beta-2, inhibidores de PDE4 o antagonistas de LTD4 se pueden utilizar, por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, particularmente, asma. Se pueden utilizar las combinaciones de agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas del receptor de dopamina o antagonistas de LTB4, por ejemplo, en el tratamiento de asma o, particularmente, COPD.

Otras combinaciones útiles de agentes de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquellas con otros antagonistas de receptores de quimioquinas, por ejemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tales como antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda tales como cloruro de N-[[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-il]carbonil] amino]fenil] -metil]tetrahidro -N,N-dimetil -2H-piran-4-aminio (TAK- 770), y antagonistas CCR-5 se describen en la US 6166037 (particularmente reivindicaciones 18 y 19), WO00/66558 (particularmente reivindicación 8), y WO00/66559 (particularmente reivindicación 9).

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un método para el tratamiento de una afección mediada por CCR-3, por ejemplo una afección inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias , que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano, en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I en una forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre como se describió aquí anteriormente. En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre, como se describió aquí anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por CCR-3, por ejemplo una afección inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias .

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

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de la fórmula I en forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico tal como un fármaco anti-inflamatorio o broncodilatador como se describió aquí anteriormente. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Así las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para la administración tópica puede tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo seco.

La invención incluye (A) un agente de la invención en forma inhalable, por ejemplo en un aerosol u otra composición atomizable o en particulado inhalable, por ejemplo forma micronizada, (B)

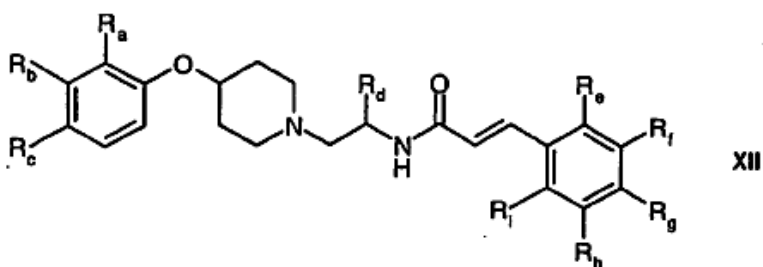
un medicamento inhalable que comprende un agente de la invención en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende tal un agente de la invención en la forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un agente de la invención en forma inhalable.

- 5 Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención por supuesto variarán dependiendo, por ejemplo, en la afección particular a ser tratada, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para la administración mediante inhalación son del orden de 0.01 a 30 mg/kg mientras que para la administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.01 a 100 mg/kg.

- 10 La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos.

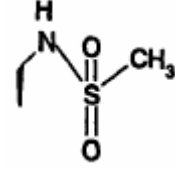
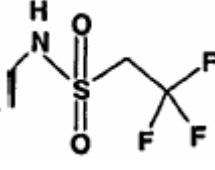
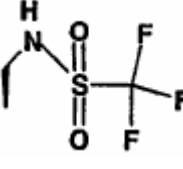
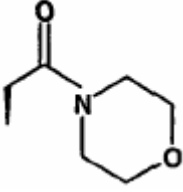
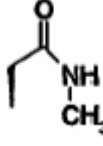
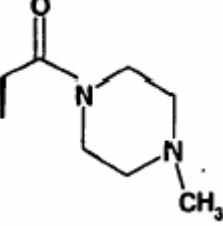
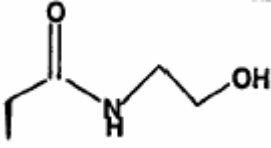
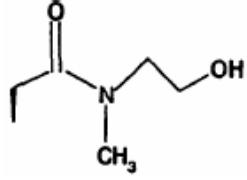
Ejemplos 1 - 20

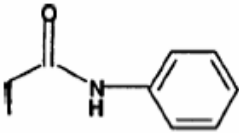
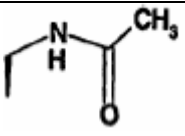

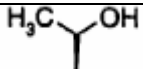
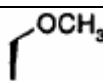
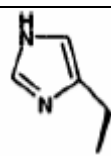
Los compuestos de la fórmula I que son también de fórmula



- 15 se muestran en la siguiente tabla, el método de preparación se describe aquí adelante. R_f , R_g y R_h son cada uno hidrógeno en todos los Ejemplos. La tabla también muestra los datos de espectrometría de masa característicos y, donde el Ejemplo es una sal, la identidad del ácido que forma sal.

Ejemplo No	R_a	R_b	R_c	R_d	R_e	R_h	M/S	Forma de sal
1	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 453.9	CF ₃ CO ₂ H
2	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 468.1	CF ₃ COOH
3	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 468.3	CF ₃ COOH
4	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 482.1	-
5	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 509.1	CF ₃ COOH
6	H	H	F		OCH ₃	Cl	[MH] ⁺ 463.0	CF ₃ COOH

Ejemplo No	R _a	R _b	R _c	R _d	R _e	R _h	M/S	Forma de sal
7	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 531.0	CF ₃ COOH
8	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 598.9	CF ₃ COOH
9	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 584.7	CF ₃ COOH
10	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 550.5	CF ₃ COOH
11	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 495.1	CF ₃ COOH
12	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 564.1	CF ₃ COOH
13	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 525.1	CF ₃ COOH
14	H	H	F		OCH ₃	CN	[M-H] 537.02	CF ₃ COOH

Ejemplo No	R _a	R _b	R _c	R _d	R _e	R _h	M/S	Forma de sal
15	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 557.1	CF ₃ COOH
16	H	H	F		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 495.0	-
17	H	Cl	Cl		OCH ₃	CN	[MH] ⁺ 504.0	-
18	H	H	F		OCH ₃	Br		CF ₃ COOH
19	H	H	F		OCH ₃	Br		CF ₃ COOH
20	H	H	F		OCH ₃	CN		-

2-Amino-3-terc- butoxi-propan-1-ol

A una solución de H-D-Ser(C(CH₃)₃)OCH₃ (500 mg, 2.36 mmol) en éter (8 ml) se agrega una solución de borohidruro de litio (2.4 ml, 2 M en tetrahidrofurano (THF)) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se agrega agua (10 ml) y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae utilizando éter (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄), se filtran y se evaporan para dar el producto esperado [MH]⁺ 148.0.

Ácido (E)-3- (5-ciano-2- metoxi-fenil)-acrílico

A una suspensión de acetato de paladio (II) (0.77 g, 3.42 mmol) en N,N- dimetilacetamida (375 ml) se agregan cloruro de tetraetilamonio (19.36 g, 114.5 mmol), dicitclohexil metil amina (35.1 g, 174.5 mmol), y 3-bromo-4- metoxibenzonitrilo (25.51 g, 118.0 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calienta a 100-105° C después de lo cual se agrega lentamente acrilato de t- butilo (14.82 g, 114.5 mmol) durante un periodo de 45 min. Después de una agitación adicional de 30-60 a 100° C, la solución se enfría a temperatura ambiente y se diluye con TBME (375 ml). La mezcla bifásica resultante se agita vigorosamente durante 10 min. La fase TBME (superior) se lava sucesivamente con agua (100 ml), 10% de ácido cítrico ac. (100 ml) y 25% de NaCl ac. (100 ml). Las fases acuosas combinadas se extraen con TBME (100 ml). Después de agregar carbón activo (0.4 g), las fases de TBME combinadas se agitan vigorosamente durante 10 min y se filtran. Se agrega Na₂SO₄ (10 g) y la suspensión resultante se agita durante otros 10 min y se filtra. El filtrado se concentra a un volumen de 50-70 ml bajo presión reducida y, durante un periodo de 25-30 min, agregado a temperatura ambiente a ácido trifluoroacético anhidro (150 ml). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 60 min (se forma precipitado), se enfría a 0-5° C en un baño de hielo, y se diluye con acetato de etilo (410 ml). Después de agitar vigorosamente a 0° C durante unos

60 min adicionales, la suspensión se filtra. El residuo se seca bajo vacío a 45-50° C para dar ácido (E)-3- (5-ciano-2- metoxi-fenil)- acrílico como un sólido cristalino, pf. 252-253° C. MS (ES): [M-H]⁻ 202.

Ejemplo 1 -(E)-3-(5-Ciano-2-metoxi-fenil) -N-{2-[4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1-il]-1-hidroximetiletil}- acilamida

- 5 A una suspensión de resina 2-(formil-3-metoxifenoxi)etil poliestireno (AMEBA) (ex Novabiochem) (2.13 g, 3.40 mmol) en una mezcla de ácido acético/ DMF (60 ml, 1:100 vlv) se agrega 2-amino-3-terc- butoxi-propan-1-ol y triacetoxiborohidruo de sodio (1.44 g, 6.80 mmol) y la mezcla se agita durante 18 horas a 20° C, luego se filtra. La resina obtenida se lava con metanol, DMF y diclorometano (DCM), luego se seca bajo vacío. Se agrega una mezcla de THF/ acetonitrilo (20 ml, 10 1:1 vlv) a la resina seca seguida por yodo (4.30 g, 18.85 mmol), imidazol (1.16 g, 17.00 mmol) y trifenilfosfina (4.46 g, 17.00 mmol). La suspensión obtenida se agita durante 6 horas a 20° C, luego se filtra. La resina se lava con THF y se seca bajo vacío. A la resina obtenida preparada recientemente (0.30 g, 0.48 mmol) se agrega una solución de 4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidina (309 mg, 1.00 mmol) disuelta en DMF (2 ml) y diisopropiletilamina (62.4 mg, 0.48 mmol). La mezcla se calienta a 55° C 15 durante 8 horas. La mezcla resultante se filtra y la resina se lava con DMF. A la resina lavada se agregan ácido (E)-3- (5-ciano-2- metoxi-fenil)- acrílico (0.27 g, 1.05 mmol), fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N'- tetrametiluroniohexafluoro (547 mg, 1.44 mmol) diisopropiletilamina (186 mg, 1.44 mmol) y DMF (4 ml) y la mezcla se agita a 20° C durante 18 horas, luego se lava con DMF y metanol, después de lo cual se trata con ácido trifluoroacético/ DCM 20 (6 ml, 1:1 v/v) a 20° C durante 1 hora para remover el producto de la resina. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se evapora bajo vacío para dar el producto, [MH]⁺ 453.9.

Ejemplo 14

éster de bencilo de ácido (R)-3-terc- butoxycarbonilamino -4-[4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1-il]- butírico

- 25 La trifenilfosfina unida a resina de poliestireno reticulada (2.16 g, mol/g, 6.47mmol) se suspende en DCM seco (50 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega yodo (1.64 g, 6.47 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. Luego se agrega imidazol (0.50 g, 7.35 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante unos 15 minutos adicionales. Se agrega una solución de éster de bencilo de ácido (R)-3-.terc.- butoxycarbonilamino- 4-hidroxi- butírico 30 (preparada como se describe por D. Gani et al J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2513-2525, 1997 (0.909 g, 2.94 mmol) en DCM seco (10 ml) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 1 hora. El polímero se remueve mediante filtración, y el filtrado se lava primero con 5% de solución de tiosulfato de sodio acuosa y luego agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora para producir éster de bencilo de ácido (R)-3-terc- butoxycarbonilamino -4-yodo- butírico como un aceite 35 crudo. Una solución de éster de bencilo de ácido (R)-3-terc- butoxycarbonilamino- 4-yodo- butírico (1.017 g, 2.43 mmol) y 4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidina (0.569 g, 2.916 mmol) en DMF (25 ml) se trata con trietilamina (0.406 ml, 2.916 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 60 horas, y luego se divide en partes entre acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de sílice 40 flash (elución con 2:1 hexano /acetato de etilo) para proporcionar éster de bencilo de ácido (R)-3-terc- butoxycarbonilamino -4-[4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1-il]- butírico. [MH]⁺ 487.1.

Éster de bencilo de ácido (R)-3-Amino- 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)- piperidin-1-il]- butírico

- Una solución de éster de bencilo de ácido (R)-3-terc- butoxycarbonilamino -4-[4- (4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1-il]- butírico (0.488 g, 1.0 mmol) en DCM (8 ml) se trata con ácido 45 trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El

disolvente se evapora y el residuo se toma en, DCM y se lava con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se evapora para producir éster de bencilo de ácido (R)-3-amino -4-[4-(4-fluoro-fenoxi)- piperidin- 1-il]- butírico. $[\text{MH}]^+$ 387.1

5 Éster de bencilo de ácido (R)-3-[(E)-3-(5-Ciano-2-metoxi-fenil) -acriloilamino] -4-[4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1-il]- butírico

Una solución de ácido (E)-3- (5-ciano-2- metoxi-fenil)- acrílico (0.916 g, 4.51 mmol), trietilamina (1.257 ml, 9.02 mmol) y tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio (1.44 g, 4.51 mmol) en DCM (10 ml) se trata con éster de bencilo de ácido (R)-3-Amino- 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)- piperidin-1-il]- butírico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de sílice flash (elución con 2:1 acetato de etilo:hexano) para proporcionar éster de bencilo de ácido (R)-3- [(E)-3-(5-ciano- 2-metoxi- fenil)-acriloilamino] -4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]- butírico. $[\text{MH}]^+$ 572.1.

15 Ácido (R)-3- [(E)-3-(5-Ciano-2-metoxi-fenil) -acriloilamino] -4-[4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1-il]- butírico

Una solución de éster de bencilo de ácido (R)-3- [(E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acriloilamino] -4-[4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1- il]- butírico (1.43 g, 2.52 mmol) en metanol (15 ml) se trata con solución de NaOH , (2.5 ml, 4M). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El metanol se evapora y la solución acuosa resultante se diluye con agua y se lava con éter de dietilo. La fase acuosa se neutraliza con una solución de HCl 1 N y se extrae en isopropanol/ cloroformo (1:3). La fase orgánica se evapora y se seca bajo alto vacío para proporcionar ácido (R)-3-[(E)-3- (5-ciano-2-metoxifenil)-acriloilamino] -4-[4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1-il]-butírico. $[\text{MH}]^+$ 482.1.

25 (E)-3-(5-Ciano-2-metoxi-fenil) -N-((R)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)- piperidin-1-il]-1-[(2-hidroxi-etil)-metilcarbamoil]- metil}-etil) -acrilamida - Ejemplo 14

Una solución de ácido (R)-3- [(E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil) -acriloilamino] -4-[4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1- il]- butírico (0.1 g, 0.21 mmol) en DMF (1 ml) se trata con diisopropiletilamina (0.108 ml, 0.62 mmol) y 2-metilamino- etanol (0.02 ml, 0.248 mmol). A la solución se agrega hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio (0.117 g, 0.31 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se divide en partes entre acetato de etilo y NaHCO_3 acuoso saturado. La fase de acetato de etilo se lava con solución salina saturada, se seca sobre MgSO_4 y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de sílice flash (elución con 5:95 metanol /DCM) para proporcionar (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-.N. -((R)-2-[4-(4-fluoro -fenoxi)-piperidin-1-il]- 1-[(2-hidroxi-etil) -metil-carbamoil] -metil}-etil) -acrilamida. $[\text{M-H}]$ 537.02.

35 Ejemplo 16

éster de bencilo de ácido [(R)-1- (terc- butoxycarbonilamino-metil) -2-hidroxi-etil] -carbámico

Una solución de ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-3-.terc. -butoxycarbonilamino-propiónico (0.5 g, 1.47 mmol) en THF seco (5 ml) enfriado a 0°C se trata con N- metilmorfolina (0.16 ml, 1.47 mmol) y isobutilclorofornato (0.2 ml, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 minutos luego se agrega a una suspensión vigorosamente agitada de borohidruro de sodio (0.16 g, 4.41 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se agita durante unas 2 horas adicionales, luego se apaga con agua. El THF se evapora y la solución acuosa restante se extrae en acetato de etilo. El acetato de etilo se lava con solución salina, se seca sobre

MgSO₄ y se evapora hasta secado. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de sílice flash (elución con hexano:acetato de etilo, 1:1) para proporcionar éster de bencilo de ácido [(R)-1-(terc- butoxycarbonilamino-metil)-2-hidroxi- etil]-carbámico. [MH]⁺ 325.1

Éster de bencilo de ácido [(R)-1-(terc- butoxycarbonilamino-metil)-2-yodo-etil]-carbámico

- 5 La trifenilfosfina unida a resina de poliestireno reticulada (0.82 g, 3 mmol/g, 2.47 mmol) se suspende en DCM seco (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega yodo (0.62 g, 2.47 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. Luego de agrega imidazol (0.167 g, 2.47 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante unos 15 minutos adicionales. Se agrega una solución de éster de bencilo de ácido [(R)-1-(terc- butoxycarbonilamino-metil)-2-
- 10 hidroxi-etil]-carbámico (0.401 g, 1.23 mmol) en diclorometano seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 1.5 hora. El polímero se remueve mediante filtración, y el filtrado se lava primero con 5% de solución de tiosulfato de sodio acuosa y luego con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora para producir éster de bencilo de ácido [(R)-1-(terc- butoxycarbonilamino-metil)-2-yodoetil]-carbámico. [MH]⁺ 435.0.

- 15 Éster de bencilo de ácido {(R)-1-(terc- butoxycarbonilamino-metil)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico

- Una solución de éster de bencilo de ácido [(R)-1-(terc- butoxycarbonilamino-metil)-2-yodo-etil]-carbámico (0.61 g, 1.2 mmol) y 4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidina (0.24 g, 1.23 mmol) en diclorometano (5 ml) se trata con trietilamina (0.335 ml, 2.46 mmol). La mezcla de reacción se agita a
- 20 temperatura ambiente durante 5 días, el disolvente se evapora y el residuo se divide en partes entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase de acetato de etilo se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de sílice flash (elución con 4:1 hexano /acetato de etilo) para proporcionar éster de bencilo de ácido {(R)-1-(terc- butoxycarbonilamino-metil)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico [MH]⁺ 502.2.

- 25 Éster de terc- butilo de ácido {(R)-2-Amino-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-propil}-carbámico

- Una solución de éster de bencilo de ácido {(R)-1-(terc- butoxycarbonilamino-metil)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-carbámico (0.88 g, 1.77 mmol) y formato de amonio (0.33 g, 5.31 mmol) en metanol se trata con 10% de paladio sobre carbón (0.3 g). La mezcla de reacción se agita a
- 30 temperatura ambiente durante 1 hora bajo nitrógeno y luego se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución salina saturada. La fase de acetato de etilo se seca sobre MgSO₄ y se evapora para proporcionar éster de butilo de ácido {(R)-2-amino-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-propil}-carbámico. [MH]⁺ 368.1.

- 35 Éster de terc- butilo de ácido {(R)-2-[(E)-3-(5-Ciano-2-metoxi-fenil)-acrililamino]-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-propil}-carbámico

- Una solución de ácido (E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrílico (0.36 g, 1.77 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (1.01 g, 2.65 mmol) y diisopropiletilamina (0.46 ml, 2.65 mmol) en DCM (15 ml) se trata con una solución de éster de terc- butilo de ácido {(R)-2-Amino-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-propil}-carbámico (0.65 g, 1.77
- 40 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y solución salina. La fase DCM se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de sílice flash (elución con 2% de metanol en DCM) para proporcionar éster de terc- butilo de ácido {(R)-2-[(E)-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrililamino]-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-propil}-carbámico. [MH]⁺
- 45 553.0.

(E)-N-{(R)-1-Aminometil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-3-(5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrilamida. Sal de HCl

Una solución de éster de terc- butilo de ácido {(R)-2-[(E)- 3-(5-ciano-2-metoxi-fenil) - acriloilamino]-3-[4- (4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1- il]-propil}-carbámico (0.39 g, 0.71 mmol) en DCM
 5 (2 ml) se trata con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas y luego el disolvente se evapora. El residuo se co-evapora con etanol (x2) para proporcionar (E)-N-{(R)-1-aminometil-2- [4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1-il] -etil}-3-(5- ciano-2-metoxi-fenil) -acrilamida. Sal de HCl. $[MH]^+$ 453.2.

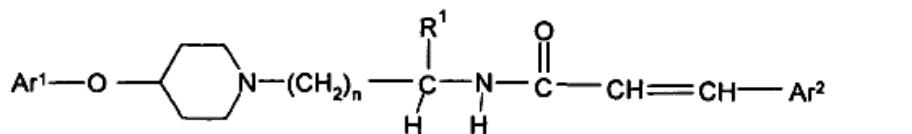
(E)- N-{(R)-1-(Acetilamino-metil)-2- [4-(4-fluoro-fenoxi) piperidin-1-il] -etil}-3-(5-ciano-2-
 10 metoxi-fenil)- acrilamida - Ejemplo 16

Una solución de E)-N-{(R)-1-aminometil-2- [4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-etil}-3-(5-
 ciano-2-metoxifenil)- acrilamida. Sal de HCl (0.35 g, 0.66 mmol) y trietilamina (0.27 ml, 1.99 mmol)
 en DCM (5 ml) se trata con cloruro de acetilo (0.042 ml, 0.6 mmol) a 5° C. La mezcla de reacción se
 15 agita a temperatura ambiente durante 1 hora luego se lava con agua, NaHCO_3 acuoso saturado y solución salina. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash (elución metanol:DCM; 4:96) para proporcionar (E)-N-{(R)-1- (acetilaminometil)- 2-[4-(4-fluoro-fenoxi) -piperidin-1-il]-etil}-3- (5-ciano-2-metoxi-fenil)-acrilamida. $[MH]^+$ 495.0.

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 13 y 15 se preparan mediante procedimientos análogos a
 20 los procedimientos de Ejemplo apropiados anteriores, utilizando materiales de partida apropiados.

REIVINDICACIONES

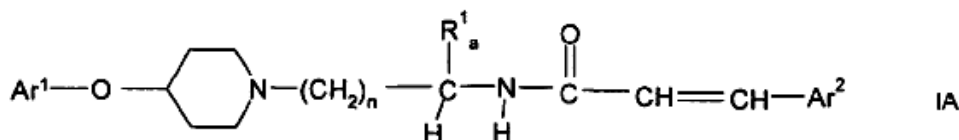
1. Un compuesto de la fórmula I



en forma libre o de sal, donde

- 5 Ar^1 es fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido por ciano o halógeno,
- Ar^2 es fenilo o naftilo que se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$ o alcocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$,
- 10 R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido por hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, aciloxi, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$, halógeno, carboxi, alcocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, fenil-alcocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ o por un grupo orgánico cíclico monovalente,
- R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o R^2 es hidrógeno y R^3 es acilo o $-\text{SO}_2\text{R}^6$, o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- 15 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido por hidroxilo o fenilo, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, halógeno, ciano o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que, cuando R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, se puede sustituir opcionalmente mediante por lo menos un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$,
- 20 R^6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, y n es 1, 2, 3 o 4.

2. Un compuesto de la fórmula



en forma libre o de sal, donde

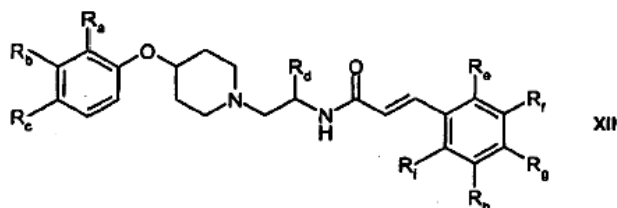
- Ar^1 es fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido por ciano o halógeno,
- Ar^2 es fenilo o naftilo que se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$ o alcocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$,
- 30 R^1_a es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, aciloxi, $\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$, halógeno, carboxi, alcocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ o por un grupo orgánico cíclico monovalente,
- R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o R^2 es hidrógeno y R^3 es acilo o $-\text{SO}_2\text{R}^6$, o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- 35 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 5 o 6

miembros que, cuando R^1 es alquilo C_1-C_4 , se puede sustituir opcionalmente mediante por lo menos un alquilo C_1-C_4 ,

R^6 es alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_8 , y n es 1, 2, 3 o 4.

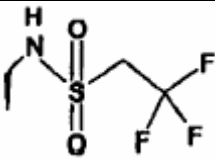
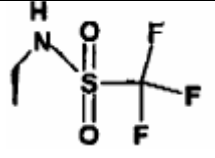
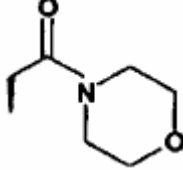
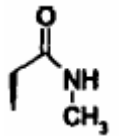
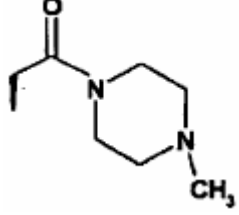
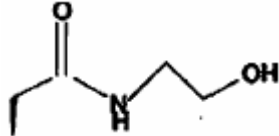
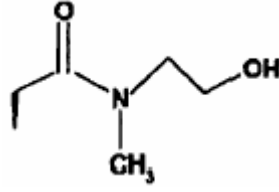
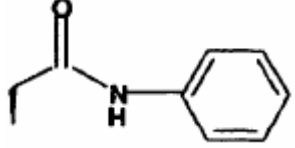
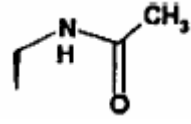

- 5 3. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1 o 2, en el que Ar^2 es fenilo monosustituido en el que el sustituyente es halógeno, ciano, nitro o alcoxi C_1-C_4 ; o fenilo disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan de halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 ; o fenilo trisustituido en el que los sustituyentes se seleccionan de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 y alcoxycarbonilo C_1-C_4 ; o fenilo penta- sustituido en el que los sustituyentes son halógeno.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que
 Ar^1 es fenilo que se sustituye por uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por ciano, uno de dichos sustituyentes preferiblemente es para, para el grupo éter indicado,
- 15 Ar^2 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxi C_1-C_4 , halógeno y ciano,
 R^1 es alquilo C_1-C_4 sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, $-CON(R^4)R^5$ donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_4 , o un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tienen uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser opcionalmente sustituido mediante por lo menos un alquilo C_1-C_8 , y n es 1 o 2.
- 20 5. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que
 Ar^1 es fenilo que se sustituye por uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por ciano, uno de dichos sustituyentes preferiblemente es para, para el grupo éter indicado,
- 25 Ar^2 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxi C_1-C_4 , halógeno y ciano,
 R^1 es alquilo C_1-C_4 sustituido por $-CON(R^4)R^5$ donde R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 y R^5 es fenilo o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxilo, o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 6 miembros, que puede ser opcionalmente sustituido mediante por lo menos un alquilo C_1-C_8 , o por $-N(R^2)R^3$ donde R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilcarbonilo C_1-C_8 o $-SO_2R^6$ donde R^6 es alquilo C_1-C_8 o haloalquilo C_1-C_8 , y n es 1 o 2.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que
 Ar^1 es fenilo que se sustituye por flúor o cloro para, para el grupo éter indicado y opcionalmente sustituido por un sustituyente adicional seleccionado de flúor o cloro,
 Ar^2 es fenilo que es orto sustituido para el grupo $-CH=CH-$ indicado por alcoxi C_1-C_4 y para, para el grupo alcoxi C_1-C_4 por halógeno, especialmente bromo o cloro, o ciano,
 R^1 es alquilo C_1-C_4 sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, $-CON(R^4)R^5$ donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_4 , o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, que puede ser opcionalmente sustituido mediante por lo menos un alquilo C_1-C_8 , y n es 1.
- 40 7. Un compuesto de acuerdo con reivindicación 1, en el que
 Ar^1 es fenilo que se sustituye por flúor o cloro para, para el grupo éter indicado y opcionalmente sustituido por un sustituyente adicional seleccionado de flúor o cloro,
- 45

- Ar² es fenilo que es orto sustituido para el grupo -CH=CH- indicado por alcoxi C₁-C₄ y para, para el grupo alcoxi C₁-C₄ por halógeno, especialmente bromo o cloro, o ciano,
- R¹ es (a) alquilo C₁-C₄ sustituido por -CON(R⁴) R⁵ donde R⁴ es hidrógeno o metilo y R⁵ es fenilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ de cadena recta sustituido por hidroxilo, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren denotan un grupo heterocíclico de 6 miembros que tienen 2 átomos de nitrógeno en el anillo o 1 átomo de nitrógeno en el anillo y 1 átomo de oxígeno en el anillo, que puede ser opcionalmente sustituido mediante por lo menos un alquilo C₁-C₈, o (b) alquilo C₁-C₄ sustituido por -N(R²)R³ donde R² es hidrógeno y R³ es alquilcarbonilo C₁-C₄ o -SO₂R⁶ donde R⁶ es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄, y n es 1.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es de la fórmula

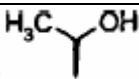
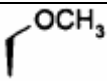
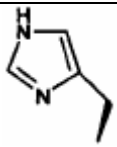


en forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre, donde R_a, R_b, R_c, R_d, R_e y R_f son como se muestra en la siguiente tabla:

R _a	R _b	R _c	R _d	R _e	R _f
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	Cl
H	H	F		OCH ₃	CN

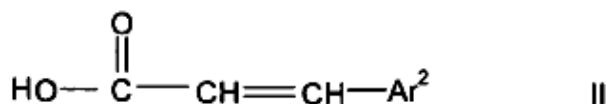
R _a	R _b	R _c	R _d	R _e	R _h
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	H	F		OCH ₃	CN
H	Cl	Cl		OCH ₃	CN

25

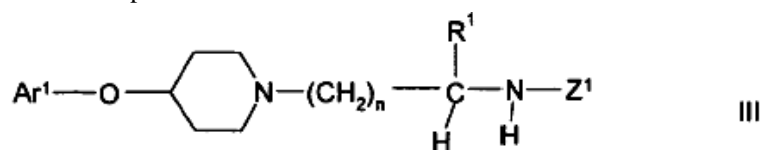
R _a	R _b	R _c	R _d	R _e	R _h
H	H	F		OCH ₃	Br
H	H	F		OCH ₃	Br
H	H	F		OCH ₃	CN

y R_f, R_g y R_i son cada uno hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso como un producto farmacéutico.
10. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por CCR-3.
12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.
13. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I que comprende
- (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

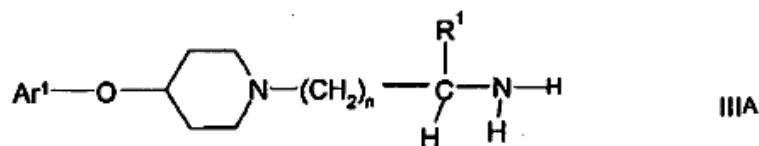


- o un derivado que forma amida del mismo, donde Ar² es como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula



donde Ar¹, R¹ y n son como se define en la reivindicación 1 y Z¹ denota un sustrato de fase sólida químicamente ligado al átomo de nitrógeno indicado, y separar el producto resultante del sustrato para reemplazar Z¹ por hidrógeno; o

- (B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II o un derivado que forma amida del mismo con un compuesto de la fórmula



donde Ar¹ y R¹ son como se definió aquí anteriormente, o

26

- (C) donde R^1 es alquilo C_1-C_8 sustituido por carboxi, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I donde R^1 es alquilo C_1-C_8 sustituido por fenil-alcoxycarbonilo C_1-C_8 para convertir el fenil-alcoxycarbonilo C_1-C_8 a carboxi, o
- 5 (D) donde R^1 es alquilo C_1-C_8 sustituido por $-CON(R^4)R^5$, amidar apropiadamente un compuesto de la fórmula I donde R^1 es alquilo C_1-C_8 sustituido por carboxi, o
- (E) donde R^1 es alquilo C_1-C_8 sustituido por $-N(R^2)R^3$ donde R^2 es hidrógeno y R^3 es acilo o $-SO_2R^6$, acilar apropiadamente o sulfonilar respectivamente un compuesto de la fórmula I donde R^1 es alquilo C_1-C_8 sustituido por amino, y
- 10 (ii) recuperar el producto en forma libre o de sal.