

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 418**

51 Int. Cl.:

C07D 211/46 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07C 309/73 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2006 E 06758075 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 1912941**

54 Título: **Derivados de piperidina**

30 Prioridad:

21.07.2005 SE 0501719

13.04.2006 SE 0600838

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

06.03.2013

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)

151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

AUSTIN, TALBIR;

O'SULLIVAN, DAVID;

PERRY, MATTHEW y

SPRINGTHORPE, BRIAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 397 418 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina.

La presente invención se refiere a derivados de piperidina con actividad farmacéutica, a procedimientos para preparar derivados de este tipo, a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de este tipo y al uso de derivados de este tipo como agentes terapéuticos activos.

Se describen derivados de piperidina farmacéuticamente activos en el documento de patente internacional WO 2004/087659. Se describe el ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanoico y su sal diclorhidrato en el documento de patente internacional WO 2004/087659 (véase los ejemplos 40 y 73). Los compuestos de la presente invención tienen una potencia mayor en CCR3 que compuestos comparables en el documento de patente internacional WO 2004/087659 [que se traduce en una dosis menor lo que significa menos efectos colaterales serios, por ejemplo en el canal IKr (por ejemplo usando el ensayo descrito en el documento de patente internacional WO 2005/037052, o el método electrofisiológico descrito en el documento: 'Optimisation and validation of a medium-throughput electrophysiology-based hERG assay using IonWorks™ HT' por M.H. Bridgland-Taylor, C.E. Pollard et al en Journal of Pharmacological and Toxicological Methods (2006; disponible por internet en Elsevier publications www.sciencedirect.com, y en prensa)]. La mayor potencia de los compuestos de la invención se traduce también en una selectividad mayor sobre el receptor de histamina de tipo 1(H1).

Hoffman *et al* describen la preparación de ésteres de 2-hidrazinilo (Tetrahedron Letters 31(21) 2593-4 (1990)) y (R)-2-azidoésteres (Tetrahedron 48(15) 3007-20 (1992)). El documento de patente internacional WO2006/126947 describe piperidinas para el tratamiento de estados de enfermedad mediados por quimioquinas.

La Histamina es una amina básica, 2-(4-imidazolil)-etilamina, y se forma a partir de histidina mediante histidina descarboxilasa. Se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo, aunque está presente en altas concentraciones en los pulmones, piel y en el tracto gastrointestinal. Al nivel celular, células inflamatorias tales como mastocitos y basófilos almacenan grandes cantidades de histamina. Se reconoce que la desgranulación de mastocitos y basófilos, y la subsiguiente liberación de histamina es un mecanismo fundamental responsable de la manifestación clínica de un proceso alérgico. La histamina produce sus acciones mediante un efecto sobre receptores acoplados a la proteína G de la histamina específicos, que son de tres tipos principales, H1, H2 y H3. Los antagonistas H1 de la histamina comprenden la clase mayor de medicamentos utilizados en el tratamiento de pacientes con trastornos alérgicos, por ejemplo rinitis o urticaria. Los antagonistas H1 son útiles para controlar la respuesta alérgica, bloqueando, por ejemplo, la acción de histamina sobre el músculo liso de la vénula post-capilar, dando como resultado una permeabilidad vascular, exudación y edema disminuidos. Los antagonistas también producen un bloqueo de las acciones de histamina sobre los receptores H1 en fibras nerviosas nociceptivas del tipo c, dando como resultado un escozor y estornudo reducidos.

Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas que se liberan mediante una amplia diversidad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a los sitios de inflamación y también juegan un papel en la maduración de células del sistema inmunitario. Las quimioquinas juegan un papel importante en respuestas inmunitarias e inflamatorias en diversas enfermedades y trastornos, incluidos asma y enfermedades alérgicas, además de en patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas segregadas son una superfamilia en crecimiento de proteínas de 8-14 kDa, caracterizadas por un motivo conservado de cuatro cisteínas. La superfamilia de quimioquinas se puede dividir en dos grupos principales que exhiben motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C, o α) y Cys-Cys (C-C, o β). Éstas se distinguen sobre la base de una inserción de un solo aminoácido entre el par NH-próximo de restos de cisteína y la similitud de la secuencia.

Las quimioquinas C-X-C incluyen varios potentes quimiotaxinas y activadores de los neutrófilos tales como la interleucina-8 (IL-8) y el péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2).

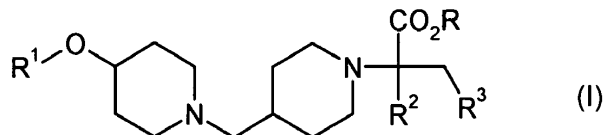
Las quimiocinas C-C incluyen potentes quimioatrayentes de monocitos y linfocitos pero no de neutrófilos tales como las proteínas quimiotácticas del monocito humano 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (reguladas en la activación, Tnormal expresado y segregado), eotaxina, eotaxina-2, eotaxina-3 y las proteínas inflamatorias del macrófago 1 α y 1 β (MIP-1 α y MIP-1 β).

Estudios han demostrado que las acciones de las quimioquinas son mediadas por subfamilias de receptores acoplados a la proteína G, entre los cuales se encuentran los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4. Estos receptores representan buenas dianas para el desarrollo de fármacos, dado que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como las mencionadas anteriormente.

Se sabe que las infecciones víricas provocan una inflamación de los pulmones. Se ha demostrado experimentalmente que el resfriado común aumenta la expulsión en la mucosa de eotaxina en las vías respiratorias. La instilación de eotaxina en la nariz puede simular algunos de los signos y síntomas de un resfriado común. (Véase Greiff L *et al* Allergy (1999) 54(11) 1204-8 [Experimental common cold increase mucosal output of eotaxin in atopic individuals - Resfriado común experimental aumenta la expulsión en la mucosa de eotaxina en las vías respiratorias])

y Kawaguchi M et al Int. Arch. Allergy Immunol. (2000) 122 S1 44 [Expression of eotaxin by normal airway epithelial cells after virus A infection - Expresión de eotaxina mediante células epiteliales normales de las vías respiratorias tras infección por virus A].)

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que:

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;

R^2 es metilo;

R es hidrógeno, o CO_2R es $(CO_2)_pR^{p+}$ en donde R^{p+} es un catión univalente (por ejemplo un catión de un metal alcalino) o dos carboxilatos que pueden coordinar un catión divalente (por ejemplo un catión de metal alcalinotérreo);

p es 1 ó 2;

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 o OCF_3 ;

o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (tales como enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos o tautómeros). La presente invención cubre todo este tipo de isómeros y mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Los compuestos de la invención pueden estar como zwitterion y todos de tales zwitteriones están dentro de la invención

Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido tales como hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato, bencenosulfonato o ácido *p*-toluenesulfónico. $(CO_2)_pR^{p+}$ son sales de la invención.

Un catión de metal alcalino es, por ejemplo sodio o potasio, y un catión de metal alcalinotérreo es, por ejemplo, magnesio o calcio.

El catión monovalente R^{p+} , donde p es 1, puede también ser, por ejemplo, una amina terciaria protonada tal como $(CH_2CH_2OH)_3NH^+$.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de solvatos (tales como hidratos), y la presente invención cubre todo este tipo de solvatos. Ejemplos de solvatos alternativos incluyen compuestos de la invención que tienen etanol o acetato de etilo incluido en la fase sólida. Los solvatos pueden existir como, por ejemplo, un compuesto de la invención que tiene moléculas de solvato dentro de la red cristalina, o, donde el disolvente está dentro de uno o más canales dentro de la red cristalina (tales como un hidrato de canal), o una mezcla de estos dos.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Halógeno es, por ejemplo, flúor o cloro.

El alquilo es de cadena lineal o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto en donde, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo con uno, dos o tres grupos iguales o diferentes) con flúor, cloro, ciano, alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo) o alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi).

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por ejemplo con dos o tres grupos iguales o diferentes) con flúor, cloro, ciano o alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo).

En todavía otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto en donde R^1 es fenilo sustituido con dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de: flúor, cloro, ciano y metilo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto en donde R^1 es fenilo sustituido con dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de: cloro y metilo. Por ejemplo R^1 es 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2,4-dicloro-3-metilfenilo o 3,4-dicloro-2-metilfenilo. R^1 puede también ser 4-fluoro-2-metilfenilo o 4-cloro-3-metilfenilo. Por ejemplo R^1 es 3,4-dicloro-2-metilfenilo. Por ejemplo R^1 es 4-cloro-2-metilfenilo.

En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde R es hidrógeno.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde CO_2R es CO_2R^+ , en donde R^+ es sodio o potasio.

5 En todavía otro aspecto R^2 es metilo.

En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es hidrógeno y R^3 es 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo o 2-metoxifenilo (por ejemplo R^3 es 4-fluorofenilo).

10 La invención además proporciona el ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo una sal de sodio, potasio o $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{NH}^+$, o una sal de adición de ácido, tal como un hidrocloreto, dihidrocloreto, dihidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartrato, citrato oxalato, metanosulfonato, bencenosulfonato o ácido *p*-toluensulfónico).

En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona el ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico.

15 En otro aspecto la presente invención proporciona un polimorfo del hidrato del ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico (Forma A) {agua de estequiometría variable, por ejemplo 1,5-2,5 equivalentes} que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que contiene picos específicos en: 5,3 ($\pm 0,1^\circ$), 10,6 ($\pm 0,1^\circ$), 12,3 ($\pm 0,1^\circ$), 12,9 ($\pm 0,1^\circ$), 13,9 ($\pm 0,1^\circ$), 15,5 ($\pm 0,1^\circ$), 15,9 ($\pm 0,1^\circ$), 16,9 ($\pm 0,1^\circ$), 19,6 ($\pm 0,1^\circ$), 20,0 ($\pm 0,1^\circ$), 20,4 ($\pm 0,1^\circ$), 21,1 ($\pm 0,1^\circ$), 21,5 ($\pm 0,1^\circ$), 24,0 ($\pm 0,1^\circ$), 24,8 ($\pm 0,1^\circ$), 25,1 ($\pm 0,1^\circ$), 25,8 ($\pm 0,1^\circ$), 29,4 ($\pm 0,1^\circ$) y 29,6 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .

En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un polimorfo del solvato de etanol del ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico (Forma B) que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X que contiene picos específicos en 7,7 ($\pm 0,1^\circ$), 13,3 ($\pm 0,1^\circ$), 15,2 ($\pm 0,1^\circ$), 15,4 ($\pm 0,1^\circ$), 17,4 ($\pm 0,1^\circ$), 18,4 ($\pm 0,1^\circ$), 19,7 ($\pm 0,1^\circ$), 20,6 ($\pm 0,1^\circ$), 21,7 ($\pm 0,1^\circ$) y 22,7 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .

25 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto en donde R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (tal como flúor), ciano o alcoxi C_{1-4} (tal como metoxi).

En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es metilo y R^3 es fluorofenilo (por ejemplo 4-fluorofenilo).

30 En un aspecto adicional de la invención presente se proporciona uno de los siguientes compuestos individualizados de la invención.

Ácido (S)-2-(4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico;

Ácido (S)-2-[4-[[4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-2-metil-propanoico;

Ácido (S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-2-metil-propanoico;

Isómero 1 del ácido 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoico;

35 Isómero 2 del ácido 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoico;

Ácido 2-(4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-2-metil-3-fenilpropanoico;

Isómero 1 del ácido 2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoico;

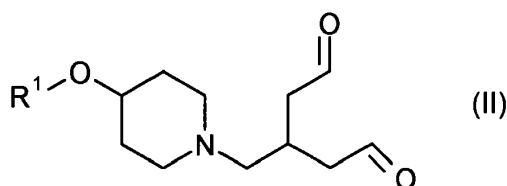
Isómero 2 del ácido 2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoico; o

Ácido ($\pm$)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoico;

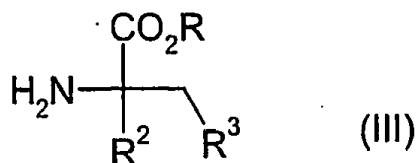
40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como se describe a continuación o por métodos análogos a aquellos descritos en el documento de patente internacional WO 2004/087659 o WO 2004/029041.

Un compuesto de la fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

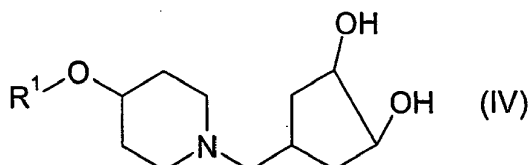


con un compuesto de fórmula (III):



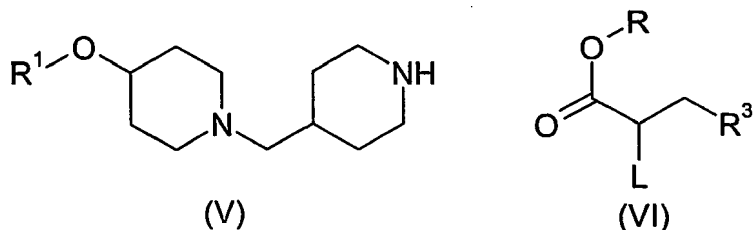
- 5 donde R es alquilo (por ejemplo alquilo C₁₋₆) en presencia de NaBH(OAc)₃ o NaBH₃(CN) en un disolvente adecuado (por ejemplo un alcohol alifático tal como metanol o etanol) a una temperatura adecuada (tal como en el intervalo de 0° C a 30° C), y a continuación hidrólizar el éster mediante el uso de o adaptando los métodos dados en los ejemplos a continuación.

Un compuesto de la fórmula (II) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IV):



- 10 con tetracetato de plomo en diclorometano o periodato de sodio en agua.

Alternativamente un compuesto de la fórmula (I) en donde R² representa H puede ser preparado por reacción de un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VI)



- 15 donde R es alquilo (por ejemplo alquilo C₁₋₆) y L es un grupo saliente adecuado (por ejemplo un éster de sulfonato, generalmente triflato o para-nitrobencenosulfonato), en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano o acetonitrilo, a una temperatura en el intervalo de 0 - 30° C en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, o una base inorgánica, tal como carbonato de potasio; y posteriormente la hidrólisis del éster mediante el uso o la adaptación de los métodos dados en los ejemplos a continuación.

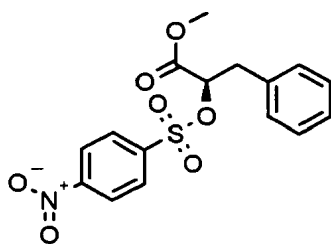
- 20 Las preparaciones de las varias fenoxipiperidinas y otros productos intermedios se describen en la bibliografía y en los documentos de patente internacional WO 01/77101, WO 2004/087659 o WO 2004/029041.

Un compuesto de la presente invención en donde R es hidrógeno puede prepararse mediante la hidrólisis del éster correspondiente (preparado por un método conocido en la técnica) en condiciones de hidrólisis estándar (por ejemplo utilizando hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido bórico).

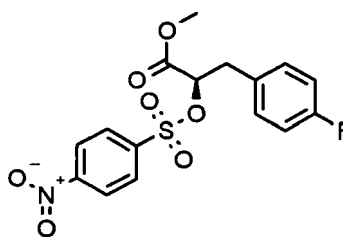
- 25 En los procedimientos anteriores puede ser deseable o necesario proteger un grupo ácido o un hidroxilo u otro grupo potencialmente reactivo. Grupos protectores adecuados y detalles de procedimientos para añadir y eliminar dichos grupos puede encontrarse en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edición (1999) por Greene y Wuts.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I).

En además un aspecto de la invención se proporcionan los productos intermedios:



Éster metílico del ácido (R)-2-(4-nitro-bencenosulfonilo)-3-fenil-propiónico



Éster metílico del ácido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(4-nitro-benceno-sulfonilo)-propiónico

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como fármacos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo CCR3), y pueden usarse en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas, o enfermedades mediadas inmunológicamente (que incluye el rechazo de órganos trasplantados o tejidos trasplantados y el síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA)).

Ejemplos de estos estados son:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen: el asma, que incluye asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (que incluye inducida por aspirina y por AINES) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiper-respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis de pulmón, que incluye alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con dolencias inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, que incluye rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda que incluye el constipado común, y la infección debida al virus sincitial respiratorio (VSR), virus de la gripe, coronavirus (incluido SARS) o adenovirus; o esofagitis eosinofílica;

2. huesos y articulaciones: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de la parte baja de la espalda y del cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos de los huesos tales como tuberculosis, que incluyen la enfermedad de Pott y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristales aguda y crónica, que incluye gota por urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, e inflamación de los tendones, bursal y sinovial relacionada con la apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad del tejido conectivo no diferenciada; miopatías inflamatorias, que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil, que incluye artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis, que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de la parte baja de la espalda; fiebre familiar mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar hiberna, enfermedad de Kikuchi; artralgiyas inducidas por fármacos, tendinitis, y miopatías;

3. dolor y remodelado del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesiones [por ejemplo lesiones deportivas] o enfermedades: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía de gota o por cristales), otra enfermedad de las articulaciones (tal como degeneración de los discos intervertebrales o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad relacionada con la remodelación de los huesos (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);

4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide,

pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infectivas como no infectivas; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de la piel no-melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, que incluyen erupciones fijas por fármacos;

5. ojos: blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis, que incluye oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones, que incluyen víricas, fúngicas y bacterianas;

6. tubo digestivo: glositis, gingivitis, periodontitis; esofaguitis, que incluye reflujo; gastro-enteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis (que incluye colitis ulcerosa, colitis microscópica y colitis intermitente), proctitis, pruritis ani; enfermedad celiaca, síndrome del colon irritable, alteraciones del colon irritable, diarrea no-inflamatoria, y alergias relacionadas con la comida que pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema);

7. abdominal: hepatitis, que incluye autoinmune, alcohólica y vírica; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;

8. genitourinaria: nefritis, que incluye nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, que incluye cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

9. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico después, por ejemplo, de un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto frente al huésped;

10. SCN: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos creadores de demencia, que incluyen CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebrales; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, tanto si es de origen periférico como central) que incluye dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de las articulaciones y del hueso, dolor procedente de la invasión de cáncer e invasión del tumor, síndromes de dolores neuropáticos incluyendo diabetes, post-herpes, y neuropatías asociadas con VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos, que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolipídico;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos;

13. cardiovascular: aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, miocardiopatías inflamatorias y autoinmunitarias que incluyen sarcoide miocárdico; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis, que incluyen infectivas (por ejemplo sífilíticas); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas, que incluyen flebitis y trombosis, que incluye trombosis de venas profundas y complicaciones de venas varicosas; o

14. oncología: tratamientos de cánceres comunes que incluye próstata, mama, pulmón, ovario, pancreático, de intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan a la médula espinal (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin's y no-Hodgkin; que incluye la prevención y tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

La invención también proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo modulando la actividad del receptor de quimioquina (por ejemplo la actividad del receptor CCR3) o tratando una señal y/o síntoma de lo que es comúnmente referido como un resfriado).

La invención proporciona, además, el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen: el asma, que incluye asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco, inducido por el ejercicio, inducido por fármacos (que incluye inducido por aspirina y por AINES) y asma inducido por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiper-respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis de pulmón, que incluye alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con dolencias inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, que incluye rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda que incluye el costipado común, y la infección debida al virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) o adenovirus; o esofagitis eosinófila;
2. huesos y articulaciones: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de la parte baja de la espalda y del cuello; osteoporosis, artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos de los huesos tales como tuberculosis, que incluyen la enfermedad de Pott y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristales aguda y crónica, que incluye gota por urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, e inflamación de los tendones, bursal y sinovial relacionada con la apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad del tejido conectivo no diferenciada; miopatías inflamatorias, que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil, que incluye artritis inflamatorias idiopáticas del cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis, que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de la parte baja de la espalda; fiebre familiar mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar hiberna, enfermedad de Kikuchi; artralgiyas inducidas por fármacos, tendinitis, y miopatías;
3. dolor y remodelado del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesiones [por ejemplo lesiones deportivas] o enfermedades: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por cristales), otra enfermedad de las articulaciones (tal como degeneración de los discos intervertebrales o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad relacionada con la remodelación de los huesos (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);
4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infectivas como no infectivas; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de la piel no-melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, que incluyen erupciones fijas por fármacos;
5. ojos: blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis, que incluye oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones, que incluyen víricas, fúngicas y bacterianas;
6. tubo digestivo: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, que incluye reflujo; gastro-enteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis (que incluye colitis ulcerosa, colitis microscópica y colitis intermitente), proctitis, pruritis ani; enfermedad celiaca, síndrome del colon irritable, alteraciones del colon irritable, diarrea no-inflamatoria, y alergias relacionadas con la comida que pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema);
7. abdominal: hepatitis, que incluye autoinmune, alcohólica y vírica; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
8. genitourinaria: nefritis, que incluye nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, que incluye cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

9. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico después, por ejemplo, de un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto frente al huésped;

10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos creadores de demencia, que incluyen CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebrales; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, tanto si es de origen periférico como central) que incluye dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de las articulaciones y del hueso, dolor procedente de cáncer e invasión del tumor, síndromes de dolores neuropáticos incluyendo diabetes, post-herpes, y neuropatías asociadas con VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos, que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes melitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; que incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos;

13. cardiovascular: aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, miocardiopatías inflamatorias y autoinmunitarias que incluyen sarcoide miocardiaco; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis, que incluyen infectivas (por ejemplo sífilíticas); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas, que incluyen flebitis y trombosis, que incluye trombosis de venas profundas y complicaciones de venas varicosas; o

14. oncología: tratamientos de cánceres comunes que incluye próstata, mama, pulmón, ovario, pancreático, de intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan a la médula espinal (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin's y no-Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de las enfermedades metastásicas y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásicos; en un mamífero (por ejemplo el hombre).

En además otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma al polvo, particularmente asma crónica o asma inveterada (por ejemplo asma tardía o hiperrespuesta de las vías respiratorias)); o rinitis (incluida rinitis aguda, alérgica, atrófica o crónica, tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluida rinitis crupal, fibrinosa o pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional, incluida rinitis nervosa (fiebre de heno) o rinitis vasomotora).

En todavía otro aspecto un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica aceptable del mismo, es útil en el tratamiento del asma.

En otro aspecto un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil en el tratamiento del virus sincitial respiratorio (RSV).

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un medicamento para uso en el tratamiento del asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o asma del polvo, particularmente crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper respuesta de las vías respiratorias)); o rinitis (incluida rinitis aguda, alérgica, atrófica o crónica, tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluida rinitis crupal, fibrinosa o pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis estacional, incluida rinitis nervosa (fiebre de heno) o rinitis vasomotora).

Con el fin de utilizar un compuesto de la invención de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento terapéutico de un mamífero, tal como el hombre, dicho ingrediente se formula normalmente, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar, como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (ingrediente activo), y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, de 0,05 a 99% p (por ciento en peso), tal como de 0,05 a 80% p, por ejemplo de 0,10 a 70% p, tal como de 0,10 a 50% p, de ingrediente activo, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

Las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que puede administrarse en la forma estándar para la condición de la enfermedad que se desea tratar, por ejemplo por administración tópica (tal como al pulmón y/o las vías respiratorias o a la piel) oral, rectal o parenteral (tal como intravenosa, subcutánea, intramuscular o intra-articular). Para estos fines, los compuestos de esta invención se pueden formular por medios conocidos en la técnica. Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido o cápsula que contiene entre 0,1 mg y 1 g de ingrediente activo.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis de 0,01 mgkg⁻¹ a 100 mgkg⁻¹, por ejemplo en el intervalo de 0,1 mgkg⁻¹ a 20 mgkg⁻¹, del ingrediente activo administrado, por ejemplo 1 a 4 veces al día.

La invención además se refiere a una terapia de combinación en donde un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención, se administra concomitantemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones listadas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no restringidas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención se pueden combinar con los agentes enumerados a continuación.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (en adelante AINES) que incluyen inhibidores no selectivos de la ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2, ya sean aplicados por vía tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donadores de óxido nítrico que inhiben la ciclo-oxigenasa (CINODs); glucocorticosteroides (ya sean administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxycloquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereina; terapias intraarticulares tales como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citocina o agonista o antagonista de la función de las citocinas, (que incluyen agentes que actúan sobre las rutas de señalización de las citocinas tales como moduladores del sistema SOCS) que incluyen alfa-, beta- y gamma-interferones; factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo I (IGF-1); interleucinas (IL), que incluyen IL1 a 17, y antagonistas de interleucinas o inhibidores tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF-α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF, que incluyen moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

Además la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal dirigido a B-linfocitos (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R) o linfocitos T (tal como CTLA4-Ig, HuMax II-15).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, con un modulador de la función del receptor de quimioquina, tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de las metaloproteasas matriciales (MMPs), es decir, las estromelisin, las collagenasas y las gelatinasas, así como la agreganasa; por ejemplo collagenasa-1(MMP-1), collagenasa-2 (MMP-8), collagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10), y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP), tales como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄. seleccionados del grupo que consiste en fenotiazin-3-ilos tal como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y

compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

5 La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantina, que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE que incluye un inhibidor PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

10 La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina del tipo 1 tal como cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, cicizina, o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista gastroprotector del receptor de la histamina tipo 2.

15 La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de la histamina tipo 4.

20 La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoceptores alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, hidrocloreto de tramazolina o hidrocloreto de etilnorepinefrina.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico incluyendo un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropium, bromuro de tiotropium, bromuro de oxitropium, pirenzepina o telenzepina.

25 La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista del beta-adrenoceptor (que incluye los subtipos 1-4 del receptor beta) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol, o un enantiómero quiral de los mismos.

30 La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil de sodio.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como la flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

35 La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor nuclear de hormonas, tal como los PPARs.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig, tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

40 La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiinflamatorio aplicado por vía sistémica o tópica, tal como talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

45 La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

50 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antivírico que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasas tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal del calcio, un bloqueador del adrenoceptor beta, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente reductor de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células de la sangre, tal como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente del SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenilo, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de la MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de la comP tal como tasmar, un inhibidor de la A-2, un inhibidor de la reabsorción de dopamina, un antagonista del NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de la COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención aún se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa central o periféricamente (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato sódico, amitriptilina u otro agente antidepresivo, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroideo.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (que incluye inhalación), tal como lignocaína o un derivado de la misma.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente anti-osteoporosis, que incluye un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un: (i) inhibidor de la triptasa; (ii) antagonista del factor activador de las plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de las enzimas convertidoras de las interleucinas (ICE); (iv) inhibidor de la IMPDH; (v) inhibidores moleculares de la adhesión, que incluyen un antagonista del VLA-4; (vi) una catepsina; (vii) un inhibidor de las cinasas, tal como un inhibidor de la tirosina cinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina cinasa (tal como un inhibidor de una cinasa MAP tal como p38, JNK, proteína cinasa A, B o C, o IKK), o una cinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una cinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor B.sub1 - o B.sub2 de la quinina ; (x) agente antigota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF); (xvii) factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) un antagonista del receptor de taquicinina NK.sub1. o NK.sub3. tales como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora del TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga a receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRT2); (xxiv) inhibidor de p38; (xxv) agente que modula la función de receptores semejantes a Toll (TLR); (xxvi) agente que modula la actividad de receptores purinérgicos, tales como P2X7; (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API, o STATS; o (xxviii) un agonista del receptor de glucocorticoide no esteroide.

En particular un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser combinado con un antagonista del receptor de histamina de tipo 1 tal como cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivistina, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada oralmente, tópicamente o parenteralmente (por ejemplo oralmente).

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo los agentes adecuados incluyen:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, usado en oncología médica, tal como un agente de alquilación (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o

vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecan o una camptotecina);

(ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador en descenso de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de la LHRH o agonista de la LHRH (por ejemplo goserelina, leuporelina o buserelina), un progestágeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa tal como finasterida;

(iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteínasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erb b2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erb b1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosinaquinasa o un inhibidor de serina/treoninaquinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de tirosinaquinasa de la familia de EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab, un compuesto descrito en las solicitudes de patente internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);

(vi) un agente de lesión vascular, tal como combretastatina A4, o un compuesto descrito en los documentos de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

(vii) un agente usado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a una de las dianas enumeradas anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) un agente usado en un método de terapia génica, por ejemplo métodos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, métodos GDEPT (terapia de profármacos enzimáticos dirigida a genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a multifármacos; o

(ix) un agente utilizado en una estrategia inmunoterapéutica, por ejemplo estrategias *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de linfocitos T, estrategias que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como dendrocitos transfectados con citoquinas, estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y estrategias que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos. Ejemplos 1-3, 13-19 y 20-31 no forman parte de la presente invención pero se citan con el propósito de referencias solamente. En los ejemplos, a menos que se especifique de otra forma:

(i) cuando se dan, se citan los datos de ^1H -RMN y están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300 MHz o 400 MHz utilizando perdeuterio DMSO-D6 (CD_3SOCD_3) o CDCl_3 como disolvente, a menos que se afirme otra cosa;

(ii) los espectros de masas (MS) se llevaron a cabo con una energía de electrones de 70 electrón voltios en el modo de ionización química (CI), usando una sonda de exposición directa; donde la ionización indicada se efectuó mediante impacto de electrones (IE) o bombardeo con átomos rápidos (FAB); en los casos en los que se dan valores para m/z, generalmente solamente se presentan iones que indican la masa parental y, a menos que se afirme otra cosa, el ion de masa citado es el ion de masa positiva - $(\text{M}+\text{H})^+$;

(iii) los compuestos del título y subtítulo de los ejemplos y métodos se nombraron usando o el programa del nombre de Advanced Chemistry Development Inc, versión 6.00; o el programa del nombre del índice de Ogham con los descriptores estereoquímicos que se añaden a mano (véase www.eyesopen.com/products/applications/ogham.html);

(iv) a menos que se establezca de otra forma, la cromatografía HPLC en fase reversa se llevo a cabo utilizando una columna de sílice de fase reversa "Symmetry", "NovaPak" o "Xterra" , todas comercializadas por Waters Corp.;

(v) para HPLC analítica se usaron las condiciones siguientes:

- 5 HPLC analítica de fase reversa (Hewlett Packard Series 1100) usando columnas Waters "Symmetry" columna C8 3,5 μm ; columna 4,6 x 50 mm usando gradiente 0,1% acetato amónico/acetonitrilo a 2 ml/min dado como % acuoso

ESTANDAR 75% a 5% en 3 minutos

RÁPIDO 45% a 5% en 2,5 minutos

- 10 MEDIO RÁPIDO 65% a 5% en 2,5 minutos

DESPACIO 95% a 50% en 2,5 minutos

SUPERDESPACIO 100% a 80% en 2,5 minutos;

(vi) Método para la difracción de polvo de Rayos X (XRPD)

- 15 El análisis se llevó a cabo en un modelo D5000 de Siemens equipado con un detector sensible de posición (PSD), un Philips X'pert Pro equipado con un detector X'celerator o un difractómetro de rayos X de polvo Rigaku MiniFlex equipado con un detector de centelleo. Las muestras (1-2 mg) fueron pulverizadas sobre un soporte de ruido de fondo cero de oblea de silicona e irradiadas con radiación de cobre K_{α} ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$). Las reflexiones se recogieron entre $2,017 - 39,967^{\circ}2\theta$, típicamente a un tamaño de paso de $0,033^{\circ}2\theta$. Otros parámetros de estos análisis fueron:

Generador = 45 kV 40 mA

- 20 Tiempo de barrido ~ 30 min

Tiempo medido/paso = 200,025 segundos

Rendija de divergencia fija = 1,0

Eje de escaneo= Gonio

Longitud de PSD = 2,122

- 25 Modo de PSD = escaneando

Rayo monocromático incidente

Muestra = girando

y

(v) se utilizan las siguientes abreviaturas:

RPHPLC	Cromatografía líquida de alta presión en fase reversa
min	minutos
DMEM	medio del cultivo de tejidos medio Eagles modificado de Dulbecco
PSG	una combinación de penicilina, estreptomicina y L-glutamina
FCS	suero fetal de carnero
NEAA	aminoácidos no esenciales
h	hora
THF	Tetrahidrofurano
LC/MS	HPLC acoplado con espectrofotometría de masas
SCX	Resina de intercambio de cationes fuerte (Isolute SCX-2)

- 30 **Preparación 1**

2-Cloro-4-({1-[(3,4-dihidroxiciclopentil)metil]piperidin-4-il}oxi)-3-metilbenzonitrilo

A 2-Cloro-4-[[1-(ciclopent-3-en-1-ilmetil)piperidin-4-il]oxi]-3-metilbenzonitrilo

2-Cloro-3-metil-4-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (1,3 g) y ácido acético (0,32 ml) fueron combinados en THF (20 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,4 g) seguido por ciclopent-3-eno-1-carbaldehído (0,62 g). La reacción se agitó durante 1 h y después se concentró. El residuo se repartió entre solución de bicarbonato de sodio acuosa y diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, secó, filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del subtítulo (1,5 g).

^1H RMN $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 1,78 - 1,90 (2H, m), 1,93 - 2,14 (4H, m), 2,28 - 2,39 (7H, m), 2,41 - 2,53 (3H, m), 2,63 - 2,72 (2H, m), 4,38 - 4,48 (1H, m), 5,64 (2H, s), 6,79 (1H, d), 7,46 (1H, d).

MS (ES+ve) 331/333 (M+H)+

10 Tiempo de retención (estándar) 2,66

B 2-Cloro-4-([1-(3,4-dihidroxiciclopentil)metil]piperidin-4-il)oxi]-3-metilbenzonitrilo

2-Cloro-4-(1-ciclopent-3-enilmetil-piperidin-4-iloxi)-3-metil-benzonitrilo (1,5 g), osmato de potasio (vi) dihidrato (0,042 g) y monohidrato de 4-metilmorfolina 4-óxido (3,2 ml de una solución en agua al 50%) se añadieron a acetona (40 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. LC/MS mostró conversión completa al diol deseado. Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y después se añadió solución de metabisulfito sódico. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, después se añadió solución de bicarbonato sódico y la mezcla acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y evaporaron. El residuo se cargó en un cartucho SCX y se eluyó con diclorometano/metanol y después con amoníaco 0,7 M en metanol para dar el compuesto del título (1,3 g).

^1H RMN $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 1,42 - 1,64 (2H, m), 1,78 - 2,14 (4H, m), 2,23 - 2,47 (9H, m), 2,51 - 2,86 (4H, m), 3,72 (1H, t), 3,92 - 4,18 (2H, m), 4,38 - 4,50 (1H, m), 6,78 (1H, d), 7,46 (1H, d).

MS (ES+ve) 365/367 (M+H)+

Tiempo de retención (estándar) 1,53

Producto intermedio 1

25 Se ilustra la preparación de 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoato de metilo

Se agitó 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopentano-1,2-diol (0,50 g) con ácido acético (0,077 ml) en agua hasta que se disolvió. Se añadió peryodato de sodio (0,286 g) y la mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno, durante 15 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de carbonato potásico (240 mg) y el producto se extrajo con diclorometano. El diclorometano se lavo con salmuera, secó (MgSO_4), y filtró en un matraz de reacción que contenía el éster metílico del ácido 2-amino-3-(4-fluorofenil)-propiónico (0,312 g), borohidruro de triacetoxi de sodio (0,651 g) y ácido acético (0,077 ml) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con diclorometano. El diclorometano se lavó con salmuera, secó (MgSO_4), filtró y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,52 g).

^1H RMN $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 1,08 - 1,29 (m, 2H), 1,41 - 1,63 (m, 1H), 1,69 - 1,86 (m, 4H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 2,14 - 2,39 (m, 9H), 2,57 - 2,68 (m, 2H), 2,82 - 2,95 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 3,39 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,90 - 7,03 (m, 2H), 7,11 - 7,23 (m, 3H).

40 Los productos intermedios a continuación fueron preparados de forma análoga a partir de los aminoésteres apropiados y los dioles apropiados (dioles no previamente descritos se prepararon de forma análoga al documento de patente internacional WO2004087659):

Producto Intermedio	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	Tiempo de retención (gradiente rápido)	¹ H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$
2	(2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(2-metoxifenil)-propanoato de metilo		2,41	
3	(2S)-3-(4-cianofenil)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-propanoato de metilo			0,97 - 1,14 (m, 2H), 1,37 - 1,52 (m, 1H), 1,58 - 1,76 (m, 4H), 1,84 - 1,95 (m, 2H), 2,10 - 2,15 (m, 2H), 2,16 - 2,39 (m, 7H), 2,53 - 2,63 (m, 2H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,89 - 2,99 (m, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 4,27 - 4,37 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,53 (d, 2H)
4	(2S)-2-(4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo	537/539	2,23	
5	(2S)-2-[4-[[4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo	517/519	2,20	
6	(2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo	551/553	2,54	
7	(±)2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenilpropanoato de metilo	519/521	2,24	
10	(±)- 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenilpropanoato de metilo	533/535	2,69	
13	(2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-etil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanoato de metilo	533/535	2,66	

Producto Intermedio	Nombre	MS [M+H] ⁺ (ES+)	Tiempo de retención (gradiente rápido)	¹ H RMN δ _(CD3OD)
14	(2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-etil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoato de metilo	551/553	2,71	
15	(2S)-2-(4-[[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-fenilpropanoato de metilo			1,14 - 1,33 (2H, m), 1,50 - 1,65 (1H, m), 1,74 - 1,92 (4H, m), 2,00 - 2,11 (2H, m), 2,24 - 2,30 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,36 - 2,46 (3H, m), 2,64 - 2,74 (2H, m), 2,94 - 3,10 (4H, m), 3,45 (1H, dd), 3,57 (3H, s), 4,58 - 4,66 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,16 - 7,30 (5H, m), 7,61 (1H, d)
16	(2S)-2-(4-[[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoato de metilo		2,82 (gradiente estándar)	1,08 - 1,29 (m, 2H), 1,41 - 1,63 (m, 1H), 1,69 - 1,86 (m, 4H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 2,14 - 2,39 (m, 9H), 2,57 - 2,68 (m, 2H), 2,82 - 2,95 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 3,39 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,90 - 7,03 (m, 2H), 7,11 - 7,23 (m, 3H)
17	(2S)-2-[4-[[4-(2,4-dicloro-3-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoato de metilo	537/539		1,12 - 1,32 (2H, m), 1,49 - 1,64 (1H, m), 1,73 - 1,92 (4H, m), 1,95 - 2,06 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,30 - 2,43 (3H, m), 2,47 (3H, s), 2,66 - 2,77 (2H, m), 2,89 - 3,06 (4H, m), 3,42 (1H, dd), 3,58 (3H, s), 3,67 - 3,73 (1H, m), 4,43 - 4,52 (1H, m), 6,94 - 7,07 (3H, m), 7,18 - 7,29 (3H, m)
18	(2S)-2-[4-[[4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoato de metilo			1,11 - 1,33 (2H, m), 1,49 - 1,66 (1H, m), 1,73 - 1,88 (4H, m), 1,97 - 2,07 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23 - 2,28 (3H, m), 2,30 - 2,44 (3H, m), 2,66 - 2,76 (2H, m), 2,91 - 3,08 (4H, m), 3,39 - 3,46 (1H, m), 3,58 (3H, s), 4,36 - 4,44 (1H, m), 6,89 (1H, d), 6,96 - 7,04 (2H, m), 7,07 - 7,14 (2H, m), 7,18 - 7,25 (2H, m)
19	(2S)-2-[4-[[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoato de metilo			1,12 - 1,32 (2H, m), 1,49 - 1,64 (1H, m), 1,73 - 1,91 (4H, m), 1,95 - 2,05 (2H, m), 2,22 - 2,28 (2H, m), 2,30 - 2,43 (3H, m), 2,67 - 2,77 (2H, m), 2,90 - 3,07 (4H, m), 3,42 (1H, dd), 3,58 (3H, s), 3,69 - 3,73 (1H, m), 4,43 - 4,53 (1H, m), 6,96 - 7,11 (3H, m), 7,18 - 7,27 (3H, m), 7,41 (1H, d)

Productos intermedios 8 & 9

Se ilustra la preparación de 2 enantiómeros de 2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoato de metilo

- 5 (±)-2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoato de metilo (185 mg) se eluyó a través de una columna de HPLC Chiralpak AD en etanol que contenía 0,1% de dietilamina para dar dos enantiómeros

Isómero 1 (76 mg) tiempo de retención (Chiralpak AD 4,6 x 250 mm; 0,5 ml/min etanol) 7,68 min.

Isómero 2 (73 mg) tiempo de retención (Chiralpak AD 4,6 x 250 mm; 0,5 ml/min etanol) 9,57 min.

Productos intermedios 11 & 12

- 10 Se ilustra la preparación de los 2 enantiómeros de 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoato de metilo

Se prepararon siguiendo el método de los productos intermedios 8 & 9 usando (±)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoato de metilo para dar dos enantiómeros.

- 15 Isómero 3 tiempo de retención (Chiralpak AD 4,6 x 250 mm; 0,5 ml/min etanol conteniendo 0,1% dietilamina) 12,58 min.

Isómero 4 tiempo de retención (Chiralpak AD 4,6 x 250 mm; 0,5 ml/min etanol conteniendo 0,1 % dietilamina) 15,76 min.

Producto intermedio 20

Se ilustra la preparación de 2-bencil-2-(4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)butanoato de metilo

- 20 Este compuesto se preparó siguiendo el método del ejemplo 1 utilizando el éster metílico del ácido 2-amino-2-bencil-butírico y 4-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-ciclopentano-1,2-diol.

MS(ESI⁺) 533/535 (M+H⁺)

TR (gradiente rápido) 2,94 min.

Producto intermedio 21

- 25 Se ilustra la preparación del hidrocloreto de 4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidina

Se añadió 4-hidroxipiperidina (32,5 g) y *tert*-butóxido de potasio (62,7 g) a un matraz con camisa de 1l. Se añadió tetrahydrofurano (275 ml) seguido de N-metilpirrolidona (25 ml). Se añadió después 1,2-dicloro-4-fluoro-3-metilbenceno (50 g) en tetrahydrofurano (100 ml), seguido de tetrahydrofurano (100 ml). La mezcla se calentó a 67° C durante la noche y después se enfrió a 50° C. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 50° C. Las capas se separaron y la fuente de calor se retiró. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con salmuera al 10% p/p (250 ml). La capa orgánica se calentó para eliminar el disolvente por destilación primeramente a presión atmosférica y después a vacío (400 mbar) mientras se añadió isopropanol (950 ml) hasta que el tetrahydrofurano fue reemplazado por isopropanol. La solución se calentó a 50° C. Se añadió ácido clorhídrico en isopropanol (5,5 M, 125 ml), se observó exotermia a 60° C y la solución se enfrió a 50° C. La mezcla se enfrió de 50° C a 10° C en 1 h y después se agitó durante la noche a 10° C. El producto se recogió por filtración, lavó con isopropanol (50 ml) y secó al vacío a 40° C para dar el hidrocloreto de 4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidina como un sólido blanquecino (62,3 g).

¹H RMN $\delta_{(CDCl_3)}$ 2,17 (2H, dd), 2,29 - 2,39 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,33 (4H, dd), 4,61 - 4,66 (1H, m), 6,68 (1H, d), 7,25 (1H, d), 9,64 - 9,83 (1H, m).

- 40 **Producto intermedio 22**

Se ilustra la preparación del éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidino-1-carboxílico

- 45 Se añadió acetonitrilo (144 ml) y agua (336 ml) a una mezcla de clorhidrato de 4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidina (60 g), éster *tert*-butílico del ácido 4-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-piperidina-1-carboxílico (74,7 g) y carbonato potásico (57,3 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h, después se enfrió en 30 minutos a 75° C y se mantuvo a 75° C durante 14 h, después se calentó 30 minutos a reflujo. Se añadió acetonitrilo (192 ml) y después la mezcla se enfrió a 20° C en 2 horas para dar una suspensión. La suspensión se filtró al vacío, la torta del filtrado se lavó con agua (180 ml) y después con acetonitrilo (180 ml) y se secó al vacío a 40° C para dar el éster *tert*-

butílico del ácido 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidino-1-carboxílico como un sólido blanco (73,9 g).

^1H RMN $\delta_{(\text{CD}_3\text{OD})}$ 0,99 - 1,12 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,69 - 1,85 (5H, m), 1,95 - 2,04 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,31 (3H, s), 2,32 - 2,40 (2H, m), 2,64 - 2,82 (4H, m), 4,05 (2H, d), 4,38 - 4,46 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,27 (1H, d)

5 Producto intermedio 23

Se ilustra la preparación de la sal de dibencenosulfonato de 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidina

Una suspensión del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidina-1-carboxílico (120 g) y etanol (600 ml) se calentaron a 75° C para dar una solución. Se añadió ácido bencenosulfónico (70% en agua, 144,2 g) en etanol (120 ml) gota a gota en 45 min seguido de un enjuagado con etanol (60 ml). La solución se calentó a 75° C durante 1 h y después se enfrió a 20° C en 1 h 45 min. El sólido resultante se recogió, la torta del filtrado se lavó con etanol (480 ml) después se secó a vacío durante la noche a 40° C para dar la sal de dibencenosulfonato de 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidina como un sólido blanco (161,9 g).

^1H RMN $\delta_{(\text{DMSO})}$ 1,3-1,41 (2H, m), 1,89-1,93 (3H, m), 2,02-2,15, (4H, m), 2,25, s y 2,34 (3H, s), 2,83-2,94 (2H, m), 3,06-3,12, (4H, m), 3,28-3,36, (2H, m), 3,45-3,49, (1H, m), 3,58-3,62 (1H, m) 4,5-4,65 y 4,78-4,84 (2 x m, 1H), 7,09 y 7,14 (2 x d, 1H), 7,3-7,37, (6H, m), 7,45 (1H, d); 7,59-7,63 (4H, m), 8,23 (1H, s ancho), 8,49 (1H, s ancho), 8,98 (1H, s ancho).

Producto intermedio 24

Se ilustra la preparación del éster metílico del ácido (R)-2-(4-nitro-bencenosulfonilo)-3-fenilpropiónico

Se añadió tolueno (160 ml) al éster metílico del ácido (R)-3-fenilpropiónico (20 g) y cloruro de p-nitrobencenosulfonilo (25,8 g) para dar una solución amarillo claro que se enfrió a 0° C. Se añadió trietilamina (16,4 ml) en 15 min, la mezcla se agitó a 3° C durante 2 h y después durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (120 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (120 ml). Se añadió tolueno (20 ml) a la capa orgánica resultante y la solución se calentó para eliminar el disolvente por destilación a vacío (60 mbar) para dejar 140 ml de disolvente en el recipiente. Se añadió isohexano (120 ml) a 40° C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla se enfrió después a 25° C en 115 min y después se filtró. La torta del filtrado se lavó con tolueno (20 ml) e isohexano (20 ml), después se secó al vacío a 40° C para dar el éster metílico del ácido (R)-2-(4-nitro-bencenosulfonilo)-3-fenilpropiónico como un sólido cremoso (31,6 g).

^1H RMN $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 3,0-3,08 (1H, dd), 3,2-3,26 (1H, dd), 3,78 (3H, s), 5,0-5,04 (1H, dd), 7,02-7,06 (2H, m), 7,12-7,2 (3H, m), 7,73-7,78 (2H, d), 8,13-8,18 (2H, d).

Producto intermedio 25

Se ilustra la preparación del éster metílico del ácido (R)-3-(4-fluoro-fenil)-2-(4-nitro-bencenosulfonilo)-propiónico

Se disolvió el éster metílico del ácido (R)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropiónico (20 g) y el cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (22,8 g) en metilisobutilcetona (240 ml). La solución se enfrió a 0 - 5° C y se añadió trietilamina (10,74 g) gota a gota en 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 - 5° C durante 2 horas. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla se calentó a 35 - 40° C para obtener una solución clara bifásica. La capa acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido (1 M, 80 ml) y después agua a 35 - 40° C. La fase orgánica se concentró por destilación a presión reducida a 35 - 40° C a un volumen final de alrededor de 120 ml. A la papilla resultante del producto se añadió isohexano (120 ml) y la mezcla se enfrió a 0 - 5° C durante 2 h. El sólido se filtró, lavó con isohexano (60 ml) y después se secó en un horno al vacío a 40° C a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (32,64 g).

^1H RMN $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$ 3,02-3,10 (1H, dd), 3,18-3,24 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 6,85-6,91 (2H, m), 7,03--7,07 (2H, m), 7,86 (2H, d), 8,25 (2H, d).

45 Producto intermedio 26

Se ilustra la preparación del éster metílico del ácido (S)-2-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-fenilpropiónico

Se añadió agua (90 ml) a la sal de dibencenosulfonato de 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidina (30 g) para dar una suspensión. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos para dar una solución clara. Se cargó después terc-butilmetiléter (150 ml) en una porción y el recipiente que lo contenía se calentó a 30° C. Una solución de hidróxido sódico 10 M (13,9 g) en agua (90 ml) se añadió en 2 min y la solución se agitó a 30° C durante 10 min después las capas se separaron. La capa orgánica se evaporó a sequedad, se añadió acetonitrilo (100 ml) y se continuó la evaporación hasta que el volumen se igualó a 80 ml. Se añadió después

acetonitrilo (70 ml) y a esta solución se añadió carbonato potásico (7,8 g) seguido de una solución del éster metílico del ácido (R)-2-(4-nitro-bencenosulfonilo)-3-fenil-propiónico (16,3 g) en acetonitrilo (30 ml). La suspensión resultante se calentó a 60° C y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. La mezcla se enfrió a 20° C después se añadió terc-butilmetiléter (150 ml). La suspensión se filtró y el recipiente y la torta del filtrado se lavaron con terc-butilmetiléter (30 ml). El filtrado se lavó con salmuera al 5% (90 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de acetato amónico/ácido acético (72 ml); Se añadió 15 g de acetato amónico en 1 l de ácido acético acuoso 0,5 M) a 25° C y después se calentó a 40° C cuando se añadió ácido clorhídrico (1 M, 90 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se extrajo de nuevo con ácido clorhídrico (1 M, 30 ml) y después las fases acuosas se combinaron. Se añadió terc-butilmetiléter (150 ml) e hidróxido sódico 2 M (90 ml) y la mezcla se agitó a 40° C durante 10 minutos antes de que las fases se separaran. La fase orgánica se redujo al vacío hasta un volumen bajo después se añadió etanol (120 ml) y se continuó la destilación por un periodo corto de tiempo hasta que se eliminó algo del etanol. Se añadió etanol (5 ml) al residuo (volumen 90 ml) y la solución se sembró con el éster metílico del ácido (S)-2-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-fenil-propiónico (50 mg) y la mezcla se enfrió a 5° C en 3 h. Se recolectó un sólido incoloro por filtración, la torta se lavó con etanol (15 ml) y el sólido se secó al vacío a 35° C durante la noche para dar el compuesto del título (16,3 g).

Producto intermedio 27

Se ilustra la preparación del éster metílico del ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico

Se disolvió la sal de dibencenosulfonato de 4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidina (40 g) en agua (120 ml). Se añadió a la solución agitada metil t-butiléter (320 ml), seguido por una solución de hidróxido sódico (10 M, 22,25 ml) en agua (120 ml). La solución se calentó a 25 - 30° C durante 20 minutos. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se eliminó alrededor de 200 ml del disolvente por destilación a presión atmosférica. Se añadió acetonitrilo (200 ml) al residuo y después el disolvente se eliminó por destilación hasta un volumen final de alrededor de 240 ml. El análisis de Karl-Fisher de esta solución indicó que 0,35% p/p de agua estaba presente. A esta solución de la base libre en acetonitrilo se añadió carbonato potásico (10,40 g) y una solución del éster metílico del ácido 3-(4-fluorofenil)-2-(4-nitrobencenosulfonilo)-propiónico (22,80 g) en acetonitrilo (24 ml, preparado calentando el acetonitrilo a 35° C). Una pequeña cantidad del residuo sólido se lavó con acetonitrilo (16 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 - 65° C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metil t-butiléter (200 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, las sales precipitadas se filtraron y lavaron con metil t-butiléter (40 ml). El filtrado se agitó sucesivamente con solución de cloruro sódico (5% p/v en agua, 120 ml), solución de acetato amónico (96 ml, 0,2 M acetato amónico en solución de ácido acético 0,5 M acuoso) y solución de cloruro sódico (5% p/v, 120 ml), cada uno durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó por destilación hasta un volumen final de alrededor de 120 ml. Al residuo se añadió acetonitrilo (120 ml) y el volumen se redujo hasta alrededor de (120 ml) (la temperatura del destilado final fue de 78-80° C). El residuo se diluyó con acetonitrilo (120 ml). Se separó una muestra y evaporó y secó para indicar que esta solución contenía alrededor de 33 g del compuesto del título en 240 ml de acetonitrilo.

¹H RMN $\delta_{(CDCl_3)}$ 1,18-2,30 (2H, m), 1,4-1,56 (1H, m), 1,74-1,90 (4H, m), 1,90-1,93 (2H, m), 2,13-2,25 (5H, m), 2,3-2,4 (4H, m), 2,6-2,7 (2H, m), 2,8-2,98 (2H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,6 (3H, s), 4,25-4,35 (1H, s), 6,9-6,70 (1H, d), 6,91-6,97 (2H, m), 7,12-7,26 (3H, m).

MS (ES+ve) 537 (M+H)+

Producto intermedio 28

Se ilustra la preparación de 4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]ciclopentano-1,2-diol

a) 4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-1-(ciclopent-3-en-1-ilcarbonil)piperidina

Se agitaron el hidrocloreto de 4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidina (28,6 g) y trietilamina (45,5 ml) en diclorometano (100 ml) y se añadió cloruro de ciclopent-3-eno-1-carbonilo (14,26 g) en diclorometano (100 ml) gota a gota. Cuando se completó la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (250 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con diclorometano. El diclorometano se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con éter dietílico para dar el compuesto del subtítulo (29,5 g).

Tiempo de retención (estándar) 2,63

MS (ES+): 320/322 [M+H]⁺

¹H RMN $\delta_{(CDCl_3)}$ 1,76 - 1,98 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,53 - 2,64 (2H, m), 2,69 - 2,77 (2H, m), 3,29 - 3,38 (1H, m), 3,46 - 3,54 (1H, m), 3,68 - 3,77 (3H, m), 4,49 - 4,56 (1H, m), 5,68 (2H, d), 6,75 (1H, d), 7,06 - 7,15 (2H, m)

b) 4-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]carbonil]cyclopentano-1,2-diol

Se agitaron 4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)-1-(ciclopent-3-en-1-ilcarbonil)piperidina (29,5 g), N-metilmorfolina-N-óxido (37 g) y osmato de potasio dihidrate (0,85 g) en una mezcla de acetona (200 ml) y agua (50 ml) durante la noche. Se añadió una solución saturada de metabisulfito sódico (200 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El producto se extrajo con diclorometano. El diclorometano se lavó con una solución de cloruro amónico, después con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del subtítulo (32,0 g) como una mezcla de 2 estereoisómeros.

Tiempo de retención (estándar) 1,74 y 1,85 minutos

MS (ES+) 354/356 [M+H]⁺; pico de base : 226

c) 4-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]ciclopentano-1,2-diol

Se disolvió 4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]carbonil]cyclopentano-1,2-diol (32,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y se agitó, a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Se añadió borano (solución en THF 1 M; 300 ml) gota a gota y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara ligeramente y se añadió metanol (60 ml) con cuidado. Se reanudó la calefacción y se continuó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo* y el residuo se purificó usando resina SCX : Las impurezas no básicas se eluyeron con metanol y después el producto se eluyó con amoniaco metanólico 0,7 M. Se eliminó el disolvente al vacío para dar el compuesto del título (30 g) como una mezcla de 2 estereoisómeros.

Tiempo de retención (estándar) 1,51

MS (ES+) 340/342 [M+H]⁺;

Producto intermedio 29

Se ilustra la preparación del (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo

Se disolvió 4-[[4-(4-chloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]ciclopentano-1,2-diol (13,18 g) en agua (85 ml). Se añadieron ácido acético (2,22 ml) y periodato sódico (8,38 g). La mezcla después se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió carbonato potásico (6,97 g) y la solución se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (210 ml) y después diclorometano (2 x 120 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y después se vertieron directamente en una solución de 4-fluoro-α-metil-L-fenilalaninato de metilo (8,196 g), triacetoxiborohidruro sódico (18,91 g) y ácido acético (2,22 ml) en diclorometano (35 ml). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La solución se vertió en una solución de bicarbonato sódico saturada (1 l). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 500 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron *in vacuo*. El material bruto se purificó por cromatografía en alúmina neutra (mojada con 5% de agua, 1 kg) eluyendo con isohexano:acetato de etilo 1:1 para dar el compuesto del subtítulo (15,5 g) como un aceite.

MS ESI (+ve) 517/519 (M+H)⁺

Tiempo de retención (gradiente rápido) 2,03 minutos.

Producto intermedio 30

Se ilustra la preparación del (2R)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo

Preparado según el método del producto intermedio 29 usando 4-fluoro-α-metil-R-fenilalaninato de metilo.

MS ESI (+ve) 517/519 (M+H)⁺

Tiempo de retención (gradiente rápido) 2,24 minutos.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico

Se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,162 g) en agua a una solución agitada del éster metílico del ácido 2-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]metil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico (0,52 g) en tetrahidrofurano (6 ml) y metanol (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato amónico (3 g) en agua (5 ml) seguido de éter (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después se recogió un sólido blanco por filtración. 100 mg fue adicionalmente purificado por RP HPLC (gradiente de acetato amónico: acetonitrilo 95:5 - 5:95) para dar el compuesto del título (80 mg).

MS [M-H]⁻ (APCI-) 521/523

Tiempo de retención (estándar) 1,89

¹H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$: 1,15 - 1,39 (2H, m), 1,51 - 1,66 (1H, m), 1,74 - 1,88 (4H, m), 1,95 - 2,08 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,31 - 2,45 (7H, m), 2,64 - 2,74 (2H, m), 2,84 (1H, dd), 2,98 - 3,12 (3H, m), 3,17 (1H, dd), 4,39 - 4,49 (1H, m), 6,90 - 6,98 (3H, m), 7,23 - 7,32 (3H, m),

5 Los siguientes compuestos se prepararon a partir del éster correspondiente usando el método del Ejemplo 1:

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (APCI+)	¹ H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$
2	Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(2-metoxifenil)-propanoico	535/537	1,15 - 1,41 (2H, m), 1,50 - 1,66 (1H, m), 1,72 - 1,88 (4H, m), 1,95 - 2,06 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,30 - 2,45 (7H, m), 2,63 - 2,75 (2H, m), 2,90 (1H, t), 3,02 - 3,14 (3H, m), 3,25 - 3,37 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,38 - 4,48 (1H, m), 6,80 (1H, t), 6,90 (2H, dd), 7,13 (1H, t), 7,22 - 7,31 (2H, m).
3	Ácido (2S)-3-(4-cianofenil)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-propanoico	530/532	1,15 - 1,36 (2H, m), 1,51 - 1,66 (1H, m), 1,74 - 1,88 (4H, m), 1,96 - 2,07 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,31 - 2,46 (7H, m), 2,64 - 2,74 (2H, m), 2,93 - 3,22 (5H, m), 4,39 - 4,49 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,47 (2H, d), 7,60 (2H, dd)
13	Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-etil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanoico	519/521	1,12 (3H, t), 1,16 - 1,37 (2H, m), 1,48 - 1,63 (1H, m), 1,71 - 1,86 (4H, m), 1,96 - 2,05 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,31 - 2,44 (4H, m), 2,63 - 2,72 (2H, m), 2,76 - 2,90 (3H, m), 2,94 - 3,03 (1H, m), 3,04 - 3,14 (2H, m), 3,18 - 3,25 (1H, m), 4,39 - 4,48 (1H, m), 6,90 (1H, d), 7,07 - 7,13 (1H, m), 7,19 (2H, t), 7,23 - 7,29 (3H, m)
14	Ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-etil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico	537/539	1,11 (3H, t), 1,16 - 1,35 (2H, m), 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,71 - 1,86 (4H, m), 1,96 - 2,05 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,30 - 2,43 (4H, m), 2,62 - 2,71 (2H, m), 2,75 - 2,90 (3H, m), 2,95 - 3,09 (3H, m), 3,11 - 3,19 (1H, m), 4,39 - 4,47 (1H, m), 6,87 - 6,95 (3H, m), 7,22 - 7,28 (3H, m)
15	Ácido (2S)-2-(4-[[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-fenilpropanoico	494/496 (M-H, ES-)	1,16 - 1,39 (2H, m), 1,51 - 1,67 (1H, m), 1,74 - 1,93 (4H, m), 2,00 - 2,11 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,33 (3H, s), 2,35 - 2,47 (4H, m), 2,64 - 2,73 (2H, m), 2,85 (1H, dd), 2,99 - 3,16 (3H, m), 3,23 (1H, dd), 4,57 - 4,67 (1H, m), 7,07 - 7,17 (2H, m), 7,19 - 7,31 (4H, m), 7,62 (1H, d)
16	Ácido (2S)-2-(4-[[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)-piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-propanoico	514/516	1,13 - 1,32 (2H, m), 1,49 - 1,63 (1H, m), 1,74 - 1,91 (4H, m), 2,00 - 2,11 (2H, m), 2,25 (3H, d), 2,33 (3H, s), 2,37 - 2,45 (3H, m), 2,63 - 2,74 (2H, m), 2,91 - 3,08 (4H, m), 3,43 (1H, dd), 3,58 (3H, s), 4,56 - 4,66 (1H, m), 6,96 - 7,04 (2H, m), 7,09 (1H, d), 7,19 - 7,24 (2H, m), 7,61 (1H, d)
17	Ácido (2S)-2-[4-[[4-(2,4-dicloro-3-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico	523/525	1,16 - 1,39 (2H, m), 1,51 - 1,67 (1H, m), 1,74 - 1,91 (4H, m), 1,95 - 2,06 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,31 - 2,43 (4H, m), 2,45 (3H, s), 2,66 - 2,76 (2H, m), 2,81 - 2,89 (1H, m), 3,00 - 3,18 (4H, m), 4,42 - 4,51 (1H, m), 6,94 (3H, t), 7,24 - 7,30 (3H, m)
18	Ácido (2S)-2-[4-[[4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico	489/491	1,16 - 1,39 (2H, m), 1,50 - 1,64 (1H, m), 1,75 - 1,87 (4H, m), 1,96 - 2,07 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,25 (2H, d), 2,30 - 2,42 (4H, m), 2,64 - 2,74 (2H, m), 2,86 (1H, dd), 3,00 - 3,17 (4H, m), 4,35 - 4,44 (1H, m), 6,86 - 6,97 (3H, m), 7,07 - 7,12 (2H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m)

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (APCI+)	¹ H RMN δ _(CD₃OD)
19	Ácido (2S)-2-[4-[[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico	509/511	1,16 - 1,39 (2H, m), 1,51 - 1,67 (1H, m), 1,74 - 1,91 (4H, m), 1,96 - 2,07 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,33 - 2,44 (4H, m), 2,66 - 2,76 (2H, m), 2,87 (1H, d), 3,06 (3H, t), 3,15 (1H, d), 4,44 - 4,54 (1H, m), 6,94 (2H, t), 7,10 (1H, d), 7,23 - 7,31 (3H, m), 7,40 (1H, dd)

Ejemplo 4

Este Ejemplo ilustra la preparación del ácido (S)-2-(4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico

Se calentó una mezcla de (S)-2-(4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo (123 mg), hidróxido de bario (130 mg), tetrahidrofurano (2 ml), agua (1 ml) y metanol (1 ml) juntos en un microondas a 190° C durante 2,5 h. La mezcla después se acidificó con ácido acético (1 ml), se concentró, y purificó por HPLC en fase reversa (95:5 0,1% acetato amónico acuoso/acetonitrilo a 5:95 0,1% acetato amónico acuoso/acetonitrilo durante 10 minutos, columna Symmetry para dar el compuesto del título (109 mg).

¹H RMN δ_(CD₃OD) 1,00 (3H, s), 1,18 - 1,35 (2H, m), 1,48 - 1,62 (1H, m), 1,70 - 1,81 (4H, m), 1,94 - 2,04 (2H, m), 2,16 - 2,45 (6H, m), 2,71 (3H, d), 3,03 - 3,16 (2H, m), 3,23 (1H, d), 4,32 - 4,43 (1H, m), 6,89 (3H, t), 7,08 (1H, d), 7,25 (2H, t), 7,37 (1H, d).

MS (ES+ve) 523/525 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del éster correspondiente usando el método del Ejemplo 4:

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (APCI+)	¹ H RMN δ _(CD₃OD)
5	Ácido (2S)-2-[4-[[4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-2-metil-propanoico	503/505	1,00 (3H, s), 1,20 - 1,36 (2H, m), 1,50 - 1,63 (1H, m), 1,71 - 1,85 (4H, m), 1,94 - 2,04 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,19 - 2,25 (3H, m), 2,29 - 2,44 (3H, m), 2,63 - 2,74 (3H, m), 3,03 - 3,16 (2H, m), 3,22 (1H, d), 4,33 - 4,42 (1H, m), 6,85 - 6,92 (3H, m), 7,05 - 7,10 (2H, m), 7,25 (2H, dd)
6	Ácido (S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-2-metil-propanoico	537/539	1,00 (3H, s), 1,21 - 1,36 (2H, m), 1,49 - 1,63 (1H, m), 1,71 - 1,86 (4H, m), 1,95 - 2,06 (2H, m), 2,16 - 2,26 (3H, m), 2,28 - 2,44 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,62 - 2,75 (3H, m), 3,02 - 3,17 (2H, m), 3,22 (1H, d), 4,37 - 4,46 (1H, m), 6,85 - 6,93 (3H, m), 7,21 - 7,29 (3H, m)
12	Isómero 4 del ácido 2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoico	519/521	0,96 (3H, d), 1,15 - 1,33 (2H, m), 1,44 - 1,59 (1H, m), 1,66 - 1,82 (4H, m), 1,89 - 2,02 (2H, m), 2,08 - 2,43 (9H, m), 2,56 - 2,72 (4H, m), 3,05 (2H, d), 4,32 - 4,43 (1H, m), 6,83 - 6,91 (1H, m), 7,02 - 7,16 (3H, m), 7,17 - 7,27 (3H, m)

Ejemplo 11

Este Ejemplo ilustra la preparación del isómero 3 del ácido 2-(4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-2-metil-3-fenilpropanoico.

2-(4-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-2-metil-3-fenilpropanoato de metilo (Isómero 3; 177 mg), ácido clorhídrico 6 M (20 ml) y alcohol isopropílico (10 ml) se calentaron juntos a 98° C durante 22 días. La mezcla después se enfrió, se concentró y se purificó por HPLC en fase reversa usando 95:5 de 0,1% acetato amónico acuoso/acetonitrilo a 5:95 0,1% acetato amónico acuoso/acetonitrilo durante 10 minutos, columna Symmetry, para dar el compuesto del título (38 mg).

MS [M-H]⁻ 519/521 (APCI-)

¹H RMN δ_(CD₃OD): 1,01 (3H, s), 1,24 - 1,35 (2H, m), 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,71 - 1,87 (4H, m), 1,96 - 2,05 (2H, m), 2,15 - 2,26 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,32 - 2,43 (2H, m), 2,61 - 2,75 (3H, m), 3,01 - 3,18 (2H, m), 3,25 (1H, d), 4,38 - 4,46 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,08 - 7,29 (6H, m).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del éster correspondiente usando el método del Ejemplo 11:

Ejemplo	Nombre	MS [M+H] ⁺ (APCI+)	¹ H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$
8	Isómero 1 del ácido 2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoico	505/507	1,01 (3H, s), 1,17 - 1,37 (2H, m), 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,70 - 1,82 (4H, m), 1,94 - 2,06 (2H, m), 2,15 - 2,47 (6H, m), 2,66 - 2,76 (4H, m), 3,05 - 3,18 (2H, m), 4,34 - 4,42 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 7,07 - 7,13 (2H, m), 7,17 (2H, t), 7,25 (2H, d), 7,37 (1H, d)
9	Isómero 2 del ácido 2-[4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoico	505/507	1,01 (3H, s), 1,19 - 1,36 (2H, m), 1,50 - 1,63 (1H, m), 1,76 (4H, d), 1,95 - 2,04 (2H, m), 2,16 - 2,26 (4H, m), 2,31 (2H, t), 2,43 (1H, t), 2,65 - 2,76 (3H, m), 3,13 (2H, t), 4,34 - 4,43 (1H, m), 6,87 - 6,90 (1H, m), 7,08 - 7,13 (2H, m), 7,17 (2H, t), 7,25 (2H, d), 7,37 (1H, d)
10	Ácido ($\pm$)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-metil-3-fenil-propanoico;	519/521	1,01 (3H, s), 1,24 - 1,35 (2H, m), 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,71 - 1,87 (4H, m), 1,96 - 2,05 (2H, m), 2,15 - 2,26 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,32 - 2,43 (2H, m), 2,61 - 2,75 (3H, m), 3,01 - 3,18 (2H, m), 3,25 (1H, d), 4,38 - 4,46 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,08 - 7,29 (6H, m)

Ejemplo 20

Este ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica del ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanoico

- 5 Se suspendió en metanol el ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanoico (1,0 g). Se añadió hidróxido sódico (79 mg) en agua (1 ml) y la solución obtenida se agitó durante 1 h y después el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en etanol (50 ml) a reflujo y después se dejó enfriar. El volumen se redujo a 30 ml por evaporación y la solución obtenida se dejó cristalizando durante la noche. La recogida de los cristales obtenidos dio el compuesto del título (0,6 g).

- 10 Punto de fusión: 227-229° C

2,48% agua por análisis de Karl Fisher

¹H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$: 1,10 - 1,26 (2H, m), 1,43 - 1,53 (1H, m), 1,62 - 1,75 (4H, m), 1,85 - 1,95 (2H, m), 2,13 (2H, d), 2,21 (3H, s), 2,18 - 2,27 (2H, m), 2,33 (2H, t), 2,53 - 2,62 ((2H, m), 2,67 - 2,75 (1H, m), 2,86 - 2,95 (1H, m), 2,96 - 3,07 (2H, m), 3,11 - 3,17 (1H, m), 4,26 - 4,36 (1H, m), 6,81 (1H, d), 7,01 (1H, t), 7,10 (2H, t), 7,13 - 7,20 (3H, m).

15 Ejemplo 21

Este ejemplo ilustra la preparación de la sal sódica del ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico

Este compuesto se preparó siguiendo el método del Ejemplo 20 usando el ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico y recrystalizando por agitación con isopropanol.

- 20 Punto de fusión: 230-232° C.

¹H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$ 1,13 - 1,40 (2H, m), 1,53 - 1,68 (1H, m), 1,75 - 1,89 (4H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,31 - 2,50 (7H, m), 2,66 - 2,75 (2H, m), 2,82 (1H, dd), 2,98 - 3,15 (3H, m), 3,22 (1H, dd), 4,38 - 4,49 (1H, m), 6,91 - 7,00 (3H, m), 7,25 - 7,32 (3H, m).

Ejemplo 22

- 25 Este ejemplo ilustra la preparación de la sal de potasio del ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico

Este compuesto se preparó siguiendo el método del Ejemplo 20 usando el ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico e hidróxido potásico. El producto inicial se

resuspendió en metanol después de evaporar el disolvente y se evaporó y después se suspendió en éter dietílico y se evaporó para dar el compuesto del título.

Punto de fusión: 210-214° C.

Ejemplo 23

5 Este ejemplo ilustra la preparación de la sal metanosulfónica del ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanoico

10 Se suspendió en metanol - agua (3:1, 30 ml) el ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanoico (1,0 g). Se añadió el ácido metanosulfónico (190 mg) y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución. La solución se enfrió y el disolvente se evaporó. La recristalización en etanol proporcionó el compuesto del título (0,9 g).

Punto de fusión: 225 - 228° C

3,09% de agua por análisis de Karl Fisher

15 ¹H RMN δ_(CD₃OD) 1,54 -1,71 ((2H, m), 2,00 - 2,29 (7H, m), 2,35 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,98 - 3,07 (2H, m), 3,10 (2H, d), 3,23 (2H, d), 3,27 - 3,43 (4H, m), 3,53 (1H, d), 3,65 (1H, d), 3,75 - 3,84 (1H, m), 4,63 - 4,73 (1H, m), 6,96 (1H, d), 7,20 - 7,26 (1H, m), 7,26 - 7,39 (5H, m).

Ejemplo 24

Este ejemplo ilustra la preparación de la sal bencenosulfónica del ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-fenilpropanoico

20 Este compuesto se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23 usando ácido bencenosulfónico. La sal cristalizó directamente enfriando la solución inicial.

Punto de fusión: 160 -162° C

2,4% de agua por análisis de Karl Fisher

25 ¹H RMN δ_(CD₃OD) 1,55 - 1,71 (2H, m), 2,00 - 2,27 (7H, m), 2,34 (3H, s), 2,98 - 3,13 (4H, m), 3,23 (2H, d), 3,26 - 3,43 (4H, m), 3,52 (1H, d), 3,64 (1H, d), 3,79 (1H, t), 4,61 - 4,71 (1H, m), 6,96 (1H, d), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,27 - 7,35 (5H, m), 7,39 - 7,46 (3H, m), 7,81- 7,86 (2H, m).

Ejemplo 25

Este ejemplo ilustra la preparación de la sal bencenosulfónica del ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico

Este compuesto se preparó usando el método dado en el Ejemplo 24.

30 Punto de fusión: 259-260° C.

Ejemplo 26

Este ejemplo ilustra la preparación del hidrocloreto del ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico

35 El ácido (2S)-2-[4-[[4-(3,4-Dicloro-2-metil-fenoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-3-(4-fluorofenil)-propanoico (0,75 g) se suspendió en éter y se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,37 ml). La mezcla se agitó toda la noche y después se evaporó. El residuo se trató con éter y después se evaporó y se repitió este procedimiento varias veces hasta que se obtuvo un sólido que fluía con facilidad. Este sólido fue secado al vacío toda la noche a 50°C. El sólido obtenido se suspendió en metanol con calefacción y después se recogió y secó para dar el compuesto del título (0,55 g)

40 Punto de fusión: 281-283° C

Ejemplo 26

Se ilustra la preparación del ácido 2-bencil-2-(4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)butanoico

Este compuesto se preparó a partir del 2-bencil-2-(4-[[4-(3,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)butanoato de metilo siguiendo el método del Ejemplo 4 para dar el compuesto del título

45 MS (APCI⁺) 519/521 (M+H⁺)

Ejemplo 27

Se ilustra la preparación del ácido (S)-2-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-fenil-propiónico

- 5 Se disolvió el hidróxido de tetra-n-butilamonio (3,12 g) en acetonitrilo (5 ml) y se añadió a una suspensión del éster metílico del ácido (S)-2-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-fenil-propiónico (1,0 g) en acetonitrilo (9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 h y después se añadió metil *terc*-butil éter (10 ml), seguido de agua (4 ml). Se añadió una solución de acetato amónico (0,89 g) en agua (5 ml) que causó la precipitación del producto de la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se filtró. La torta del filtrado se lavó con agua (50 ml) y metil *terc*-butil éter (20 ml). El producto se
- 10 secó al vacío a 40° C para dar el compuesto del título (0,88 g).

Ejemplo 28

Se ilustra la preparación del éster metílico del ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico (Forma I).

- 15 A una solución del éster metílico del ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico (1 g) en acetonitrilo (9 ml) (producto intermedio 28) se añadió una solución de hidróxido de tetra-n-butilamonio (3,31 g, 48% p/p en agua) en acetonitrilo (5 ml) durante 10 minutos a 20° C.

La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 20-22° C. Se añadió metil-*terc*-butil éter (10 ml) a la mezcla de reacción seguida de una solución de acetato amónico (0,87 g) en agua (5 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se añadió agua (5 ml). El precipitado formado se agitó toda la noche a temperatura ambiente.

- 20 El sólido se filtró y lavó (lavado de papilla) con agua (2 x 4 ml) y metil *terc*-butilmetil éter (6 ml). El sólido se secó a 40° C a presión reducida durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,44 g; punto de fusión 230-237° C, empieza a descomponerse a 220° C).

- 25 ¹H RMN δ_(CD₃OD) 1,25-1,40 (2H, m), 1,5-1,65 (1H, m), 1,70-1,90 (4H, m), 1,92-2,10 (2H, m), 2,20-2,25 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,35-2,42 (4H, m), 2,6-2,75 (2H, m), 2,78-2,90 (1H, m), 2,97-3,20 (4H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 6,85-7,00 (3H, m), 7,20-7,30 (3H, m)

MS (ES+ve) 523 (M+H)+.

XRPD de la Forma I se muestra en la Figura 1.

Pos. [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Int. Rel. [%]
2,2272	39,63447	50,62
2,6914	32,79941	35,64
5,3443	16,52252	1,17
7,1482	12,35663	100
8,75	10,09782	3,57
10,7172	8,24831	6,89
12,6424	6,9962	2,39
13,2608	6,67132	10,35
14,0758	6,28685	2,26
14,2953	6,19079	2,23
15,1222	5,85406	1,09
15,9917	5,53767	5,72
17,8742	4,95848	2,63
18,2983	4,8445	7,36
18,7722	4,72326	21,26
19,2498	4,60712	7,52
19,7833	4,48407	4,5

Pos. [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Int. Rel. [%]
20,1738	4,39815	3,34
21,237	4,1803	2,3
22,2454	3,99304	1,4
23,3765	3,80232	2,41
24,3555	3,65165	5,04
24,6251	3,61229	5,33
25,4107	3,50236	2,98
25,9888	3,42575	1,53
26,3646	3,37776	1,87
26,8953	3,31231	1,55
31,2745	2,85777	0,79
33,0542	2,70785	1,22
34,2844	2,61345	1,18

Ejemplo 29

Se ilustra la preparación del ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenil)-propiónico (Forma II).

- 5 A una solución del éster metílico del ácido (S)-{4-[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidin-1-ilmetil]-piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenil)-propiónico (5 g) en acetonitrilo (40 ml) se añadió una solución de hidróxido de tetra-n-butilamonio (15,10 g, 48% p/p en agua) en acetonitrilo (25 ml) durante 10 minutos entre de 10-20° C. La mezcla de reacción se agitó a 20-22° C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución de acetato amónico (4,35 g) en agua (50 ml) formando un precipitado. Se quitó una pequeña cantidad de sólido, se aisló por filtración y se lavó con agua tres veces. El análisis de XRPD de este sólido indicó que era de la forma II. La suspensión espesa se agitó después toda la noche a temperatura ambiente. Una muestra de la suspensión espesa se investigó de nuevo por XRPD lo que
- 10 mostró que ahora era la forma I. El sólido se filtró y se lavó (lavado de papilla) con agua (3 x 20 ml). El sólido se secó a 40° C en el horno a presión reducida durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (3,60 g).

XRPD de la Forma II se muestra en la Figura 2.

Pos. [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Int. Rel. [%]
2,2315	39,55948	99,14
2,6749	33,00216	76,85
5,3589	16,47747	3,63
7,186	12,29168	100
8,6551	10,20831	1,83
10,0439	8,79962	3,1
11,0966	7,96713	1,2
12,1727	7,26509	4,68
13,1501	6,72725	14,53
14,3825	6,15345	3,85
15,1743	5,83409	2,28
17,0236	5,20427	40,99
17,3697	5,10133	64,11
18,5373	4,78257	8,87

Pos. [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Int. Rel. [%]
19,1233	4,63731	67,78
19,3663	4,57968	30,28
20,0799	4,41851	6,99
21,069	4,21325	10,79
22,247	3,99275	7,08
22,8768	3,88424	3,31
24,417	3,64259	28,48
25,1834	3,53346	18,08
27,5786	3,23177	3,67
33,7683	2,6522	1,92
34,6377	2,58759	6,2
38,741	2,32245	1,74

Ejemplo 30

Se ilustra la preparación del ácido (2S)-2-(4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoico

A (2S)-2-(4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoato de metilo

- 5 Se añadió tamiz molecular en polvo (20 g, 4 Å) a una solución de (2R)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropanoato de metilo (32 g) en diclorometano (200 ml). La mezcla se agitó, en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, durante 15 minutos después se enfrió a 0° C. Se añadió anhídrido triflico (29,9 ml), seguido, después de 10 minutos, de 2,6-lutidina (41,4 ml), que se añadió durante aproximadamente 1 h. Se continuó con la agitación durante 1 h a 0° C. Se añadió una solución de 4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidina (57,6 g) en diclorometano
- 10 (600 ml) a una velocidad tal que la temperatura interna no sobrepasó los 5° C. Se añadió trietilamina (49,5 ml) gota a gota y se agitó la mezcla a 0° C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de sílice; se lavó con diclorometano. El filtrado se redujo en volumen por evaporación a presión reducida y después se lavó (x 2) con agua. La fracción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite marrón.

- 15 B Ácido (2S)-2-(4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoico

- Se añadió gota a gota una solución del monohidrato del hidróxido de litio (27,0 g) en agua (180 ml) a una solución enfriada con hielo del (2S)-2-(4-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoato de metilo (de la etapa A) en metanol (115 ml) y THF (450 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de acetato amónico (165 g) en agua (300 ml) a la mezcla de reacción, seguido de éter dietílico (550 ml). La mezcla de dos fases se agitó rápidamente durante 5,5 h y después se recogió un sólido. El sólido se lavó con agua (2 x 300 ml) y éter dietílico (3 x 300 ml) y después se secó en un horno de vacío a 40° C durante la noche (lote uno).
- 20

Se recogió un segundo lote de sólido del filtrado después de dejarlo reposar durante 24 h. Este fue lavado con agua de forma similar y dietil éter y después secado (lote dos).

- 25 Se añadió el monohidrato de hidróxido de litio (1 equivalente en agua) a una mezcla del lote uno en metanol y THF. Se precipitó el ácido libre con la adición de acetato amónico en agua. De nuevo, se obtuvieron dos lotes de cristales en tiempos diferentes (lotes tres y cuatro). El lote tres se trató con hidróxido de litio y después con acetato amónico como anteriormente a fin de producir dos lotes adicionales (lotes cinco y seis).

- 30 La sal de litio del lote dos se preparó añadiendo monohidrato del hidróxido de litio (1 equivalente en agua). Esta solución se extrajo con diclorometano. Se añadió una solución de acetato amónico en agua a la capa de diclorometano y se obtuvo un precipitado sólido que se recogió por filtración (lote siete).

Se combinaron los lotes cuatro, seis y siete y se secaron para dar el compuesto del título (31,19 g).

- 35 ¹H RMN δ_(CD₃OD+1 gota de NaOD) 1,25 (2H, ddd), 1,50 - 1,61 (1H, m), 1,72 - 1,84 (4H, m), 1,94 - 2,02 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,27 - 2,40 (7H, m), 2,61 - 2,68 (2H, m), 2,82 (1H, dd), 2,99 - 3,08 (3H, m), 3,13 (1H, dd), 4,36 - 4,43 (1H, m), 6,87 - 6,95 (3H, m), 7,22 - 7,27 (3H, m).

MS 521/523 [M-H]⁻ (APCI-)**Ejemplo 31**

Se ilustra la preparación del ácido (2S)-2-(4-([4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)-3-fenilpropanoico

5 A (2S)-2-(4-([4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)-3-fenilpropanoato de metilo

Se añadió tamiz molecular en polvo (20 g, 4 Å) a una solución de (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (32,8 g) en diclorometano (200 ml). La mezcla se agitó, en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, durante 15 minutos después se enfrió a 0° C. Se añadió anhídrido triflico (33,7 ml), seguido, después de 10 minutos, de 2,6-lutidina (46,7 ml), que se añadió durante aproximadamente 1 h. Se continuó con la agitación durante 1 h a 0° C. Se añadió una solución de 4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1-(piperidin-4-ilmetil)piperidina (65,0 g) en diclorometano (600 ml) a una velocidad tal que la temperatura interna no sobrepasó los 5° C. Se añadió trietilamina (55,8 ml) gota a gota y se agitó la mezcla a 0° C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de sílice; se lavó con diclorometano. El filtrado se redujo en volumen por evaporación a presión reducida y después se lavó (x 2) con agua. La fracción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite marrón.

B Ácido (2S)-2-(4-([4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)-3-fenilpropanoico

Se añadió gota a gota una solución del monohidrato del hidróxido de litio (30,5 g) en agua (180 ml) a una solución enfriada con hielo del (2S)-2-(4-([4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)-3-fenilpropanoato de metilo (de la etapa A) en metanol (115 ml) y THF (450 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de acetato amónico (165 g) en agua (300 ml) a la mezcla de reacción, seguido de *tert*-butilmetil éter (300 ml). La mezcla de dos fases se agitó rápidamente durante 2 h. Se recogió el sólido, se lavó con agua (3 x 300 ml) y dietil éter (3 x 200 ml). Se añadió el sólido a dietil éter y se agitó durante 1 h y después se filtró. Se añadió dietil éter fresco y se repitió el procedimiento de agitación y filtrado. El sólido obtenido se secó al vacío a 50° C durante la noche para dar el compuesto del título (33 g).

25 ¹H RMN δ_(CD₃OD+1 gota de NaOD) 1,16 - 1,35 (2H, m), 1,50 - 1,62 (1H, m), 1,72 - 1,84 (4H, m), 1,94 - 2,03 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,27 - 2,39 (7H, m), 2,59 - 2,69 (2H, m), 2,85 (1H, dd), 3,01 - 3,09 (3H, m), 3,16 (1H, dd), 4,36 - 4,44 (1H, m), 6,89 (1H, d), 7,11 (1H, dt), 7,17 - 7,27 (5H, m).

MS 503/505 [M-H]⁻ (APCI-)**Ejemplo 32**

30 Se ilustra la preparación del hidrato del ácido (2S)-2-(4-([4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico (Forma A)

Se calentaron juntos (2S)-2-(4-([4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil)piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo (34,5 g) y 50% ácido bromhídrico acuoso (1,5 l) a 160° C durante 72 horas. Se eliminó después el ácido bromhídrico *in vacuo*. El sólido obtenido se disolvió en una mezcla 3:1 de acetonitrilo : agua (350 ml) y se añadió una solución de monohidrato del hidróxido de litio (7 g) en agua (50 ml). Se añadió después una solución de acetato amónico (15,42 g) en agua (30 ml), seguido de isohexano (150 ml). Después se agitó la mezcla fuertemente durante 1 h y se la dejó reposar durante 1 h. Se recogió el precipitado sólido, se lavó bien con dietil éter y se secó durante la noche *in vacuo*. Se recrystalizó el sólido de 3:1 acetonitrilo: agua (400 ml) para dar el compuesto del título (21 g) como un hidrato de canal (Forma A).

40 3,85% de agua por análisis de Karl Fisher

MS ES⁺ (+ve) 503/505 (M+H)⁺

¹H RMN δ_(CD₃OD) 1,32 (3H, s), 1,41 - 1,68 (2H, m), 1,72 - 1,84 (3H, m), 1,85 - 2,13 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,24 - 2,29 (2H, m), 2,31 - 2,41 (2H, m), 2,61 - 2,76 (2H, m), 2,96 - 3,09 (3H, m), 3,18 (1H, d), 3,32 - 3,40 (1H, m), 3,59 - 3,72 (1H, m), 4,30 - 4,42 (1H, m), 6,85 (1H, d), 6,96 (2H, t), 7,03 - 7,11 (2H, m), 7,23 - 7,31 (2H, m)

45 XRPD para la Forma A se muestra en la Figura 3.

Pos. [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Int. Rel. [%]
5,3042	16,64746	38,18
10,6081	8,33289	15,1
12,2996	7,19041	21,34
12,9368	6,83768	17,84

Pos. [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Int. Rel. [%]
13,8637	6,38254	100
15,4899	5,71594	21,07
15,9475	5,55295	43,36
16,9292	5,23307	45,21
19,6122	4,52282	46,88
20,0506	4,4249	39,58
20,4452	4,34037	43,68
21,1148	4,20421	37,21
21,4664	4,13615	17,97
22,5577	3,93845	5,89
23,5073	3,78147	5,72
24,0362	3,69943	31,3
24,7697	3,59152	30,35
25,1369	3,53988	10,04
25,8045	3,4498	15,74
26,74	3,33119	9,4
27,8356	3,20251	4,01
29,399	3,03566	11,28
29,642	3,01133	11,65
31,3761	2,84874	7,22
32,3322	2,76665	7,42
33,6764	2,65923	5,23
34,41	2,6042	4,99
35,8167	2,50508	4,12

Ejemplo 33

Se ilustra la preparación del ácido (2*R*)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico

5 Este se preparó siguiendo el método del Ejemplo 32 usando (2*R*)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo.

¹H RMN $\delta_{(CD_3OD)}$ 1,31 (3H, s), 1,50 (1H, q), 1,62 (1H, q), 1,73 - 1,84 (2H, m), 1,85 - 2,12 (5H, m), 2,16 (3H, s), 2,31 (2H, d), 2,35 - 2,46 (2H, m), 2,66 - 2,78 (2H, m), 2,95 - 3,11 (3H, m), 3,18 (1H, d), 3,36 (1H, d), 3,60 - 3,71 (1H, m), 4,33 - 4,43 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,96 (2H, t), 7,03 - 7,11 (2H, m), 7,26 (2H, t)

MS (ES-ve) 501/503 (M-H)⁺

10 Ejemplos 34

Ácido (2*S*)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico Forma B

15 El ácido (2*S*)-2-(4-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico (por ejemplo amorfo o cristalino) puede ser inicialmente parcialmente disuelto en un disolvente orgánico y agitado hasta que se obtenga la Forma B. El proceso envuelve una transformación en la papilla mediada por la solución sin disolución completa del material de partida. Esta transformación está dirigida termodinámicamente para dar una forma más estable de menor solubilidad en las condiciones evaluadas.

La Forma B se forma normalmente cuando una papilla de la Forma A del ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico se agita en etanol a 25° C o 60° C durante más de 1 día.

5 XRPD para el ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico como el solvato de etanol de la Forma B se muestra en la Figura 4

Pos. [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Int. Rel. [%]
7,6772	11,50625	32,02
8,9078	9,91929	3,67
13,307	6,64824	100
13,7582	6,43123	6,47
15,2087	5,82096	32,61
15,4305	5,73779	15,65
16,3607	5,41362	6,19
17,3791	5,09859	18,01
18,3842	4,82206	71,89
19,6742	4,5087	87,16
20,0571	4,42348	6,95
20,6439	4,29904	13,54
21,6962	4,09284	43,29
22,7189	3,91087	19,79
23,0611	3,85361	8,87
24,3742	3,6489	5,79
26,3108	3,38455	2,6
26,7429	3,33083	4,82
29,037	3,07268	1,93
29,8487	2,99095	1,32
32,0179	2,79309	2,41

Ejemplo 35

10 La actividad de unión al receptor H1 de la histamina de compuestos de la invención se confirmó mediante desplazamiento competitivo de [3H]-pirilamina 1 nM (Amersham, Bucks, código del producto TRK 608, actividad específica 30 Ci/mmol) a membranas de 2 µg preparadas a partir de células CHO-K1 recombinantes que expresan el receptor H1 humano (Euroscreen SA, Bruselas, Bélgica, código del producto ES-390-M) en tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,4 que contenía MgCl₂ 2 mM, sacarosa 250 mM y NaCl 100 mM) durante 1 h a temperatura ambiente.

Los siguientes compuestos de la invención dieron una inhibición de la unión de [3H]-pirilamina:

Ejemplo	pKi de H1
3	7,5
4	7,1
6	7,5
13	7,0

Ejemplo 36

15 Cambios en la forma de los eosinófilos inducidos por la eotaxina-2 en la sangre humana *in vitro*

Véase por ejemplo, **Differential regulation of eosinophil chemokine signaling via CCR3 and non-CCR3 pathways**. Sabroe I, Hartnell A, Jopling LA, Bel S, Ponath PD, Pease JE, Collins PD, Williams TJ. *J Immunol*. 1999 Marzo 1;162(5):2946-55.

5 Se incubó sangre humana, recogida por punción venosa en tubos de 9 ml de litio-heparina, con el agonista de CCR3 eotaxina-2 en presencia de un vehículo (0,1% (v/v) DMSO) o compuesto de prueba durante 4 minutos a 37° C en una placa profunda de 96 pocillos cuadrados. Se fijó la sangre con Optilyse B (100 µl) a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se lisaron los glóbulos rojos con agua destilada (1 ml) durante 60 minutos a temperatura ambiente.

10 Se centrifugó la placa a temperatura ambiente durante 5 minutos a 300 g. Se resuspendió la pelet en tampón de ensayo (PBS sin CaCl₂ y MgCl₂, que contenía HEPES (10 mM), Glucosa (10 mM) y 0,1% (p/v) BSA, pH 7,4)) y las muestras se analizaron usando citometría de flujo (FC500, Beckman Coulter). La gran autofluorescencia de los eosinófilos permitió identificarlos como una población diferente de los otros tipos de células sanguíneas. Se monitorizó la forma de los eosinófilos como el índice de refracción de la población de eosinófilos, determinado usando la señal de dispersión frontal en la citometría de flujo.

15 La eotaxina-2 indujo un cambio dependiente de la concentración en la dispersión frontal de los eosinófilos y estos datos se usaron para construir una curva de concentración - efecto (curva E/[A]). El desplazamiento a la derecha de la curva de eotaxina-2 E/[A] en presencia de un antagonista de CCR3 se usó para estimar un valor de pA₂ en la sangre usando la ecuación siguiente:

$$\text{Single pA}_2 = -\log_{10} ([B] / (r-1))$$

20 donde r es la relación de las concentraciones requeridas para la mitad del efecto máximo de eotaxina-2 en la ausencia y presencia de un antagonista ([A]₅₀ para la eotaxina-2 en presencia de un antagonista dividido por [A]₅₀ para la curva de control de eotaxina-2) y [B] es la concentración molar del antagonista.

Los siguientes compuestos de la invención inhibieron el cambio de forma:

Ejemplo	CCR3 pA ₂
1	7,3
2	7,7
3	7,7
4	7,6
5	7,9
6	8,2
12	8,0
13	6,7
14	6,7
16	7,1
20	7,2
21	7,3
22	7,3
23	7,2
24	7,2
25	7,3
26	7,3

Ejemplo 37

25 Determinación de la afinidad de los compuestos para los receptores CCR3 recombinantes humanos evaluada por la competición de [³H]-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1'-[4-(metilsulfonil)benzoil]-1,4'-bipiperidina para las membranas celulares CHO-K1 *in vitro*

Se suspendieron las membranas, preparadas a partir de células CHO-K1 que expresaban de forma estable CCR3 humano recombinante, en tampón de ensayo (50 mM Tris-Base, pH 7,4; que contenía cloruro sódico (100 mM) y cloruro magnésico (2 mM)) y se incubaron en presencia de 2 nM [³H]-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1'-[4-(metilsulfonil)benzoil]-1,4'-bipiperidina junto con vehículo (1% (v/v) DMSO), 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)-1'-[2-(metilsulfonil)benzoil]-1,4'-bipiperidina (para definir la unión no específica) o compuesto de prueba durante 2 h a 37° C en placas de fondo redondo de 96 pocillos. Las placas fueron después filtradas sobre placas GF/B de filtro, preempapadas durante 1 hora con solución cubridora de placas (polietilenimina al 0,3% (p/v), BSA en agua desionizada al 0,2% (p/v)), usando un recogedor de células Tomtec de 96 pocillos. Se realizaron cuatro lavados (250 µl) con tampón de lavado (Tris-Base 50 mM, pH 7,4 que contenía cloruro sódico (500 mM) y cloruro magnésico (2 mM)) a 4° C para eliminar la radioactividad no unida. Se secaron las placas y se añadió MicroScint-O (50 µl) a cada pocillo. Se sellaron las placas (TopSeal A) y se midió la radioactividad unida al filtro con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 1 minuto.

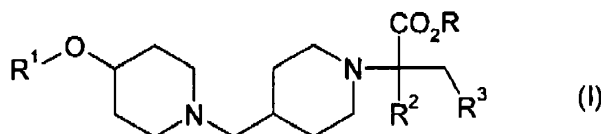
Se determinó la unión específica a partir de los valores de los pocillos de control menos los valores para los pocillos de NSB para cada placa de ensayo. Los valores de pIC₅₀ se calcularon usando un ajuste logístico de cuatro parámetros (donde pIC₅₀ se definió como el logaritmo negativo de la concentración de compuesto requerida para el 50% de reducción de la unión específica de [³H]-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1'-[4-(metilsulfonil)benzoil]-1,4'-bipiperidina). Los datos se presentaron como los valores pKi promedio (calculados aplicando una corrección Cheng-Prusoff a los valores pIC₅₀) de un mínimo de 2 experimentos separados.

Los siguientes compuestos de la invención inhibieron la unión:

Ejemplo	CCR3 pKi
1	9,3
2	9,2
3	9,3
4	9,1
5	9,2
6	9,7
8	7,6
9	8,6
10	8,3
11	8,8
12	9,7
13	8,9
14	9,3
15	8,2
16	8,9
17	9,3
18	8,4
19	8,3
20	8,7
21	9,3
22	9,3
23	8,7
24	8,7
25	9,3
26	9,3

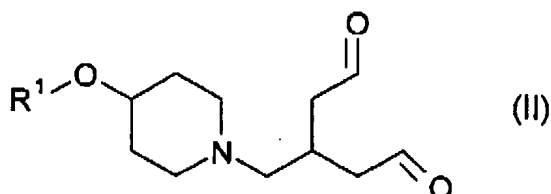
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

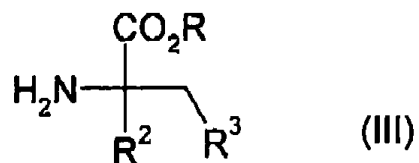


en la que:

- 5 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;
 R^2 es metilo;
 R es hidrógeno, o CO_2R es $(CO_2^-)_p R^{p+}$ en donde R^{p+} es un catión univalente o dos carboxilatos que pueden coordinar a un catión divalente;
 p es 1 ó 2;
- 10 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 o OCF_3 ;
 o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con cloro y metilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde R^1 es 2-metil-4-cloro-fenilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde R^1 es 2-metil-3,4-diclorofenilo.
- 15 5. Un compuesto según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R^3 es 4-fluorofenilo.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en donde R es hidrógeno.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, que es el compuesto ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 8. Un compuesto según la reivindicación 7, que es una sal farmacéuticamente aceptable del ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico que es una sal de sodio, potasio o $(CH_2CH_2OH)_3NH^+$, o un hidrocloreto, dihidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato, bencenosulfonato o la sal del ácido *p*-toluensulfónico.
- 25 9. Un compuesto según la reivindicación 7, que es el compuesto ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico.
10. Un compuesto según la reivindicación 7, que es un polimorfo del hidrato del ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico (Forma A) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a: 5,3 ($\pm 0,1^\circ$), 10,6 ($\pm 0,1^\circ$), 12,3 ($\pm 0,1^\circ$), 12,9 ($\pm 0,1^\circ$), 13,9 ($\pm 0,1^\circ$), 15,5 ($\pm 0,1^\circ$), 15,9 ($\pm 0,1^\circ$), 16,9 ($\pm 0,1^\circ$), 19,6 ($\pm 0,1^\circ$), 20,0 ($\pm 0,1^\circ$), 20,4 ($\pm 0,1^\circ$), 21,1 ($\pm 0,1^\circ$), 21,5 ($\pm 0,1^\circ$), 24,0 ($\pm 0,1^\circ$), 24,8 ($\pm 0,1^\circ$), 25,1 ($\pm 0,1^\circ$), 25,8 ($\pm 0,1^\circ$), 29,4 ($\pm 0,1^\circ$) y 29,6 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .
- 30 11. Un compuesto según la reivindicación 7, que es un polimorfo del solvato de etanol del ácido (2S)-2-(4-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]metil]piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico (Forma B) que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que contiene picos específicos a: 7,7 ($\pm 0,1^\circ$), 13,3 ($\pm 0,1^\circ$), 15,2 ($\pm 0,1^\circ$), 15,4 ($\pm 0,1^\circ$), 17,4 ($\pm 0,1^\circ$), 18,4 ($\pm 0,1^\circ$), 19,7 ($\pm 0,1^\circ$), 20,6 ($\pm 0,1^\circ$), 21,7 ($\pm 0,1^\circ$) y 22,7 ($\pm 0,1^\circ$) 2θ .
- 35 12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



con un compuesto de fórmula (III):



en donde R es alquilo, en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ en un disolvente adecuado, a una temperatura adecuada, y posteriormente hidrolizar el éster.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, para uso en terapia.
- 10 15. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

Figura 1

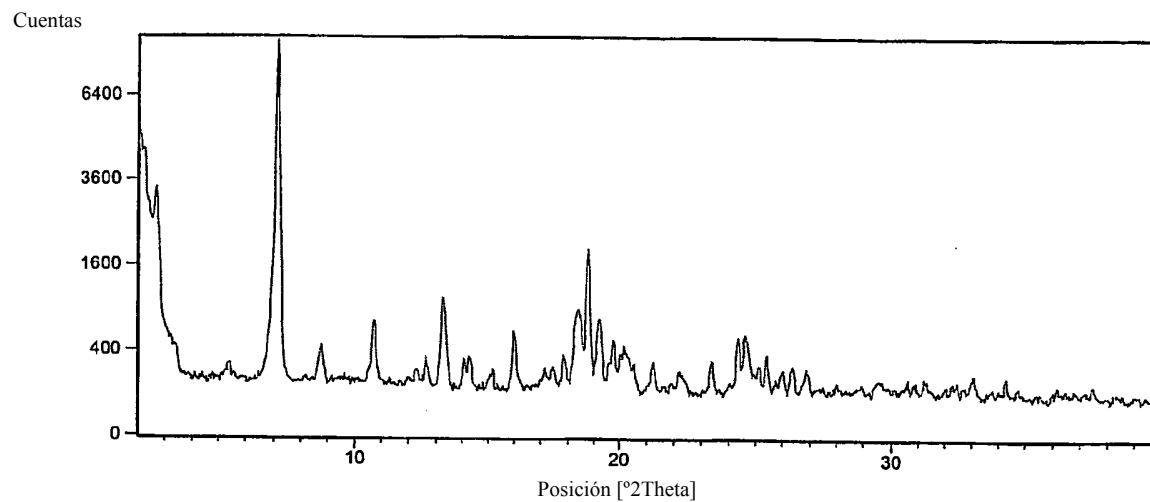


Figura 2

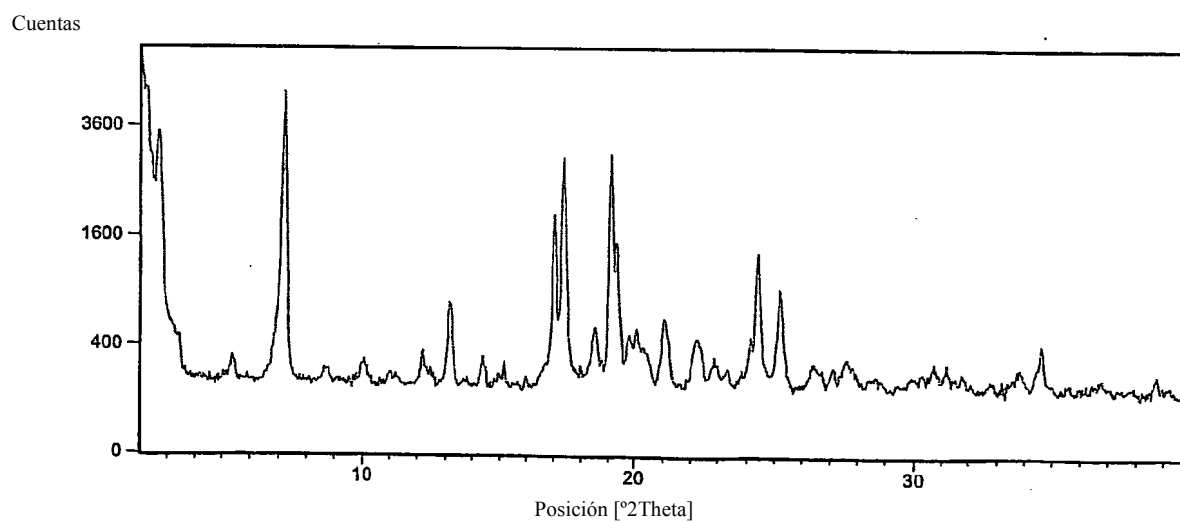


Figura 3

Cuentas

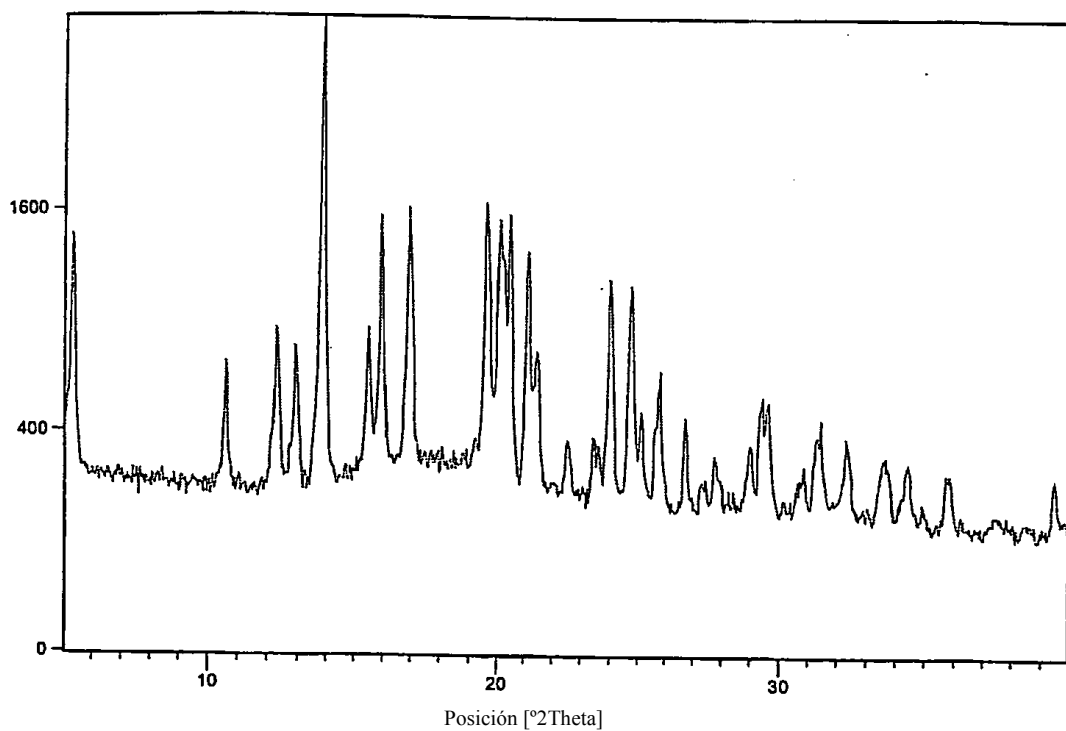


Figura 4

Cuentas

