



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 166**

51 Int. Cl.:
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **96903000 .6**
86 Fecha de presentación : **21.02.1996**
87 Número de publicación de la solicitud: **0812321**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.1997**

54 Título: **Oxadiazoles procinéticos.**

30 Prioridad: **01.03.1995 EP 95200501**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:
Bosmans, Jean-Paul, René, Marie, André

74 Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

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

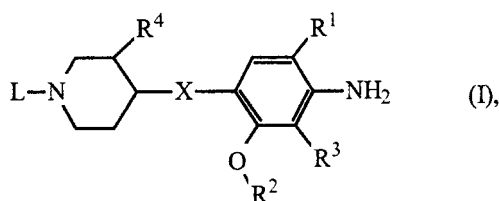
Oxadiazoles procinéticos.

La presente invención se refiere a derivados de oxadiazol procinético novedosos. Adicionalmente se refiere a las composiciones farmacéuticas que los comprenden, a los procedimientos para preparar dichos compuestos y composiciones y al uso de los mismos como medicamento, en particular en los afecciones que implican una disminución de la motilidad del colon.

Los documentos EP-0.076.530, EP-0.389.037 y EP-0.445.862 dan a conocer derivados de N-(4-piperidinil)benzamida que tienen propiedades de estimulación de la motilidad gastrointestinal. El documento WO-94/12494 describe el uso de dimetilbenzofuranos y dimetilbenzopiranos como antagonistas de 5-HT₃. El documento WO 93/02677 describe oxadiazoles como antagonistas del receptor 5-HT₄. El documento WO 94/08994 describe varios derivados del éster 1-butil-4-piperidinilmetilbenzoico sustituido bicíclico como antagonistas del receptor 5-HT₄. El documento WO 94/08995 describe algunos otros derivados del éster 1-butil-4-piperidinilmetilbenzoico sustituido bicíclico como antagonistas del receptor 5-HT₄. El documento WO 94/10174 da a conocer derivados de N-piperidinil(benzodioxolan y 1,4-benzodioxan)carboxamida como antagonistas del receptor 5-HT₄.

Los compuestos de la presente invención difieren de los compuestos de la técnica anterior por la presencia de un resto de oxadiazol que está unido directamente al anillo de piperidinilo. Los presentes compuestos muestran inesperadamente propiedades favorables de estimulación de la motilidad intestinal. Más en particular, muestran efectos de potenciación de la motilidad en el colon.

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula



a las formas de N-óxido, a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y a las formas estereoisoméricas, en los que:

R¹ es hidrógeno o halógeno;

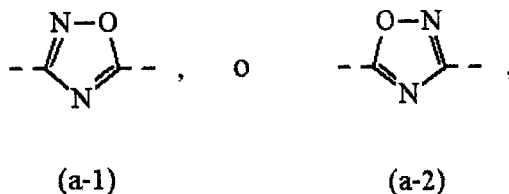
R² es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆;

R³ es hidrógeno;

o R² y R³ tomados juntos pueden formar un radical alcanodifilo C₂₋₃ en el que uno o dos átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo o alquiloxilo C₁₋₆;

X es un radical bivalente de fórmula



L es un radical de fórmula:

-Alq-R⁵ (b),

-Alq-O-R⁶ (c),

Alq es alcanodifilo C₁₋₁₂;

ES 2 301 166 T3

R⁵ es ciano o tetrahidrofurano;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o fenilo sustituido con halógeno.

5 Tal como se ha usado en las definiciones anteriores, halógeno es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados lineales o ramificados que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; alquilo C₁₋₆ define alquilo C₁₋₄ y homólogos superiores que tienen 5 ó 6 átomos de carbonos tales como, por ejemplo, pentilo, hexilo y similares; alqueno C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados lineales o ramificados que tienen un doble enlace y que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-metil-2-butenilo y similares; alquinilo C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados lineales o ramificados que tienen un triple enlace y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-metil-2-butinilo y similares; alcanodifilo C₂₋₃ define radicales hidrocarbonados lineales o ramificados bivalentes que contienen desde 2 hasta 3 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1,2-etanodifilo, 1,3-propanodifilo y similares; alcanodifilo C₁₋₁₂ define alcanodifilo C₂₋₃, el homólogo inferior, es decir, 1,1-metanodifilo, y los homólogos superiores que tienen desde 4 hasta 12 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1,4-butanodifilo, 1,5-pentanodifilo, 1,6-hexanodifilo, 1,7-heptanodifilo, 1,8-octanodifilo, 1,9-nonanodifilo, 1,10-decanodifilo, 1-11-unodecanodifilo, 1-12-dodecanodifilo y los isómeros ramificados de los mismos.

20 Se pretende que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tal como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, comprendan las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estas últimas pueden obtenerse convenientemente mediante el tratamiento de la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico, nítrico, 25 fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, benenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, cicláxico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. El término sal de adición, tal como se ha usado anteriormente en el presente documento, también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por 30 ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares. A la inversa, puede convertirse la forma de sal mediante el tratamiento con álcali en una forma de base libre.

La expresión “formas estereoquímicamente isoméricas”, tal como se ha usado anteriormente en el presente documento, define todas las formas isoméricas posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A menos que se 35 indique o se mencione lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos saturados pueden tener o bien la configuración *cis* o bien la *trans*. Se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) se abarquen obviamente 40 dentro del alcance de esta invención.

Se entiende que las formas de N-óxido de los compuestos de fórmula (I) comprenden aquellos compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al denominado N-óxido, particularmente aquellos N-óxidos en los que el nitrógeno de la piperidina se N-oxida.

45 Se entiende que siempre que se usa más adelante en el presente documento la expresión “compuestos de fórmula (I)” también incluye las formas de N-óxido, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

50 Son compuestos interesantes aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ es hidrógeno.

Otro grupo de compuestos interesantes engloba a aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es halógeno, preferiblemente cloro.

55 Son también compuestos interesantes aquellos compuestos de fórmula (I) en la que L es un radical de fórmula (b) en la que R⁵ es preferiblemente ciano o tetrahidrofurano; o L es un radical de fórmula (c) en la que R⁶ es preferiblemente alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o fenilo sustituido con halógeno.

60 Son compuestos particulares aquellos en los que R² y R³ tomados juntos forman un radical alcanodifilo C₂₋₃, preferiblemente un radical etanodifilo, en el que uno o dos átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por alquilo C₁₋₄.

Son también compuestos particulares aquellos compuestos en los que R² es alquilo C₁₋₆, de manera adecuada metilo, y R³ es hidrógeno.

65 Son compuestos preferidos aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es cloro; R² es metilo; R³ y R⁴ son hidrógeno; L es un radical de fórmula (b) en la que R⁵ es tetrahidrofurano; o un radical de fórmula (c) en la que R⁶ es 4-fluorofenilo.

Son también compuestos preferidos aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es cloro; R² y R³ tomados juntos forman un radical etanodifilo disustituido de manera geminal con metilo; R⁴ es hidrógeno; y L es un radical de fórmula (b) en la que R⁵ es ciano.

Otros compuestos preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es cloro; R² y R³ tomados juntos forman un radical etanodifilo; R⁴ es hidrógeno; y L es un radical de fórmula (c) en la que R⁶ es metilo.

Los compuestos más preferidos son:

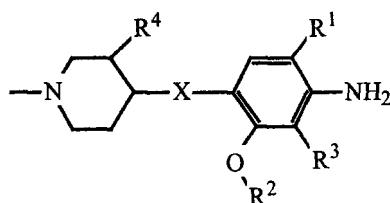
2-cloro-5-metoxi-4-[3-[1-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-4-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencenammina;

5-cloro-2,3-dihidro-7-[3-[1-(3-metoxipropil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-benzofuranamina;

5-cloro-2,3-dihidro-7-[5-[1-(3-metoxipropil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-benzofuranamina;

las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

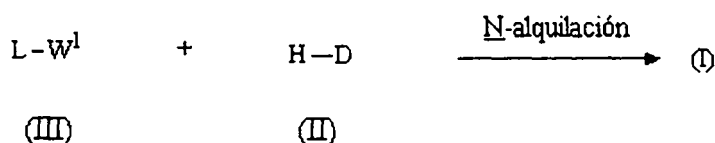
Con el fin de simplificar las representaciones estructurales de los compuestos de fórmula (I) y de ciertos materiales de partida y producto intermedios de los mismos, el radical



se representará más adelante en el presente documento mediante el símbolo D.

En las preparaciones siguientes pueden aislarse los productos de reacción a partir de la mezcla de reacción y, si es necesario, pueden purificarse adicionalmente según las metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, destilación, cristalización, trituración y cromatografía.

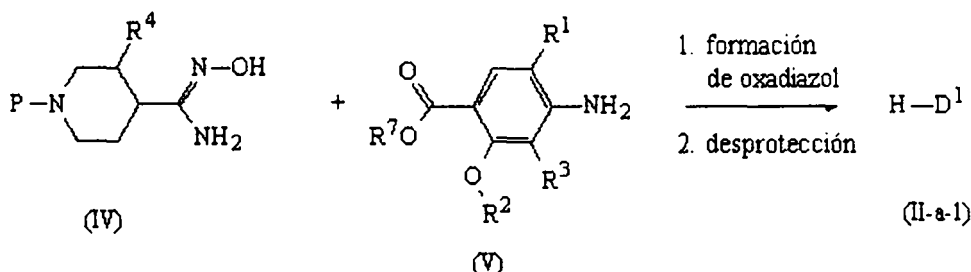
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante la N-alquilación de una piperidina de fórmula (II), en la que D es tal como se ha definido anteriormente, con un producto intermedio de fórmula (III), en la que W¹ es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxilo, por ejemplo, metanosulfoniloxilo, 4-metilbencenosulfoniloxilo y grupos salientes similares. La reacción de N-alquilación de (II) con (III) se realiza convenientemente siguiendo procedimientos de alquilación conocidos en la técnica.



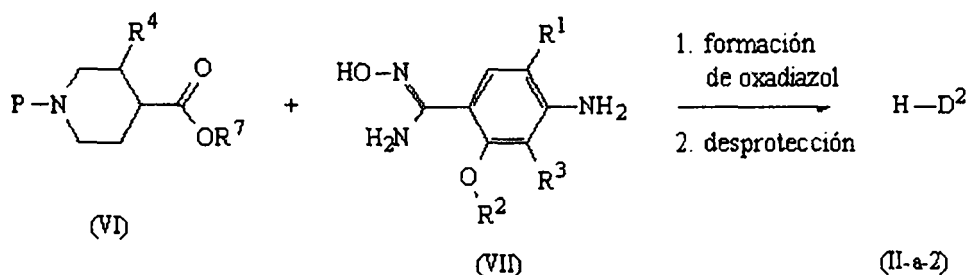
Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse mediante la conversión de los compuestos de fórmula (I) entre sí.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógeno, por ejemplo, ácido 3-clorobenzeno-carboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, hidroperóxido de t-butilo. Son disolventes adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de tales disolventes.

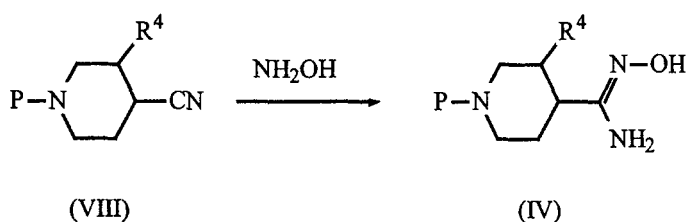
Los productos intermedios de fórmula (II), en la que X es un radical de fórmula (a-1), estando representados dichos productos intermedios por H-D¹ (II-a-1), pueden derivarse de una piperidina sustituida apropiadamente de fórmula (IV) con un éster carboxílico intermedio de fórmula (V), en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆, siguiendo procedimientos de ciclación conocidos en la técnica, y posteriormente eliminando el grupo protector P, siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. P representa un grupo protector que puede eliminarse fácilmente, tal como alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, fenilmetilo y grupos protectores de N similares conocidos en la técnica.



Los productos intermedios de fórmula (II), en la que X es un radical de fórmula (a-2), estando representados dichos productos intermedios por H-D² (II-a-2), puede derivarse de una piperidina sustituida apropiadamente de fórmula (VI), en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆, con un producto intermedio de fórmula (VII), siguiendo procedimientos de ciclación conocidos en la técnica, y posteriormente eliminando el grupo protector P, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, siguiendo procedimientos conocidos en la técnica.



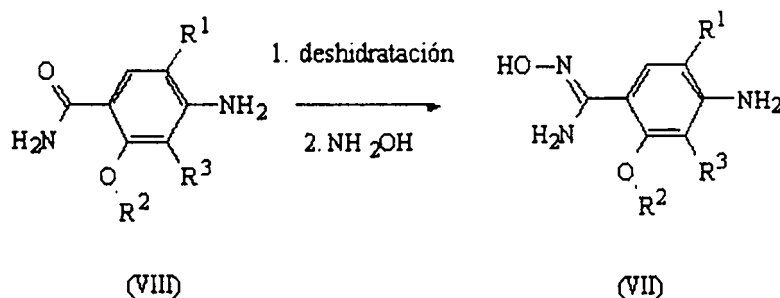
Los productos intermedios de fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VIII) con hidroxilamina en un disolvente inerte a la reacción y en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, metóxido de sodio.



Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse mediante la formación de oxadiazol en un modo análogo al descrito para los productos intermedios (II-a-1) y (II-a-2).

Los ésteres carboxílicos intermedios de fórmula (V) pueden prepararse a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes siguiendo procedimientos de formación de éster conocidos en la técnica. Dichos ácidos carboxílicos correspondientes se conocen a partir de, por ejemplo, los documentos EP-0.076.530, EP-0.389.037 y EP-0.445.862.

Los productos intermedios de fórmula (VII) pueden prepararse mediante la deshidratación de un producto intermedio de fórmula (VIII) usando un agente deshidratante apropiado tal como, por ejemplo, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo o cloruro de tionilo, y posteriormente haciendo reaccionar el nitrilo así formado con hidroxilamina en un disolvente inerte a la reacción y en presencia de una base fuerte tal como, por ejemplo, metóxido de sodio.



15 Los racematos de los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de los otros productos intermedios también pueden resolverse en sus isómeros ópticos, mediante la aplicación de metodologías conocidas en la técnica. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos de separación física tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución en contracorriente, y los enantiómeros pueden separarse entre sí mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos enantioméricamente puros o sus derivados enantioméricamente puros.

20 Los compuestos de fórmula (I), las formas de N-óxido, las sales farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos poseen propiedades favorables de estimulación de la motilidad intestinal. En particular, los presentes compuestos muestran efectos significativos de potenciación de la motilidad en el intestino grueso y delgado.

25 El efecto estimulador de los compuestos objeto de fórmula (I) en la motilidad del sistema intestinal, en particular los efectos de potenciación de la motilidad en el colon, pueden evidenciarse mediante la prueba de "motilidad del colon en el perro consciente" que se describe más adelante en el presente documento.

30 En vista de sus propiedades útiles de potenciación de la motilidad intestinal, los compuestos objeto pueden formularse en diversas formas para fines de administración.

35 Como composiciones farmacéuticas apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición de ácido, como el principio activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede adquirir una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseablemente en forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración por vía oral, por vía rectal o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las

40 composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse agentes de suspensión, vehículos líquidos apropiados y similares. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no producen efectos perjudiciales significativos para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas

55 maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para la aplicación en la piel, como una pomada. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I), debido a su aumentada solubilidad en agua con respecto a la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

60 Esto es especialmente ventajoso para formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiplos separados de los mismos.

En vista de la capacidad de los compuestos de la presente invención para estimular la motilidad del sistema intestinal y, en particular, de su capacidad para potenciar la motilidad del colon, los compuestos objeto son útiles para normalizar o para mejorar el vaciado intestinal en sujetos que padecen una alteración de la motilidad, por ejemplo, una disminución del peristaltismo del intestino delgado y/o grueso.

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se deduce que la presente invención también proporciona un método de tratamiento para animales de sangre caliente que padecen trastornos de motilidad del sistema intestinal tal como, por ejemplo, pseudoobstrucción y, en particular, tránsito de colon afectado. Comprendiendo dicho método la administración sistémica de una cantidad eficaz para estimular el intestino de un compuesto de fórmula (I) a animales de sangre caliente. Por tanto, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como medicamento, y en particular el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar afecciones que implican una disminución de la motilidad del colon.

Los expertos en el tratamiento de tales trastornos de motilidad podrían determinar la cantidad de estimulación eficaz a partir de los resultados de las pruebas presentadas más adelante en el presente documento. Una cantidad eficaz sería desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Un método de tratamiento puede incluir también administrar el principio activo en un régimen de entre dos a cuatro ingestiones por día.

Se entiende que los siguientes ejemplos ilustran y no limitan el alcance de la presente invención. Más adelante en el presente documento, "DIPE" significa diisopropiléter y "TA" significa temperatura ambiente.

Parte experimental

A. Preparación de compuestos intermedios

Ejemplo 1

Se añadió ácido sulfúrico (18 ml) gota a gota a metanol enfriado (90 ml). Se añadió ácido 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-7-benzofuranocarboxílico (20 g) a la mezcla que se agitó y se sometió a reflujo posteriormente durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se alcalinizó con $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en agua. Se eliminó por filtración el precipitado y se lavó con agua y DIPE. Se secó el sólido restante, produciendo 17,2 g (81%) de 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-7-benzofuranocarboxilato de metilo (producto intermedio 1; pf. 135,4°C).

Ejemplo 2

Se añadió etanol (150 ml) a una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (17,25 g) en agua (48 ml). Se añadió 4-ciano-1-piperidincarboxilato de etilo (45 g) y se enfrió la mezcla. Se añadió metóxido de sodio (44,4 g) gota a gota a TA y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 60°C. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 25 g (40%) de 4-[amino(hidroxiimino)metil]-1-piperidincarboxilato de etilo. Volvió a disolverse esta fracción en 2-propanona y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:1) con $\text{HCl}/2$ -propanol. Se eliminó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 22 g (35%) de clorhidrato de 4-[amino(hidroxiimino)metil]-1-piperidin-carboxilato de etilo (producto intermedio 2).

Ejemplo 3

a) Se agitó una mezcla del producto intermedio 2 (10,07 g), etóxido de sodio (5,42 g) y tamices moleculares (45 g) en etanol (150 ml) durante 30 minutos a TA. Se añadió el producto intermedio 1 (9,1 g) y se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 11,6 g (74%) de 4-[5-(4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-7-benzofuranil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de etilo (producto intermedio 3; pf. 162,4°C).

b) Se agitó una mezcla del producto intermedio 3 (10 g) e hidróxido de potasio (14 g) en 2-propanol (200 ml) y se sometió a reflujo durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. Se añadió agua al residuo y se evaporó de nuevo. Se agitó el residuo en agua y se eliminó por filtración el precipitado resultante, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 5,14 g (64%) de 5-cloro-2,3-dihidro-7-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-benzofuranamina (producto intermedio 4; pf. 219,0°C).

De la misma manera a como se preparó el producto intermedio 4 a partir de producto intermedio 1, se preparó 5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-benzofuranamina (producto intermedio 5; pf. 198,8°C) a partir de 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-benzofuranocarboxilato de etilo; y se preparó 2-cloro-5-metoxi-4-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencenamina (producto intermedio 6; pf. 160,2°C) a partir de 4-[5-94-amino-5-cloro-2-metoxifenil-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de etilo.

ES 2 301 166 T3

Ejemplo 4

a) Se añadió trietilamina (0,16 mol) a una disolución de ácido 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-7-benzofuranocarboxílico (0,16 mol) en cloroformo (600 ml) a una temperatura inferior a 10°C. Después se añadió cloroformiato de etilo (15,3 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos, mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se permitió que burbujeara amoníaco gaseoso a través de la mezcla y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a TA. Se eliminó por filtración el precipitado y se lavó consecutivamente con agua, disolución de NaOH al 5% y de nuevo con agua, y se secó, produciendo 23,5 g (69%) de 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-7-benzofuranocarboxamida (producto intermedio 7).

b) Se añadió el producto intermedio 7 (0,12 mol) a oxidocloruro de fósforo (120 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos a 100°C. Se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente. Se añadió el residuo a hielo y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 y metanol. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 14,5 g (63%) de 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-7-benzofuranocarbonitrilo (producto intermedio 8).

c) Se añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (5,3 g) en metanol (80 ml) a una disolución de sodio (1,75 g) en metanol (80 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a TA. Se eliminó por filtración el precipitado y se lavó con metanol (80 ml). Se añadió el producto intermedio 8 (14,5 g) en porciones al filtrado. Se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 7 horas. Se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en 2-propanona y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:1) con HCl/2-propanol. En primer lugar se permitió que la mezcla hirviera, tras lo que se enfrió hasta 0°C. Se eliminó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 14 g (70%) de monoclóridato de 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-N'-hidroxi-7-benzofuranocarboximidamida (producto intermedio 9).

d) Se agitó una mezcla de producto intermedio 9 (13,5 g), etóxido de sodio (7,5 g) y tamices moleculares de 4 Å (30 g) en etanol (120 ml) durante 30 minutos a TA. Se añadió 4-piperidin-carboxilato de etilo (5,2 g) y se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, y se filtró y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó una muestra (1 g) a partir de CH_3CN . Se eliminó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,5 g (19,4%) de 5-cloro-2,3-dihidro-7-[5-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-benzofuranamina (producto intermedio 10).

De la misma manera a como se preparó el producto intermedio 10 a partir de ácido 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-7-benzofuranocarboxílico, se preparó 5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-[5-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-benzofuranamina (producto intermedio 11; pf. 230,8°C) a partir de 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-benzofuranocarboxilato.

Se preparó 2-cloro-5-metoxi-4-[5-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenamina (producto intermedio 12; pf. 174,2°C) a partir de monoclóridato de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N'-hidroxi-7-bencenocarboximidamida, divulgado en el documento WO 93/02677, siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 4 d).

B. Preparación de los compuestos de fórmula (I)

Ejemplo 5

Se agitó una mezcla de metil (3-cloropropil) éter (1,6 g), producto intermedio 4 (3,9 g), trietilamina (5 ml) y yoduro de potasio (una cantidad catalítica) en dimetilformamida (60 ml) durante 48 horas a 60°C. Se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre CH_2Cl_2 y una disolución saturada acuosa de NaCl. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se solidificó el residuo en DIPE, se eliminó por filtración y se disolvió en 2-propanol y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:1) con HCl/2-propanol. Se eliminó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 1,14 g (22,1%) de monoclóridato de 5-cloro-2,3-dihidro-7-[3-[1-(3-metoxipropil)-4-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-benzofuranamina hemihidratado (compuesto 1; pf. 244,3°C).

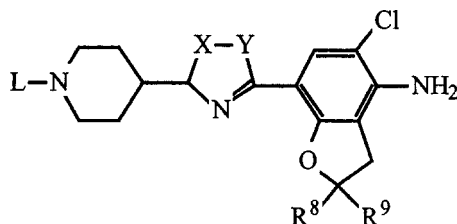
Ejemplo 6

Se agitó una mezcla de producto intermedio 5 (4 g), 4-bromobutanonitrilo (2,2 g) y trietilamina (4,2 ml) en dimetilformamida (70 ml) durante 2 horas a 70°C. Se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre CH_2Cl_2 y $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se solidificó el residuo en DIPE a 0°C, se filtró y se secó, produciendo 1,89 g (38%) de 4-[5-(4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-benzofuranil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-piperidinbutanonitrilo (compuesto 3; pf. 151,4°C).

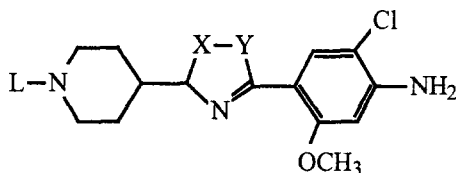
Ejemplo 7

Se agitó una mezcla de mesilato de tetrahydrofurfurilo (2,34 g), producto intermedio 12 (2,7 g) y carbonato de sodio (2,8 g) en 4-metil-2-pentanona (180 ml) y se sometió a reflujo durante 24 horas. Se añadió más mesilato de tetrahydrofurfurilo (1 g) y se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo a partir de CH_3CN . Se eliminó por filtración el precipitado y se secó, produciendo 1,34 g (39%) de 2-cloro-5-metoxi-4-[5-[1-[(tetrahydro-2-furanyl)metil]-4-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenamina (compuesto 7; pf. 148,5°C).

TABLA



Co. N°	Ej. N°	L	-X-Y-	R ⁸	R ⁹	Datos físicos
1	5	$\text{CH}_3\text{-O-}(\text{CH}_2)_3\text{-}$	=N-O-	H	H	$\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ / pf. 244,3°C
2	5	$\text{CH}_3\text{-O-}(\text{CH}_2)_3\text{-}$	-O-N=	H	H	pf. 164,7°C
3	6	$\text{NC-}(\text{CH}_2)_3\text{-}$	=N-O-	CH_3	CH_3	pf. 151,4°C
4	6	$\text{NC-}(\text{CH}_2)_3\text{-}$	-O-N=	CH_3	CH_3	pf. 158,3°C



Co. N°	Ej. N°	L	-X-Y-	Datos físicos
5	6	$\text{F-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{-O-}(\text{CH}_2)_3\text{-}$	-O-N=	pf. 131,0°C
6	6	$\text{F-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{-O-}(\text{CH}_2)_3\text{-}$	=N-O-	pf. 224,8°C
7	6	$\langle \text{THF ring} \rangle \text{-CH}_2\text{-}$	-O-N=	pf. 148,5°C
8	6	$\langle \text{THF ring} \rangle \text{-CH}_2\text{-}$	=N-O-	pf. 136,6°C

*C. Ejemplo farmacológico**Ejemplo 8*5 *Motilidad de colon en el perro consciente*

Se implantaron transductores de fuerza isométrica en perros Beagle hembra, con peso de 7-17 kg, bajo anestesia general y precauciones asépticas. Para estudiar la motilidad colónica, se suturaron los transductores en el colon a una distancia de 8, 16, 24 y 32 cm desde la válvula ileocecal. Se permitió a los perros un periodo de recuperación de al menos dos semanas. Se iniciaron los experimentos tras un periodo de ayunas de $\pm$ 20 horas, durante el cual había agua disponible a voluntad. Durante los experimentos, los perros tenían libertad para moverse en sus jaulas, gracias al sistema telemétrico (inalámbrico). Se construyeron las jaulas en una habitación especial, dotadas con un cristal por el que puede penetrar la luz en una dirección, es decir, el observador puede ver a los perros, mientras que los perros no pueden ver al observador. Por medio de este sistema fue posible observar cambios de comportamiento en los perros y determinar acontecimientos de defecación. Se transmitió la información procedente de los transductores de forma digital mediante una pequeña caja transmisora construida especialmente. Se colocó esta caja en una prenda llevada por el perro. Se recibieron las señales por medio de un micrófono situado encima de cada jaula y se transmitieron a un sistema de ordenador central. Uno de los parámetros de esta prueba es la defecación de los perros. Durante las primeras tres horas tras la administración del compuesto de prueba, se observaron los perros para determinar si y cuando se producía la defecación. Los compuestos 1, 2 y 8 indujeron defecación en el 60% o más de los animales de prueba a una dosis de administración de 0,31 mg/kg durante estas primeras tres horas.

25 *D. Ejemplos de composición*

Las siguientes formulaciones ilustran a modo de ejemplo composiciones farmacéuticas típicas en forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración sistémica o tópica a animales de sangre caliente según la presente invención.

30 “Principio activo” (P.A.) tal como se usa a lo largo de en todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I), una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

*Ejemplo 9*35 *Disoluciones orales*

Se disuelven 9 g de 4-hidroxibenzoato de metilo y 1 g de 4-hidroxibenzoato de propilo en 4 l de agua purificada hirviendo. En 3 l de esta disolución se disuelven en primer lugar 10 g de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico y después 20 g del P.A. Se combina esta última disolución con la parte restante de la primera disolución y se añaden a esto 12 l de 1,2,3-propanotriol y 3 l de disolución de sorbitol al 70%. Se disuelven 40 g de sacarina sódica en 0,5 l de agua y de añaden 2 ml de esencia de frambuesa y 2 ml de esencia de grosella. Se combina esta última disolución con la primera, se añade agua c.s.p. hasta un volumen de 20 l proporcionando una disolución oral que comprende 5 mg del P.A. por cucharadita (5 ml). Se llena la disolución resultante en recipientes adecuados.

45 *Ejemplo 10**Cápsulas*

50 Se agitan juntos vigorosamente 20 g del P.A., 6 g de laurilsulfato de sodio, 56 g de almidón, 56 g de lactosa, 0,8 g de dióxido de sílice coloidal y 1,2 g de estearato de magnesio. Se llena la mezcla resultante posteriormente en 1.000 cápsulas de gelatina endurecida adecuadas, comprendiendo cada una 20 mg del P.A.

*Ejemplo 11*55 *Comprimidos recubiertos**Preparación del núcleo del comprimido*

60 Se mezcla bien una mezcla de 100 g del P.A., 570 g de lactosa y 200 g de almidón y después se humidifica con una disolución de 5 g de dodecilsulfato de sodio y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. Se tamiza la mezcla de polvo húmedo, se seca y se tamiza de nuevo. Entonces se añaden 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla todo bien y se comprime en comprimidos, dando 10.000 comprimidos, comprendiendo cada un 10 mg del principio activo.

65

ES 2 301 166 T3

Recubrimiento

- A una disolución de 10 g metilcelulosa en 75 ml etanol desnaturalizado se añade una disolución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Entonces se añaden 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol.
- 5 Se funden 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Se añade esta la última disolución a la primera y entonces se añaden 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión coloreada concentrada y se homogeneiza todo. Se recubren los núcleos de los comprimidos con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

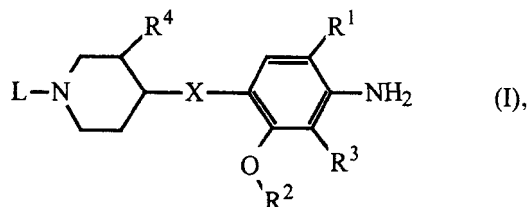
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula



una forma de N-óxido, una forma de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica, en los que:

R¹ es hidrógeno o halógeno;

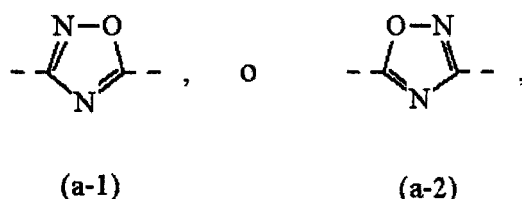
R² es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆;

R³ es hidrógeno;

o R² y R³ tomados juntos pueden formar un radical alcanodifilo C₂₋₃ en el que uno o dos átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo o alquiloxilo C₁₋₆;

X es un radical bivalente de fórmula



L es un radical de fórmula:

-Alq-R⁵ (b),

-Alq-O-R⁶ (c),

Alq es alcanodifilo C₁₋₁₂;

R⁵ es ciano o tetrahydrofurano;

R⁶ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o fenilo sustituido con halógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es cloro.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es hidrógeno.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es cloro; R² es metilo; R³ y R⁴ son hidrógeno; y L es un radical de fórmula (b) en la que R⁵ es tetrahydrofurano o un radical de fórmula (c) en la que R⁶ es 4-fluorofenilo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es cloro; R² y R³ tomados juntos forman un radical etanodifilo; R⁴ es hidrógeno; y L es un radical de fórmula (c) en la que R⁶ es metilo.

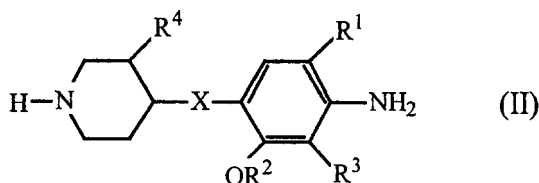
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de 2-cloro-5-metoxi-4-[3-[1-[(tetrahydro-2-furanyl)metil]-4-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencenammina; 5-cloro-2,3-dihidro-7-[3-[1-(3-metoxipropil)-4-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-benzofuranammina; 5-cloro-2,3-dihidro-7-[5-[1-(3-metoxipropil)-4-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-benzofuranammina; las formas de N-óxido, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

7. Composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Procedimiento para preparar una composición según la reivindicación 7, en el que un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

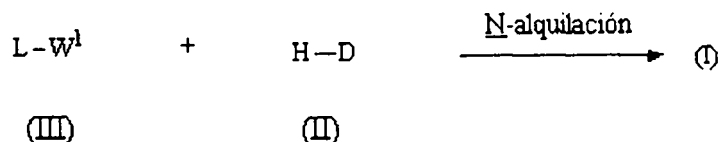
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como un medicamento.

10. Producto intermedio de fórmula



una forma estereoquímicamente isomérica o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X son según la reivindicación 1.

11. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque: se alquila un producto intermedio de fórmula (II) con un producto intermedio de fórmula (III)



y opcionalmente convertir los compuestos de fórmula (I) entre sí mediante una reacción de transformación de grupo funcional; y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o a la inversa, convertir una sal de adición de ácido en una forma de base libre con álcali; y/o preparar formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.