PETITORIO

AS: 94.475

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00021428 00000005 Folios: 221
Fecha (AMD): 2004-11-10 16:34:05
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **UCB, S.-A.**

Dirección: Allée de la Recherche, 60 B-1070, Bruselas, Bélgica

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica
Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual_____

Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: HECTOR GOMEZ MEJÍA

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual_____

Número 22720 TP 19436

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: XIONG CAI, TIMOTHY LEWIS

Dirección: Belmont, Massachussets, US; Marlborough, Massachussets, Estados Unidos de América (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 Título (54): COMPUESTOS N-(3-BUTIN-1-IL) N HIDROXIUREAS INTERMEDIARIAS EN EL PROCESO DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE PIPERAZINAS 1,4 SUSTITUIDAS, PIPERIDINAS 1,4-SUSTITUIDAS Y 4-ALQUILIDENPIPERIDINAS 1-SUSTITUIDAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA, ALERGIA Y TRASTORNOS INFLAMATORIOS

6 Clasificación Internacional (51) _____

7 Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	26-03-1999	60/126,521

ESTA ES UNA SOLICITUD DIVISIONAL O FRACCIONADA DEL EXPEDIENTE No. 00 021.428

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:
6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

9 Comprobante de pago No. 04-47,342 – 74,828 **Fecha** 22-10-2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

321
317

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00021428 00000035 Folios: 221
Fecha (AMD): 2004-11-10 16:34:05
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47,342
FECHA : JUNIO 11 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21741634	11/06/2004	36,217,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

319

323

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION X PCT ___ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **UCB, S.A.**

(72) Inventor(es) XIONG CAI, TIMOTHY LEWIS

(74) Agente: HECTOR GOMEZ MEJIA

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	60/126,521	26-03-1999	US

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

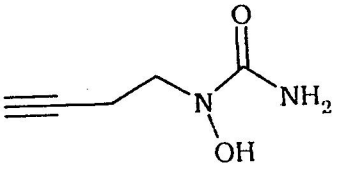
(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud:
No. de solicitud ***PCT/***

(87) Publicación internacional:
Fecha:
No. Publicación : **WO**

(54) Título: COMPUESTOS N-(3-BUTIN-1-IL) N HIDROXIUREAS INTERMEDIARIAS EN EL PROCESO DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE PIPERAZINAS 1,4 SUSTITUIDAS, PIPERIDINAS 1,4-SUSTITUIDAS Y 4-ALQUILIDENPIPERIDINAS 1-SUSTITUIDAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA, ALERGIA Y TRASTORNOS INFLAMATORIOS

(57) Resumen:

1. Un compuesto de fórmula:



CONTINUA AL RESPALDO ...

(FORMA PI - 12)

EXTRACTO

21

22

31

32

33

51

Dibujo Característico

se puede pegar aquí

6 cms. x 6 cms.

Título No.

57)

Fecha

74

72

Continúa al resp

71

54 TITULO

CORTAR POR AQUI

324
320

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

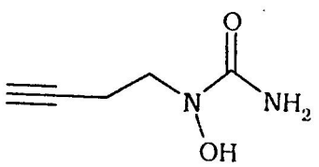
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) UCB, S.A.
(30) Prioridad (31) *No. Prioridad* 60/126,521 32) *Fecha* 26-03-1999 (33) *País* US	(72) Inventor(es) Xiong Cai, Timothy Lewis
	(74) Agente: HECTOR GOMEZ MEJÍA

(54) Titulo: COMPUESTOS N-(3-BUTIN-1-IL) N HIDROXIUREAS INTERMEDIARIAS EN EL PROCESO DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE PIPERAZINAS 1,4 SUSTITUIDAS, PIPERIDINAS 1,4-SUSTITUIDAS Y 4-ALQUILIDENPIPERIDINAS 1-SUSTITUIDAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA, ALERGIA Y TRASTORNOS INFLAMATORIOS

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fòrmula:



326
321

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la invención

La invención se refiere al campo de las piperazinas 1,4-sustituidas, las piperidinas 1,4-sustituidas y las 4-alquilidenilpiperidinas 1-sustituidas.

Sumario de la técnica relacionada

Los leucotrienos son potentes mediadores locales, que desempeñan una importante función en las respuestas inflamatorias y alérgicas que incluyen artritis, asma, psoriasis y enfermedad trombótica. Los leucotrienos son unos eicosanoides de cadena lineal producidos por la oxidación del ácido araquidónico por las lipoxigenasas. El ácido araquidónico se oxida por la 5-lipoxigenasa y se convierte finalmente en leucotrienos A4, B4, C4 , D4 o E4. La 15-lipoxigenasa es responsable de la conversión del ácido araquidónico a diversos metabolitos biológicamente activos que incluyen el ácido 15-hidroxi-5,8,11,13-eicosatetraenoico (15-HETE). Ambos mediadores se han implicado en la patogénesis de enfermedades de las vías respiratorias y alérgicas tales como el asma al contribuir a la broncoconstricción, la secreción mucosa y la migración eosinófila. Se conocen por ser potentes broncoconstrictores una mezcla de uno o más de tales leucotrienos. Así pues, los leucotrienos han demostrado desempeñar una importante función en la patología del asma. Una prueba indiscutible de la función de los leucotrienos en el asma se ha proporcionado por varios ensayos clínicos en los que los inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) (o antagonistas de receptor LTD4) administrados por vía oral producen un beneficio terapéutico evidente en pacientes asmáticos. Estos

327 323

beneficios incluyen la reducción en el uso de terapias clásicas frente al asma como los agonistas beta y los costicosteroides.

Es bien conocido en la técnica que ciertos compuestos aromáticos sustituidos con hidroxiurea y con hidroxiamida pueden actuar como inhibidores de la 5-LO. Por ejemplo, los documentos WO 92/09567 y WO 92/09566 describen una amplia variedad de compuestos de N-hidroxiurea y de ácido hidroxámico como inhibidores de la enzima lipoxigenasa.

Se ha determinado que la histamina desempeña una función en la inflamación en general. Los antihistamínicos son los mejor posicionados notablemente para el control de la alergia. Además, se cree que la histamina desempeña una función en el asma. Por ejemplo, los leucotrienos de histamina y de cisteinilo (cLT) son conocidos ambos por ser mediadores clave en el tono de las vías respiratorias. Los estudios clínicos han demostrado que una terapia de combinación de un antagonista de receptor de cLT y un antihistamínico, administrados a doce pacientes con asma, redujo las respuestas asmáticas prematuras (EAR) y las respuestas asmáticas tardías (LAR) en un mayor grado que un solo agente de una acción simple. (A. Roquet, et al., *Am. J. Respir Crit. Care Med*, **155**, 1856 (1997)). Esto indica que la histamina desempeña una función en el asma.

Es bien conocido que ciertos compuestos de [bis(arilo sustituido y/o no sustituido) metil- y metileno]-1-piperidilo poseen actividad antihistaminérgica y numerosas publicaciones describen lo describen. Por ejemplo, Yanni *et al.* (documentos US 4.810.713 y 4.950.674) describen compuestos de [[bis(aril)metil- o metileno-]-1-piperidinil]alcoxi -arilo y -heteroarilo para el tratamiento de fenómenos alérgicos, incluyendo el asma y la rinitis. Teng *et al.* (documento US 5.070.087) describen [bis(aril)metil- y metileno]-N-[(fenoxi y feniltio)alquil]piperidinas para contrarrestar los efectos de la histamina en alergias.

Otros autores han mostrado compuestos de [bis(aril)metil]piperazin-1-ilo para uso

328

324

como antiasmáticos y antialérgicos que inhiben la liberación de leucotrienos (por ejemplo, el documento JP 97077754). El documento U.S. 4.525.358 describe ácido 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-acético y sus amidas como agentes antialérgicos, espasmolíticos y antihistamínicos. El documento JP 7138230 describe derivados del ácido 4-aralquil-1-piperazinil-carboxílico insaturado útiles como agentes antialérgicos para el tratamiento, por ejemplo, de asma y rinitis. El documento WO 97/23466 describe la preparación de N-diarilmetilpiperazinas como analgésicos.

Sin embargo, ninguna referencia técnica describe, sugiere o contempla combinar la funcionalidad inhibidora de 5-LO y 15-LO de restos hidroxiurea con las propiedades antihistaminérgicas de los restos [bis(arilo sustituido y/o no sustituido) metil- y metileno]-1-piperidilo o –1-piperazinilo en una única entidad, proporcionando un compuesto que posee la doble función de actuar como antihistaminérgico y como inhibidor de la 5-LO/15-LO.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen propiedades duales, poseyendo cada compuesto propiedades de inhibición de la lipoxigenasa así como propiedades antihistaminérgicas. En una realización preferida, cada uno de los nuevos compuestos de la invención funciona como inhibidor de la 5-LO y/o 15-LO así como antagonista del receptor H1 de la histamina.

Los compuestos de la invención son útiles para tratar trastornos en los que existe la posibilidad de que esté presente un componente de histamina y/o leucotrieno. Estos trastornos incluyen preferiblemente, asma, rinitis alérgica estacional y permanente, sinusitis, conjuntivitis, alérgia a alimentos, intoxicación escombroide, psoriasis, urticaria, prurito, eccema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica y otitis media. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los

329
325

compuestos de la invención y procedimientos para tratar el asma y la rinitis con las composiciones farmacéuticas.

Los compuestos descritos en la presente se pueden usar también como herramientas de investigación para vías biológicas en estudio que impliquen los leucotrienos y la histamina y, en particular, para elucidar con más detalle la función de la histamina en la broncoconstricción.

Todas las solicitudes de patente, patentes y otras publicaciones citadas en la presente memoria se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la síntesis del compuesto **1**.

La Figura 2 muestra la síntesis del compuesto **12**.

La Figura 3 muestra la síntesis del compuesto **17**.

La Figura 4 muestra la síntesis del compuesto **35** y **36**.

La Figura 5 muestra la síntesis del compuesto **37**.

La Figura 6 muestra la síntesis del compuesto **80**.

La Figura 7 muestra la síntesis del compuesto **32**.

La Figura 8 muestra la síntesis del compuesto **46**.

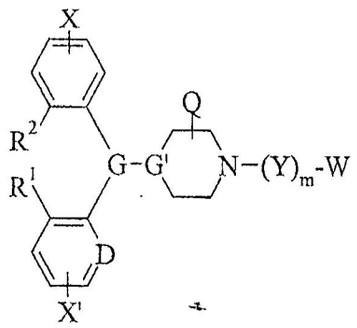
La Figura 9 muestra la síntesis del compuesto **27**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos

En un aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula I, incluyendo los isómeros geométricos, los enantiómeros, los diastereoisómeros, racematos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

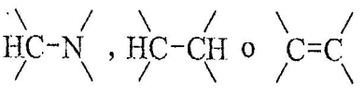
330
326



I

en la que:

X y X′ son, independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, trifluorometilo o $-(Y')_{m'}-W'$;

G y G′, juntos, forman  ;

D es –CH= o =N-;

R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno o juntos son $-(CH_2)_n-$, siendo n igual a 0, 1, 2 ó 3;

m y m′ son, independientemente, 0 ó 1;

Y e Y′ son $-L^1-$ o $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, siendo t 0 ó 1;

L^1 es alquileno, alquenileno, alquinileno, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q)- o $-N(R^3)-$;

L^2 es (a) alquileno, alquenileno, alquinileno, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q′)-, o $-N(R^4)-$, o (b) $-L^4-C(O)-N(Q')-$ o $-L^4(Q')-$, o (c) un enlace directo;

L^3 es (a) alquileno, alquenileno, alquinileno, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q′′)-, o $-N(R^5)-$, o (b) un enlace directo;

L^4 es (a) alquileno, alquenileno, alquinileno, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q′′)-, o $-N(R^5)-$, o (b) un

enlace directo;

V es (a) un areno divalente, un heteroareno divalente, o un heterociclo saturado divalente cuando t es 0, o (b) un areno trivalente o un heteroareno trivalente cuando t es 1;

Q, Q´ y Q´´ son, independientemente, hidrógeno, -AC(O)OR^6, o -AC(O)NR^6R^7;

W y W' son, independientemente, -N(OM)C(O)N(R^8)R^9, -N(R^8)C(O)N(OM)R^9, -N(OM)C(O)R^8, -C(O)NR^8R^9, o –C(O)OR^8, con la condición de que al menos uno de W y W' es –N(OM)C(O)N(R^8)R^9, -N(R^8)C(O)N(OM)R^9, o -N(OM)C(O)R^8.

Z es –A´´N(OM´)C(O)N(R^{10})R^{11}, -A´´N(R^{10})C(O)N(OM´)R^{11}, -A´´N(OM´)C(O)R^{11}, -A´C(O)N(OM´)R^{11}, -A´C(O)$NR^{10}R^{11}$, -A´C(O)OR^{10}, halo, CH_3, NR^3R^4, $NR^3C(O)R^4$, NO_2, CN, CF_3, $S(O)_2NR^3R^4$, $S(O)_2R^3$, SR^3, o $S(O)R^3$.

A, A´ y A´´ son, independientemente, un enlace directo, alquileno, alquenileno, alquinileno, iloalquilarilo, iloarilalquilo, o diiloalquilareno o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados con -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$- y/o uno o más metilenos están reemplazados por =N-;

M y M´ son, independientemente, hidrógeno, un catión farmacéuticamente aceptable o un grupo saliente desde el punto de vista metabólico; y

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$- y/o uno o más metilenos están reemplazados por =N-;

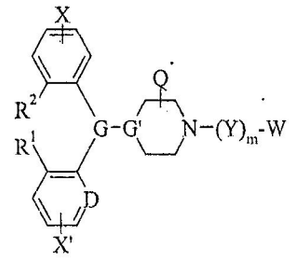
con la condición de que, a diferencia de los oxígenos unidos a los azufres en -S(O)- y -$S(O)_2$-, cuando uno o más metilenos están reemplazados con -O-, -NH-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$- y cuando uno o más metilidenos están reemplazados con =N-, dicha sustitución no origina dos heteroátomos unidos covalentemente entre sí;

y con la condición adicional de que cuando m es 0, W no es -C(O)NR^8R^9 o –C(O)OR^8,

con la condición adicional de que el sustituyente –AC(O)OR_6,R_6 no pueda ser hidrógeno

cuando A es un vínculo directo.

Con preferencia, los compuestos de la presente invención son aquellos que tienen la fórmula **I'**:



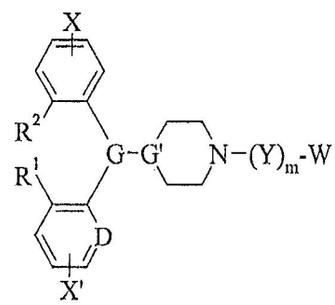
I'

y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que cada una de las variables es como se han definido antes, salvo que:

X y X' son, independientemente, -H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, o trifluorometilo; y

W es $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ o $-N(OM)C(O)R^8$.

En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención vienen dados por la fórmula **I''**:



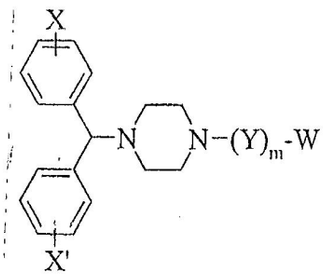
I''

y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que cada una de las variables es como se han definido antes.

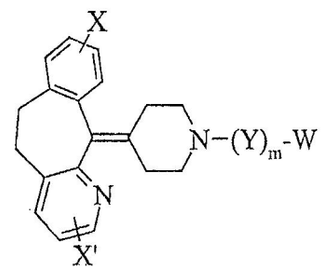
En otras realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula **I** están

333
329

representados por las siguientes fórmulas, **II** y **III**:



II



III

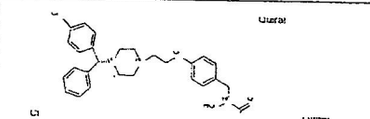
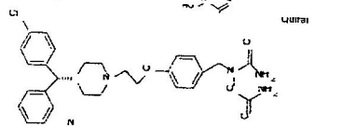
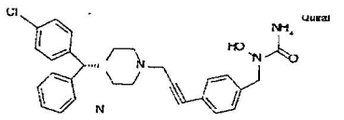
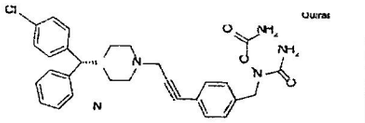
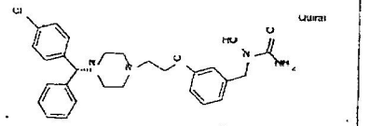
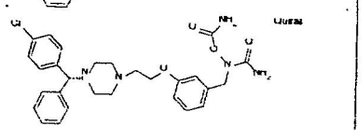
y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que cada una de las variables es como se han definido antes.

Realizaciones más preferidas de los compuestos de fórmula **II** y **III** y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que cada una de las variables es como se han definido antes, salvo porque:

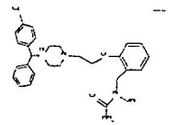
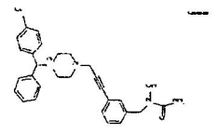
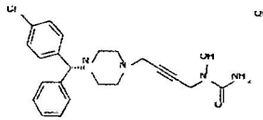
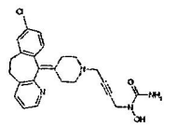
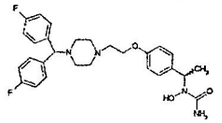
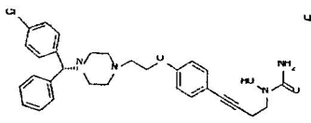
1. X es -Cl, X' es hidrógeno, m es 1 y W es $-N(OH)C(O)NH_2$;
2. X es -Cl, X' es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^1-$, siendo L^1 alquinileno, iloalcoxi o iloalcoxialquilo;
3. X es -Cl, X' es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, t es 0, V es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, L^2 es iloalcoxi y L^3 es alquileno, alquenileno o alquinileno;
4. X es -Cl, X' es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, t es 0, V es 2,5-furileno, L^2 es alquileno y L^3 es alquileno, alquenileno o alquinileno; o
5. X es -Cl, X' es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, t es 1, L^2 es iloalcoxi, V es heteroareno trivalente, Z es $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$ o $-A'C(O)OR^{10}$ y W es $-N(OH)C(O)NH_2$.
6. X y X' son F, m es 1, Y es $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, t es 0, V es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, L^2 es iloalcoxi y L^3 es alquileno, alquenileno o alquinileno;

Los compuestos de la invención incluyen los mostrados en la TABLA I siguiente:

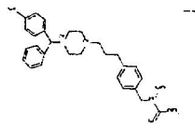
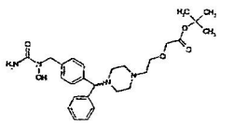
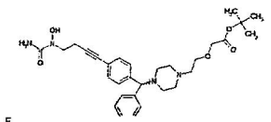
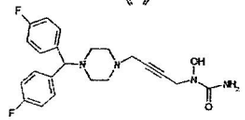
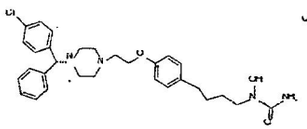
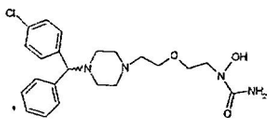
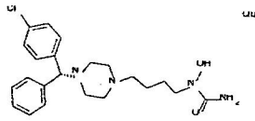
330

COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO-QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
1		QUIRAL R				3,07	N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]metil}amino-N-hidroxiamida
2		QUIRAL R				2,72	aminoacetato de N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}etoxi)-fenil]metil}aminocarbonilamino
3		QUIRAL R				3,62	N-{[4-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}prop-1-inil)-fenil]metil}amino-N-hidroxiamida
4		QUIRAL R				3,27	aminoacetato de N-{[4-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}prop-1-inil)-fenil]metil}aminocarbonilamino
5		QUIRAL R				3,18	N-{[3-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]metil}-amino-N-hidroxiamida
6		QUIRAL R				2,82	aminoacetato de N-{[3-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-fenil]metil}aminocarbonilamino

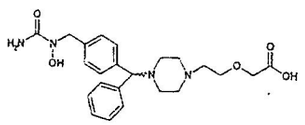
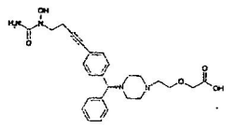
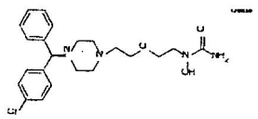
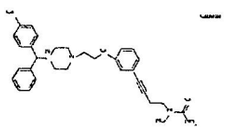
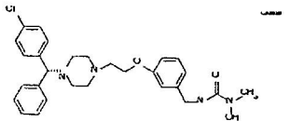
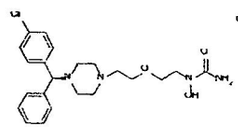
334

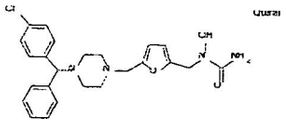
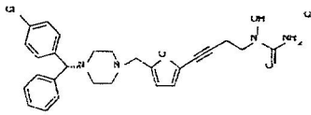
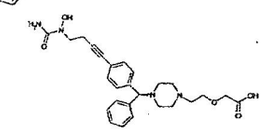
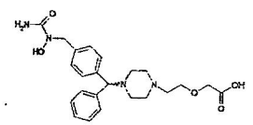
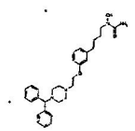
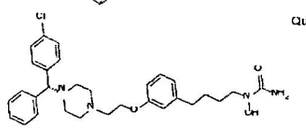
COMP Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
7		QUIRAL R				3,08	N-{[2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]metil}amino-N-hidroxiamida
8		QUIRAL R				3,62	N-{[3-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}prop-1-inil)fenil]metil}amino-N-hidroxiamida
9		QUIRAL R				1,76	N-(4-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}but-2-inil)amino-N-hidroxiamida
10						3,65	amino-N-{4-[4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo-[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil]but-2-inil}-N-hidroxiamida
11		RACEMATO				3,18	amino-N-{[4-(2-{4-[bis(4-fluorofenil)-metil]piperazinil}etoxi)fenil]etil}-N-hidroxiamida
12		QUIRAL R			533,3	4,19	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)fenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida

332

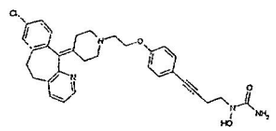
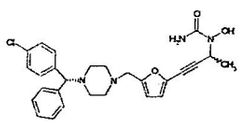
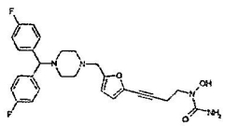
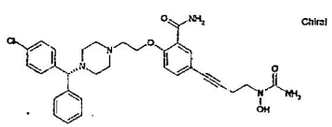
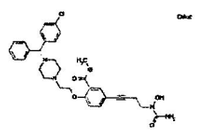
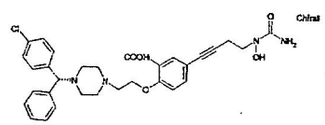
COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
13		QUIRAL R				3,98	N-{[4-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}propil) fenil]metil}amino-N-hidroxiamida
14		RACEMATO				1,65	2-{2-[4-({4-[(aminohidroxicarbonil-amino)metil]fenil} fenilmetil)piperazinil]-etoxi}acetato de terc-butilo
15		RACEMATO				2,77	2-{2-[4-({4-[4-(aminohidroxicarbonil-amino)but-1-inil]fenil} fenilmetil)piperazinil]-etoxi} acetato de terc-butiio
16						1,33	amino-N-(4-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]-piperazinil}but-2-inil)-N-hidroxiamida
17		QUIRAL R		148 - 150	536,64	4,55	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]butil}amino-N-hidroxiamida
18		RACEMATO				1,05	amino-N-[2-(2-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)etil]-N-hidroxiamida
19		QUIRAL R				2,37	N-(4-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}butil)amino-N-hidroxiamida

336

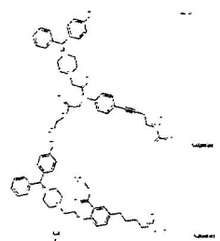
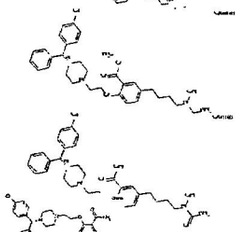
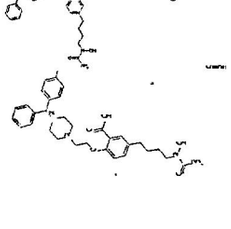
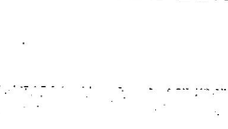
COMP Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	MS OBS MASA	LOGP	NOMBRE
20		RACEMATO	2 HCl			-0,04	ácido 2-{2-[4-({4-[(aminohidroxicarbonil-amino)metil]fenil} fenilmetil)-piperazinil]etoxi}acético
21		RACEMATO	2 HCl			1,08	ácido 2-{2-[4-({4-[4-(aminohidroxicarbonil-amino)but-1-inil]fenil}fenilmetil)-piperazinil]etoxi} acético
22		QUIRAL R			1,34		N-[2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)etil]amino-N-hidroxiamida
23		QUIRAL R			533,2	4,19	N-{4-[3-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)fenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
24		QUIRAL R			509,2	3,82	N-{[3-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)fenil]metil}(metil(hidroxia-mino))carboxamida
25		QUIRAL S				1,34	N-[2-(2-{4-[(1S)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)etil]amino-N-hidroxiamida

COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
26		QUIRAL R			455	2,44	N-{[5-({4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}metil) (2-furil)]metil}amino-N-hidroxiamida
27		QUIRAL R			493,2	3,45	N-{4-[5-({4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}metil) (2-furil)]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
28		RACEMATO	2 TFA		480,2	1,08	ácido 2-{2-[4-({4-[4-(aminohidroxicarbonil-amino)but-1-inil]fenil}fenilmetil)piperazinil]-etoxi} acético
29		RACEMATO	2 TFA		442,2	-0,04	ácido 2-{2-[4-({4-[(aminohidroxicarbonil-amino)metil]fenil} fenilmetil)piperazinil]-etoxi}acético
30					503,4	3,93	amino-N-[4-(3-{2-[4-(difenilmetil)-piperazinil]etoxi}fenil) butil]-N-hidroxiamida
31		QUIRAL R			537,1	4,64	N-{4-[3-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)fenil]butil}amino-N-hidroxiamida

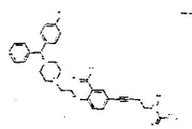
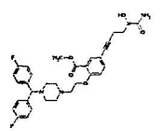
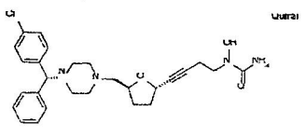
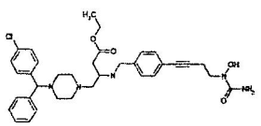
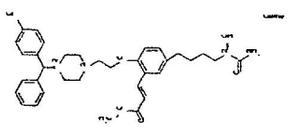
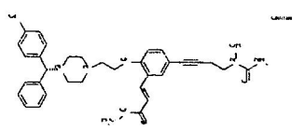
335

COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
32					557,14	6,08	amino-N-[4-(4-{2-[4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil]etoxi}fenil)but-3-inil]-N-hidroxiamida
33		MEZCLA			493,2	3,48	N-{3-[5-({4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}metil) (2-furil)]-1-metilprop-2-inil}amino-N-hidroxiamida
34					494	3,03	amino-N-{4-[5-({4-[bis(4-fluorofenil)-metil]piperazinil}metil)(2-furil)]but-3-inil}- N-hidroxiamida
35		QUIRAL R		156 - 158	575,45	3,14	2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]benzamida
36		QUIRAL R			591,1	4,33	2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]benzoato de metilo
37		QUIRAL R			577,1	3,89	ácido 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]benzoico

329

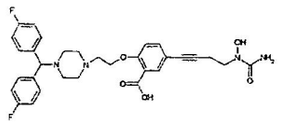
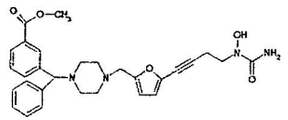
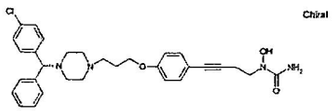
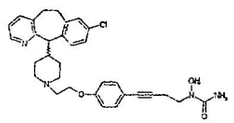
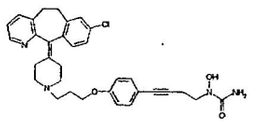
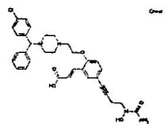
COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
38		QUIRAL R			616,1	3,64	2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}-N-{4-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]fenil}-acetilamino)acetato de etilo
39		QUIRAL R			672,1	7,37	2-(2-{4-[(R)-(4-clorofenil)(fenil)metil]-1-piperazinil}etoxi)-5-{4-[hidroxi(fenoxi-carbonil)amino]butil} benzoato de metilo
40		QUIRAL R			595,2	4,83	2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)butil]benzoato de metilo
41		QUIRAL R			581,2	4,39	ácido 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)butil]benzoico
42		QUIRAL R			580,2	3,64	2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)butil] benzamida
43		QUIRAL R	2 HCl		581,2	4,39	ácido 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)butil]benzoico

337.

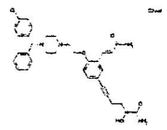
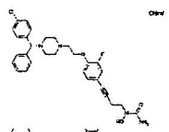
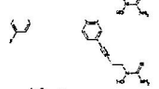
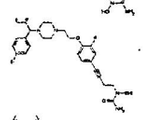
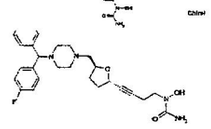
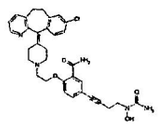
COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
44		QUIRAL R	2 HCl		577	3,89	ácido 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]benzoico
45					593,3	3,91	5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]-2-(2-{4-[bis(4-fluorofenil)metil] piperazinil}etoxi)benzoato de metilo
46		QUIRAL			497	2,75	N-{4-[5-({4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}metil)(2S,5S)oxolan-2-il]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
47		MEZCLA			633	4,8	3-[({4-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]fenil}metil)amino]-4-{4-[(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil} butanoato de etilo
48		QUIRAL R			621,2	4,97	(2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)butil]fenil] prop-2-enoato de metilo
49		QUIRAL R			617,1	4,63	(2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]fenil]prop-2-enoato de metilo

341

338

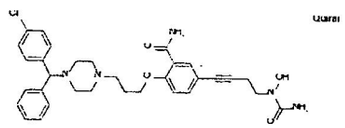
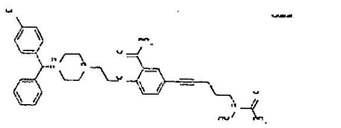
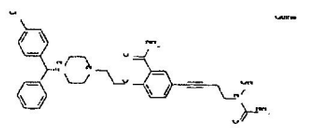
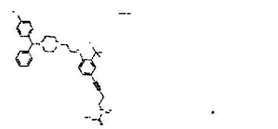
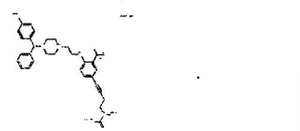
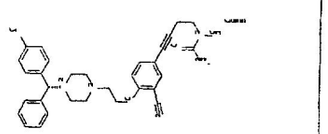
COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
50			2 HCl		579	3,47	ácido 5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]-2-(2-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]-piperazinil}etoxi) benzoico
51		RACEMATO			517,1	2,94	3-{[4-({5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil](2-furil)}metil)piperazinil]fenilmetil} benzoato de metilo
52		QUIRAL R			547,07	4,54	N-{4-[4-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil} propoxi)fenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
53		RACEMATO			559,1	5,42	amino-N-[4-(4-{2-[4-(8-cloro(5,6,11-trihIdrobenzo[b]piridin[3,2-f][7]anulen-11-il))piperidil]etoxi}fenil)but-3-inil]-N-hidroxiamida
54					571,14	6,44	amino-N-[4-(4-{3-[4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil]propoxi}fenil)but-3-inil]-N-hidroxiamida
55		QUIRAL R	2 HCl		603,2	4,19	ácido (2E)-3-[2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]fenil]prop-2-enoico

339

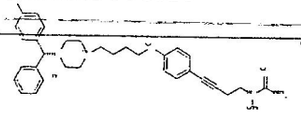
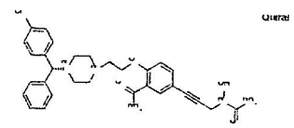
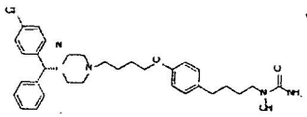
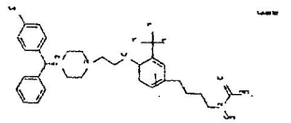
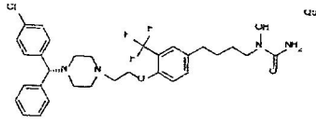
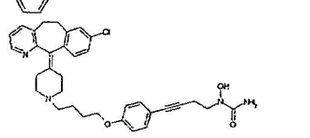
COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
56		QUIRAL R			602	3,44	N-{4-[3-((1E)-2-carbamoilvinil)-4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
57		QUIRAL R			551,64	4,35	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]piperazinil}etoxi)-3-fluorofenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
58					578,02	2,71	5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]-2-(2-{4-[bis(4-fluorofenil) metil]piperazinil}etoxi) benzamida
59					552,96	3,92	amino-N-{4-[4-(2-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazinil}etoxi)-3-fluorofenil]but-3-inil}-N-hidroxiamida
60		QUIRAL TRANS			499	2,33	N-{4-[(2S,5S)-5-({4-[bis(4-fluorofenil) metil]piperazinil}metil)oxolan-2-il]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
61					599,82	5,03	5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]-2-{2-[4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil]etoxi}benzamida

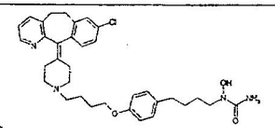
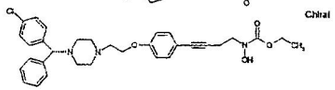
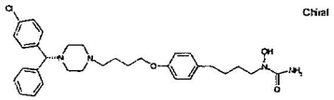
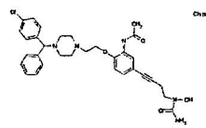
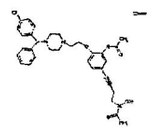
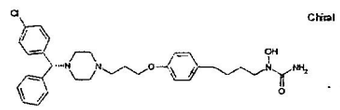
343

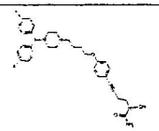
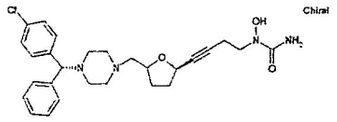
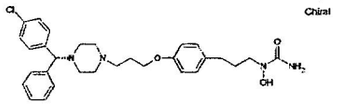
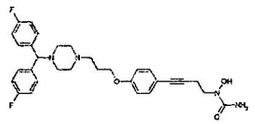
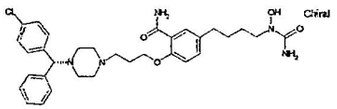
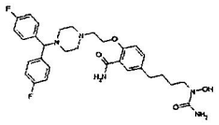
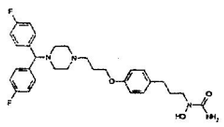
340

COMP Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSION	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
62		QUIRAL R		153 - 155	589,21	3,49	2-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]-piperazinil}propoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]benzamida
63		QUIRAL R			590,06	3,65	2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[5-(aminohidroxicarbonilamino)pent-1-inil]benzamida
64		QUIRAL R	2 HCl	208	576,2	3,14	2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]benzamida
65		QUIRAL R				5,34	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-3-(trifluorometil)fenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
66		QUIRAL R	2 HCl		600,36	5,34	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-3-(trifluorometil)fenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
67		QUIRAL R		557,5		4,1	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-3-cianofenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida

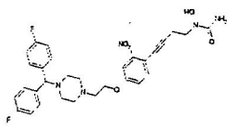
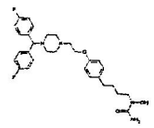
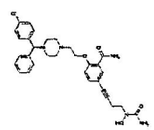
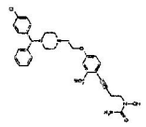
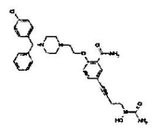
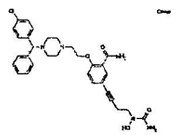
341

COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
68		QUIRAL R			560,59	5,05	N-{4-[4-(4-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}butoxi)fenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
69		QUIRAL R			561,57	2,63	2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}-etoxi)-5-[3-(aminohidroxi-carbonilamino)prop-1-inil]benzamida
70		QUIRAL R			564,56	5,41	N-{4-[4-(4-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}butoxi)fenil]butil}amino-N-hidroxiamida
71		QUIRAL R			604,56	5,84	N-{4-[4-(2-{4-[(1S)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-butil}amino-N-hidroxiamida
72		QUIRAL R	2 HCl		604,44	5,84	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-butil}amino-N-hidroxiamida
73						6,95	amino-N-[4-(4-{4-[4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-ilideno))piperidil]butoxi}fenil)but-3-inil]-N-hidroxiamida

COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
74						7,31	amino-N-[4-(4-{4-[4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil]butoxi}fenil)butil]-N-hidroxiamida
75		QUIRAL R			561,57	5,4	N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]but-3-inil}etoxi-N-hidroxicarboxamida
76		QUIRAL R	2 HCl	121- 123	564,64	5,41	N-{4-[4-(4-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}butoxi)fenil]butil}amino-N-hidroxiamida
77		QUIRAL R		90 - 95	589,45	3,19	N-[2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]fenil]acetamida
78		QUIRAL R	2 HCl	400	589,7	3,19	N-[2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]fenil]acetamida
79		QUIRAL R		60 - 65	550,49	4,9	N-{4-[4-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}propoxi)fenil]butil}amino-N-hidroxiamida

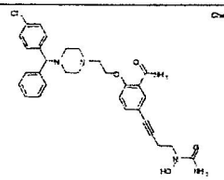
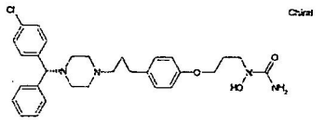
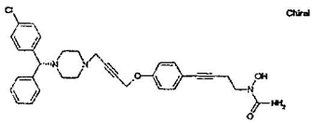
COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
80				64 - 68	562,5	4,63	amino-N-{4-[4-(4-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazinil}butoxi)fenil]but-3-inil}-N-hidroxiamida
81		QUIRAL (R,R,R)		42	496,57	4,39	N-{4-[(2R)-5-({4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}metil)oxolan-2-il]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
82		QUIRAL R		52 - 90	536,52	2,75	N-{3-[4-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]piperazinil}propoxi)fenil]propil} amino-N-hidroxiamida
83				78	549,1	4,12	amino-N-{4-[4-(3-{4-[bis(4-fluorofenil) metil]piperazinil}propoxi)fenil]but-3-inil}-N-hidroxiamida
84		QUIRAL R		123 - 125	594,3	4	2-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]-piperazinil}propoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)butil]benzamida
85				138 -140	582,5	3,22	5-{4-[(aminocarbonil)(hidroxi)amino]butil}-2-(2-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil}etoxi)benzamida
86				30 - 80	539,4	3,97	N-{3-[4-(3-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil}propoxi)fenil]propil}-N-hidroxiurea

344

COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
87				65 - 70	580,1	3,74	N-{4-[4-(2-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil}etoxi)-2-nitrofenil]-3-butinil}-N-hidroxiurea
88				140 -145	539,2	4,12	N-{4-[4-(2-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil}etoxi)fenil]butil}-N-hidroxiurea
89		QUIRAL R	Fumarato	162 - 165	576,2	3,14	5-{4-[(aminocarbonil)(hidroxi)amino]-1-butinil}-2-(2-{4-[(R)-(4-clorofenil)(fenil)metil]-1-piperazinil}etoxi)benzamida
90		QUIRAL R		70 - 75	577,9	4,17	N-{4-[4-(2-{4-[(R)-(4-clorofenil)(fenil)metil]-1-piperazinil}etoxi)-2-nitrofenil]-3-butinil}-N-hidroxiurea
91		QUIRAL R	Maleato	169 -172	576,2	3,14	5-{4-[(aminocarbonil)(hidroxi)amino]-1-butinil}-2-(2-{4-[(R)-(4-clorofenil)(fenil)metil]-1-piperazinil}etoxi)benzamida
92		QUIRAL R	L-tartrato	155 - 158	576,2	3,14	5-{4-[(aminocarbonil)(hidroxi)amino]-1-butinil}-2-(2-{4-[(R)-(4-clorofenil)(fenil)metil]-1-piperazinil}etoxi)benzamida

348

345

COMP. Nº	ESTRUCTURA	ESTEREO QUÍMICA	SAL	PUNTO DE FUSIÓN	EM OBS MASA	LOGP	NOMBRE
93		QUIRAL R	Citrato	153 - 156	576	3,14	5-{4-[(aminocarbonil)(hidroxi)amino]-1-butinil}-2-(2-{4-[(R)-(4-clorofenil)(fenil)metil]-1-piperazinil}etoxi)benzamida
94		QUIRAL R		64 - 66	538	4,39	N-{3-[4-(3-{4-[(R)-(4-clorofenil)(fenil)metil]-1-piperazinil}propil)fenoxi]propil}-N-hidroxiurea
95		QUIRAL R		127 - 130	557	4,44	N-(4-{4-[(4-{4-[(R)-(4-clorofenil)(fenil)metil]-1-piperazinil}-2-butinil)oxi]fenil}-3-butinil)-N-hidroxiurea

Compuestos particularmente preferidos son los listados en la Tabla I, *infra*.

Más preferidos son los compuestos **1, 5, 11, 12, 13, 17, 23, 24, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 y 94.**

Los compuestos más preferidos son **17, 32, 34, 35, 46, 52** y **80.**

Definiciones

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diferentes restos químicos que constituyen los compuestos de la invención y, a no ser que se indique de otro modo, se pretenden aplicar de manera uniforme en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones.

El término alquilo se refiere a un resto alcano lineal, ramificado o cíclico saturado de C_1 a C_6 univalente e incluye de forma específica, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con cualquier grupo apropiado, incluyendo, aunque sin estar limitado a los mismos, R^3 o uno o más restos seleccionados del grupo formado por halo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, protegido o no protegido según sea lo necesario, como es bien conocido por los técnicos en la materia o como se describe, por ejemplo, en Greene, *et al.*, "Protective Groups en Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Third Edition, 1999.

El término alcoxi se refiere a un resto alquilo que tiene un terminal –O- con una valencia libre, por ejemplo, CH_3CH_2-O-;

El término iloalcoxi es un alcoxi (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno del resto alquilo proporcionando un radical divalente, por ejemplo, -CH_2CH_2O- o –$CH(CH_3)O$-.

351
347

El término iloalcoxialquilo se refiere a un resto dialquil éter divalente que tiene una valencia libre en cada uno de los restos alquilo, siendo dichos restos alquilo iguales o distintos, por ejemplo, $-CH_2CH_2CH_2-O-CH_2-$.

El término alquileno se refiere a un resto alquilo (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno proporcionando un radical divalente, por ejemplo,

$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$.

El término alquenilo se refiere a un hidrocarburo C_2-C_6 lineal o ramificado o, en el caso de C_{5-6}, cíclico, con al menos un doble enlace, opcionalmente sustituido como se ha descrito antes. El término alquenileno se refiere a un resto alquenilo (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno proporcionando un radical divalente, por ejemplo,

$-CH_2CH=CHCH_2-$.

El término alquinilo se refiere a un hidrocarburo de C_2 a C_6 lineal o ramificado con al menos un triple enlace (opcionalmente sustituido como se ha descrito antes) y que incluye de forma específica, acetilenilo, propinilo y $-C\equiv C-CH_2$(alquilo), incluyendo $-C\equiv C-CH_2(CH_3)$.

El término alquinileno se refiere a un resto alquinilo (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno proporcionando un radical divalente, por ejemplo, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$.

El término arilo se refiere a un fenilo univalente (preferiblemente), bifenilo o naftilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con cualquier grupo adecuado, incluyendo, aunque sin estar limitado a los mismos, uno o más restos seleccionados del grupo formado por halo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, no protegido o protegido según sea lo necesario, como es bien conocido por un técnico en la materia, por ejemplo, como se describe en Greene, et al., "Protective

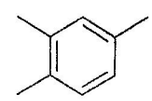
352
348

Groups en Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999 y, preferiblemente, con halo (incluyendo aunque sin limitarse a fluoro), alcoxi (incluyendo metoxi), ariloxi (incluyendo fenoxi), W, ciano o R^3.

Los términos arileno y areno divalente se refieren a un resto arilo (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un hidrógeno proporcionando un radical divalente, por ejemplo,

$-C_6H_4-$.

El término areno trivalente se refiere a un resto arileno (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un grupo hidrógeno proporcionando un radical trivalente, por ejemplo,



El término iloalquilarilo se refiere a un resto arilo sustituido con alquilo divalente en el que existe una valencia abierta sobre el resto alquilo y una sobre el resto arilo, por ejemplo,

$-CH_2-CH_2-C_6H_4-$.

El término iloarilalquilo se refiere a un resto alquilo sustituido con alquilo divalente en el que existe una valencia abierta sobre el resto alquilo y una sobre el resto arilo, por ejemplo,

$-C_6H_4-CH_2-CH_2-$.

El término diilodialquilareno se refiere a un areno divalente, sustituido con dialquilo en el que existe una valencia abierta sobre cada uno de los restos alquilo (que pueden ser iguales o distintos), por ejemplo, $-CH_2-C_6H_4-CH_2CH_2-$.

El término heteroátomo se refiere a O, S, o N.

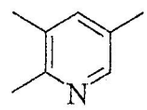
El término heterociclo se refiere a un resto alquilo, alquenilo o alquinilo cíclico como se han definido antes, en los que uno o más átomos de carbono del anillo está

353
349

reemplazado con un heteroátomo.

Los términos heteroarileno y heteroareno divalente se refieren a un arileno (o heteroareno divalente) que incluye al menos un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno en el anillo aromático, que puede estar opcionalmente sustituido como se describe antes para los grupos arilo. Ejemplos no limitantes son pirrileno, furileno, 1,2,4-tiadiazolileno, pirimidileno, tienileno, isotiazolileno, imidazolileno, tetrazolileno, pirazinileno, pirimidileno, quinolileno, isoquinolileno, benzotienileno, isobenzofurileno, pirazolileno, indolileno, purinileno, carbazolileno, benzimidazolileno e isoxazolileno.

El término heteroareno trivalente se refiere a un resto heteroarilo (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno proporcionando un radical trivalente, por ejemplo.



El término halo se refiere a cloro, fluoro, yodo o bromo.

Cuando un grupo metileno de un alquilo, alquileno o alquinilo (o sus radicales homólogos divalentes) está reemplazado por O, -NH-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$-, puede estar en cualquier posición adecuada en el resto, bien en una posición terminal o interna, por ejemplo, CH_3CH_2-O-, CH_3-O-CH_2-, CH_3CH_2NH- y CH_3NHCH_2-.

Las valencias abiertas en los restos libres descritos en la presente memoria pueden presentarse en uno cualquiera (o más para radicales divalentes) de los átomos del resto. Por ejemplo, el resto alquilo C_3 monovalente incluye propilo e isopropilo. Como otro ejemplo, el resto alquileno C_4 monovalente incluye tetrametileno (-$CH_2(CH_2)_2CH_2$-) y etiletileno (-$CH(CH_2CH_3)CH_2$-).

El término anión orgánico o inorgánico se refiere a un resto orgánico o inorgánico que soporte una carga negativa y se puede usar como parte negativa de una

sal.

La expresión "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un resto orgánico o inorgánico que soporte una carga positiva y que se puede administrar combinado con un agente farmacéutico, por ejemplo, como catión contrario en una sal. Los cationes farmacéuticamente aceptables son conocidos por los técnicos en la materia, e incluyen aunque no quedan limitados a los mismos, sodio, potasio y amonio cuaternario.

El término "grupo metabólicamente retirable" se refiere a un resto que puede retirarse *in vivo* de la molécula a la que está unido e incluye, aunque no queda limitado a un anión orgánico e inorgánico, un catión farmacéuticamente aceptable, acilo (por ejemplo, (alquil)C(O), incluyendo acetilo, propionilo y butirilo), alquilo, fosfato, sulfato y sulfonato, $NH_2C(O)$- o (alquil)OC(O)-.

El término inhibidor de la 5-lipoxigenasa se refiere a un compuesto que inhibe la enzima a 30 μM o menos. El término inhibidor de la 15-lipoxigenasa se refiere a un compuesto que inhibe la enzima a 30 μM o menos.

Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión sales o complejos farmacéuticamente aceptables se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos antes identificados y presentan unos efectos mínimos o toxicológicos indeseados mínimos. Ejemplos de tales sales incluyen, aunque no quedan limitados a las mismas, las sales por adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos como ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos se pueden administrar además como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los técnicos en la materia, que incluyen, de forma específica, aunque sin estar limitadas a las mismas, la sal de amonio

cuaternario de fórmula $-NR^+Z^-$, en la que R es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un ion contrario, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como fumarato, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benciloato y difenilacetato).

El término derivado farmacéuticamente activo se refiere a cualquier compuesto que después de administrarse a un receptor, pueda proporcionar, directa o indirectamente, los compuestos descritos en la presente memoria.

Esquemas de síntesis

Los esquemas de síntesis mostrados en las Figs. 1-9 y en los Ejemplos 1-7 ilustran la forma de preparar los compuestos de la invención. Los técnicos en la materia podrán modificar de forma rutinaria y/o adaptar estos esquemas y descripciones para sintetizar cualquier compuesto de la invención.

Composiciones farmacéuticas, procedimientos de tratamiento y administración

Los compuestos de la invención son útiles para tratar trastornos en los que es posible que estén presentes una histamina y/o un leucotrieno. Estos trastornos incluyen, preferiblemente, asma, rinitis alérgica estacional y permanente, sinusitis, conjuntivitis, alérgia a alimentos, intoxicación escombroide, psoriasis, urticaria, prurito, eccema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica y otitis media. Los compuestos presentan esta actividad biológica actuando como antagonistas del receptor H1 de la histamina, inhibiendo las enzimas lipoxigenasa tales como la 5-lipoxigenasa o presentan una doble actividad, es decir, actúa como antagonista del receptor H1 de la histamina y como inhibidor de lipoxigenasas tales como la 5-lipoxigenasa.

Los sujetos que necesiten tratamiento para un trastorno inducido por leucotrienos y/o inducido por histamina (con preferencia, asma, rinitis alérgica estacional y permanente, sinusitis, conjuntivitis, alérgia a alimentos, intoxicación escombroide,

psoriasis, urticaria, prurito, eccema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica y otitis media) se pueden tratar administrando al paciente una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos anteriormente identificados o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables o una de sus sales en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para reducir la formación de radicales oxígeno. Los materiales activos se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular o tópica, en forma líquida, de crema, gel o sólida, por un pulverizador bucal o nasal o en aerosol.

La invención se refiere también al uso de los compuestos de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para aplicación terapéutica. En particular, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento útil para tratar trastornos en los que es posible que exista un componente histamínico y/o leucotrieno. La invención se refiere al uso del compuesto para la fabricación de un medicamento útil para tratar asma, rinitis alérgica estacional y permanente, sinusitis, conjuntivitis, alérgia a alimentos, intoxicación escombroide, psoriasis, urticaria, prurito, eccema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica y otitis media y, preferiblemente, asma, rinitis alérgica estacional y permanente.

La invención se refiere también a los compuestos de fórmula I para usar como medicamentos. La invención se refiere a compuestos para el tratamiento, para usar como medicamento para el asma, rinitis alérgica estacional y permanente, sinusitis, conjuntivitis, alérgia a alimentos, intoxicación escombroide, psoriasis, urticaria, prurito, eccema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica y otitis media y, preferiblemente, asma, rinitis alérgica estacional y permanente.

El compuesto activo está inmerso en el vehículo o diluyente farmacéuticamente

aceptable en una cantidad suficiente para liberar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz sin provocar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida de compuesto activo para todos los trastornos anteriormente citados varía en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 300 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente, de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kg de peso corporal del receptor y día. Una dosis típica tópica varía 0,01–3% peso/peso en un vehículo adecuado. El intervalo de dosis eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables se puede calcular en base al peso de compuesto parental a liberar. Si el derivado presenta actividad por sí mismo, la dosis eficaz se puede estimar como antes usando el peso del derivado o por cualquier otro medio conocido por los técnicos en la materia.

Los procedimientos de la invención comprenden la administración a un mamífero (preferiblemente un ser humano) que padece un trastorno inducido por leucotrieno y/o inducido por histamina (preferiblemente, asma y rinitis) de una composición farmacéutica según la invención en una cantidad suficiente para aliviar el trastorno. El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosis unitaria, incluyendo, aunque sin estar limitadas a una que contenga de 1 a 3000 mg, preferiblemente, de 5 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria. Una dosis oral de 1-500, preferiblemente, de 10 a 250, más preferiblemente de 25 a 250 es normalmente conveniente.

El ingrediente activo se administrará para conseguir las concentraciones máximas en plasma de compuesto activo de aproximadamente 0,001–30 μM, preferiblemente de aproximadamente 0,01–10 μM. Esto se puede conseguir, por ejemplo, por inyección intravenosa de una solución o formulación del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o en un medio acuoso o administrarse como una píldora de gran tamaño del ingrediente activo.

La concentración de compuesto activo en la composición de fármaco dependerá

de las velocidades de absorción, distribución, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los técnicos en la materia. Se apreciará que los valores de dosis también variarán en función de la gravedad del trastorno a aliviar. Se sobreentiende además que para cualquier sujeto dado, se pueden ajustar las pautas de dosificación en el tiempo, conforme a la necesidad individual y al criterio profesional del encargado de la administración o supervisión de la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en la presente son meramente ejemplares y no pretenden limitar el alcance o la puesta en práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en una serie de pequeñas dosis a administrar en diferentes intervalos de tiempo.

Las composiciones orales incluirán por lo general un diluyente o vehículo inerte y comestible. Estos se pueden incluir en cápsulas de gelatina o compactarse en forma de comprimidos. A efectos de la administración oral terapéutica, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Como parte de la composición, se pueden incluir agentes ligantes farmacéuticamente compatibles y/o adyuvantes.

Los comprimidos, pastillas, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un ligante como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente como almidón o lactosa, un agente dispersante como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante como estearato de magnesio o Sterores; un suavizante como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante como sacarosa o sacarina, o un agente aromatizante como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido como un aceite graso. Además, las formas de dosis unitaria pueden contener diversos materiales adicionales que modifican la forma física de la unidad de

dosis, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos.

El compuesto activo o la sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse como componente de un elixir, suspensión, jarabe, agua, goma de mascar o forma similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, colorantes y pigmentos y aromas.

El compuesto activo o los derivados farmacéuticamente aceptables o sus sales, pueden mezclarse además con otros materiales que no imparten la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada, como agonistas adrenérgicos como pseudoefedrina, antibióticos, antifúngicos, otros antiinflamatorios o compuestos antivirales.

Las soluciones o suspensiones usadas para la administración parenteral, intradérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril como agua para inyectables, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerol, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos como alcohol bencílico o metilparaben; antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelatantes como ácido etilendiaminatetraacético; tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad como el cloruro sódico o la dextrosa. La preparación parenteral puede presentarse en forma de ampollas, jeringas desechables o viales de varias dosis realizados en vidrio o plástico.

Si se administra por vía intravenosa, los vehículos preferidos son solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS).

En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto frente a una rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de liberación microencapsulados. Se pueden usar polímeros biocompatibles y biodegradables como

356 360

acetato de viniletileno, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres y poli(ácido láctico). Los procedimientos para preparar tales formulaciones serán evidentes para los técnicos en la materia. Los materiales se pueden obtener además de Alza Corporation (CA) y Guilford Pharmaceuticals (Baltimore, Md.). También pueden ser vehículos farmacéuticamente aceptables suspensiones de liposomas. Estas se pueden preparar conforme a procedimientos conocidos por los técnicos en la materia, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos nº 4,522,811 (que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad). Por ejemplo, se pueden preparar formulaciones de liposomas disolviendo los lípidos apropiados (como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidilcolina, arachadoil fosfatidilcolina y colesterol) en un disolvente inorgánico que se evapora posteriormente, dejando una delgada película de lípido secado sobre la superficie del recipiente. Se introduce entonces en el recipiente una solución acuosa de compuesto activo o sus derivados monofosfato, disfosfato y/o trifosfato. El recipiente se agita a mano para desprender el material líquido de las paredes del recipiente y dispersar los agregados lipídicos, formando de este modo una suspensión de liposomas.

Los ejemplos siguientes se presentan a efectos meramente ilustrativos y no pretenden, ni se considerarán limitantes de la invención en modo alguno. Los técnicos en la materia apreciarán que se pueden realizar variaciones y modificaciones de rutina en los siguientes ejemplos, sin apartarse del alcance y espíritu de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil] piperazinil} etoxi) fenil]metil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto 1, Figura 1)

Alcohol 4-(2-bromoetoxi)bencílico (compuesto **101**)

Se añadió carbonato potásico (2,67 g, 19,32 mmol) a una solución de alcohol 4-hidroxibencílico (2,0 g, 16,11 mmol) en DMF (10 ml). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió 1,2-dibromoetano (3,03 g, 16,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 20 horas más y luego se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se evaporó proporcionando un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **101** (1,7 g, 45,7%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,64 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,30 (d, 2H).

Alcohol 4-{2-[4-((1R)(4-clorofenil)fenilmetil)piperazinil]etoxi}bencílico (compuesto **103**)

A una solución de **101** (205 mg, 0,89 mmol), [(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]-piperazina (**102**) (230 mg, 0,80 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se añadió trietilamina (122,0 mg, 1,21 mmol). La reacción se agitó a 50° C durante 20 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **103** (330 mg, 94,1%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,45 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,28 (m, 6H), 7,39 (m, 5H).

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}-etoxi)fenil]metilo} fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (compuesto **104**)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (174,1 mg, 0,86 mmol) a una solución agitada de **103** (330 mg, 0,76 mmol), fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (251,6 mg, 0,92 mmol) y trifenilfosfina (225,2 mg, 0,86 mmol) en THF (8 ml) a 0° C. Después de la adición, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **104** (410 mg, 78,4%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,47 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,20 (m, 5H), 7,26 (m, 6H), 7,40 (m, 10H).

362

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]metil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto 1)

Se colocó una solución de **104** (410 mg, 0,59 mmol) en metanol (15 ml) en un recipiente con tapa a rosca y se enfrió hasta -78° C con un baño de hielo seco-acetona. A este recipiente se añadió NH_3 (2-3 ml) líquido y se cerró herméticamente. Se retiró entonces el baño de hielo seco-acetona y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo en el baño de hielo seco-acetona y se liberó la presión. El recipiente se abrió y se evaporó el disolvente. El compuesto 1 se separó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 19:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) (215 mg, 73,2%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,42 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,22 (s ancho, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,36 (m, 5H).

Ejemplo 2

Preparación de N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil] piperazinil}etoxi)fenil]but-3-inil}-amino-*N-hidroxiamida (compuesto 12, Figura 2)*

4-(2-Bromoetoxi)-1-yodobenceno (compuesto **105**)

Se añadió carbonato potásico (12,6 g, 91,17 mmol) a una solución de 4-yodofenol (10,0g, 45,45 mmol) en DMF (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió 1,2-dibromoetano (17,07 g, 90,91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas y luego se extinguió con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se evaporó proporcionando un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano) proporcionando **105** (2,7 g, 18,2%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 3,63 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 6,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

4-[4-(2-Bromoetoxi)fenil]but-3-in-1-ol (compuesto **106**)

Se añadió trietilamina (45 ml) a una mezcla de **105** (2,7 g, 8,26 mmol), 3-butin-1-ol (696,3 mg, 9,94 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,15 g, 1,64 mmol) y

yoduro cuproso (317,1 mg, 1,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **106** (1,3 g, 58,6%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,70 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R) (4-Clorofenil)fenilmetil)piperazinil)etoxi] fenil} but-3-in-1-ol (compuesto **107**)

Se añadió trietilamina (871,2 mg, 8,63 mmol) a una solución de **106** (1,5 g, 5,58 mmol), [(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazina (**102**) (1,6 g, 5,59 mmol) en DMF (15 ml). La reacción se agitó a 50°C durante 20 horas, se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **107** (2,6 g, 98,1%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,42 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,35 (m, 6H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R) (4-Clorofenil) fenilmetil) piperazinil) etoxi) fenil] but-3-inil} fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (compuesto **108**)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (721,4 mg, 3,57 mmol) a una solución agitada de **107** (1,5 g, 3,16 mmol), fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (1,05 g, 3,85 mmol) y trifenilfosfina (937,1 mg, 3,57 mmol) en THF (35 ml) a 0° C. Después de la adición, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **108** (1,4 g, 60,6%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,44 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 4,10 (m, 4H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,18 (m, 5H), 7,30 (m, 8H), 7,37 (m, 8H).

360 364

N-{4-[4-(2-{4-[(1R) (4-clorofenil) fenilmetil] piperazinil} etoxi) fenil] but-3-inil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto **12**)

Se colocó una solución de 108 (1,4 g, 1,92 mmol) en metanol (50 ml) en un recipiente con tapa a rosca y se enfrió hasta -78° C con un baño de hielo seco-acetona. Se añadió a este recipiente NH_3 líquido (6 ml) y se cerró herméticamente. Se retiró entonces el baño de hielo seco-acetona y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo en el baño de hielo seco-acetona y se liberó la presión. El recipiente se abrió y se evaporó el disolvente. El Compuesto **12** se separó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 19:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) (580 mg, 56,9%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,45 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,22 (s, 1H), 5,25 (s ancho, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,36 (m, 6H).

Ejemplo 3

Preparación de N-{4-[4-(2-{4-[(1R) (4-clorofenil) fenilmetil] piperazinil} etoxi) fenil]butil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto 17, Figura 3)

4-[4-(2-Bromoetoxi)fenil]butan-1-ol (compuesto **109**)

Se trató por hidrogenación sobre paladio al 10% en carbón (130 mg) en un balón a presión durante 7 horas una solución de **106** (1,3 g, 4,83 mmol) en metanol (15 ml). El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó proporcionando **109** (1,31 g, 99,2%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 1,65 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 3,66 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,10 (d, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R) (4-Clorofenil) fenilmetil) piperazinil) etoxi] fenil} butan-1-ol (compuesto **110**)

Se añadió trietilamina (762,3 mg, 7,55 mmol) a una solución de **109** (1,3 g, 4,76 mmol) y [(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazina (**102**) (1,39 g, 4,86 mmol) en DMF (12 ml). La reacción se agitó a 50°C durante 16 horas, se añadió agua y se extrajo la reacción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó

sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta un aceite, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **110** (2,42 g, 104%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,65 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,62 (m, 6H), 2,81 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 8,02 (s ancho, 1H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R) (4-Clorofenil) fenilmetil) piperazinil) etoxi) fenil] butan-1-ol} fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (compuesto **111**)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (724,0 mg, 3,58 mmol) a una solución agitada de **110** (1,5 g, 3,14 mmol), fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (1,05 g, 3,85 mmol) y trifenilfosfina (938,0 mg, 3,58 mmol) en THF (35 ml) a 0°C. Después de la adición, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **111** (1,58 g, 68,7%).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R) (4-clorofenil) fenilmetil] piperazinil} etoxi) fenil] butil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto **17**)

Se colocó una solución de **111** (1,58 g, 2,16 mmol) en metanol (50 ml) en un recipiente de tapa a rosca y se enfrió hasta -78° C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió a este recipiente amoníaco líquido (6 ml) y se cerró herméticamente. Se retiró entonces el baño de hielo seco-acetona y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo en un baño de hielo seco-acetona y se liberó la presión. El recipiente se abrió y se evaporó el disolvente. El Compuesto **17** se separó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 19:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) se purificó adicionalmente por recristalización usando acetato de etilo-hexano como disolvente (550 mg, 47,4%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,60 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,35 (m, 5H).

362

366

Ejemplo 4

*Preparación de 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]benzoato de metilo (compuesto **36**, Figura 4), 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino) but-1-inil] benzamida (compuesto **35**, Figura 4) y ácido 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil] piperazin-il} etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]benzoico (compuesto **37**, Figura 5)*

4-yodofenol, acetato de metilo (compuesto **112**)

Se añadieron unas pocas gotas de ácido sulfúrico a una solución de ácido 5-yodosalicílico (5,0 g, 18,94 mmol) en metanol (100 ml). La reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. El disolvente de reacción (metanol) se evaporó hasta un pequeño volumen y se añadió agua, extrayéndose a continuación con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ al 10%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del epígrafe (3,5 g, 66,5%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 3,96 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H).

2-Hidroxi-5-(4-hidroxibut-1-inil)benzoato de metilo (compuesto **113**)

Se añadió trietilamina (40 ml) a una mezcla de **112** (2,0 g, 7,19 mmol), 3-butin-1-ol (655,2 mg, 9,35 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,0 g, 1,42 mmol) y yoduro cuproso (276,3 mg, 1,45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando 113 (1,6 g, 101,3%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,68 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H).

2-(2-Bromoetoxi)-5-(4-hidroxibut-1-inil)benzoato de metilo (compuesto **114**)

Se añadió carbonato potásico (1,51 g, 10,91 mmol) a una solución de **113** (1,6 g, 7,27 mmol) en DMF (8 ml) . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30

minutos y luego se añadió 1,2-dibromoetano (5,47 g, 29,09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas y luego se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se evaporó proporcionando un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **114** (710 mg, 29,8%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,70 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H).

2-(2-{4-[(1R)(4-Clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-(4-hidroxibut-1-inil)benzoato de metilo (compuesto **115**)

Se añadió trietilamina (139,0 mg, 1,38 mmol) a una solución de **114** (300,0 mg, 0,92 mmol), [(1R)(4-clorofenil) fenilmetil] piperazina (**102**) (262,4 mg, 0,92 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a 50°C durante 20 horas, se añadió agua y la reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) proporcionando **115** (510 mg, 102,4%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,44 (m, 4H), 2,68 (m, 6H), 2,90 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,38 (m, 5H), 7,49 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil] piperazinil}etoxi)-3-(metoxicarbonil)fenil] but-3-inil} fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (compuesto **116**)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (78,2 mg, 0,68 mmol) a una solución agitada de **115** (320,0 mg, 0,60 mmol), fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (198,4 mg, 0,73 mmol) y trifenilfosfina (55,7 mg, 0,21 mmol) en THF (2 ml) a 0° C. Después de la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 de hexano/acetato de etilo) dando **116** (350 mg, 73,9%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,42 (m, 4H), 2,65 (m, 6H), 2,90

(m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,15 (m, 4H), 4,21 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,25 (m, 8H), 7,40 (m, 12H), 7,82 (s, 1H).

2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonil-amino)but-1-inil]benzoato de metilo (compuesto **36**) y 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]benzamida (compuesto **35**)

Se colocó en un recipiente con tapón a rosca una solución de **116** (350 mg, 0,44 mmol) en metanol (20 ml) y se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió a este recipiente amoníaco líquido (3 ml) y se cerró herméticamente. Se retiró entonces el baño de hielo seco y acetona y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo en el baño de hielo seco-acetona y se liberó la presión. El recipiente se abrió y se evaporó el disolvente. El Compuesto **36** se separó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 9:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) en forma de sólido blanco. La mezcla del compuesto **35** y **36** se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 9:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) proporcionando compuesto **36** adicional (31 mg en total) y compuesto **35** (que contenía aproximadamente un 5% de compuesto **36**). El compuesto **35** se separó posteriormente del compuesto **36** por recristalización usando acetato de etilo-hexano como disolvente (35 mg).

Compuesto **36**: RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,45 (m, 4H), 2,70 (m, 6H), 2,90 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,34 (s ancho, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,37 (m, 5H), 7,43 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H).

Compuesto **35**: RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,40 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,20 (m, 3H), 5,42 (s ancho, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,75 (s ancho, 1H).

Ácido 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]benzoico (compuesto **37**)

365

369

Se colocó en un matraz de fondo redondo el compuesto **36** (30 mg, 0,05 mmol). A este matraz se añadió KOH 1M/CH_3OH (0,30 ml, 0,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió HCl 1M/éter (0,30 ml, 0,30 mmol) y la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 9:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) dando **37** como un sólido blanco (9 mg, 31,4%): RMN de ^1H (CD_3OD) δ 2,56 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,96 (m, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,34 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,44 (m, 6H).

Ejemplo 5

Preparación de Amino N-{4-[4-(2-{4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil}etoxi)fenil]but-3-inil}-N-hidroxiamida (compuesto 32, Figura 7)

4-(2-Bromoetoxi)-1-yodobenceno

Se añadió 1,2-dibromoetano (5 ml, 55 mmol) durante un período de una hora a una solución agitada de 4-yodofenol (25g, 110 mmol) y K_2CO_3 (31 g, 220 mmol) en DMF (250 ml). La solución se calentó a 50°C y se agitó durante toda la noche en Ar. Con el fin de finalizar la reacción, se añadieron más reactivos: 1,2-dibromoetano (20 ml, 220 mmol) y K_2CO_3 (6 g, 43 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante otras 12 horas en Ar. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (5,5 g, 17mmol).

4-[4-(2-Bromoetoxi)fenol]but-3-in-1-ol

Se añadió gota a gota Et_3N (3,5 ml, 25 mmol) a una mezcla de 4-(2-bromoetoxi)-1-yodobenceno (5,5 g, 17 mmol), 3-butin-1-ol (1,9 ml, 25 mmol), CuI

366 370

(952mg, 5 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,5 g, 5 mmol) en diclorometano (100ml). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en Ar. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió acetato de etilo para disolver la mezcla de reacción, que se filtró sobre Celite® para eliminar la mayor parte del Pd. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1). Se obtuvieron 4 g del compuesto del epígrafe como un sólido pardo claro.

4-[4-(2-{4-(8-cloro-5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden)piperidil}etoxi)but-3-in-1-ol

Se disolvieron en diclorometano 8-cloro-11-(4-piperidiliden)-5,6-dihidrobenzo[a]piridin[2,3-d][7]anuleno (2,5 g, 7,75 mmol) y 4-[4-(2-bromoetoxi)fenol]but-3-in-1-ol (2,5 g, 9,2 mmol). A esta solución se añadió Et_3N (2,6 ml, 18,5 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante toda la noche en Ar. Se evaporó el diclorometano a presión reducida. Los materiales de partida sin reaccionar se recuperaron después de purificar por cromatografía con MeOH al 10% en diclorometano. Los compuestos del epígrafe se obtuvieron como un sólido blanco (1,9 g, 3,76 mmol).

{N-{4-[4-(2-{4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))-piperidil}etoxi)fenil]but-3-inil}fenoxicarbonilaminooxi}formiato de fenilo

Se enfrió a 0ºC en un baño de hielo una solución de 4-[4-(2-{4-(8-cloro-5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden)piperidil}etoxi)but-3-in-1-ol (1,9 g, 3,76 mmol), trifenilfosfina (1,2 g, 4,7 mmol) y N,O-bis-(fenoxicarbonil)hidroxilamina (1,3 g, 4,7 mmol) en THF (20 ml). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (950 mg, 4,7 mmol), gota a gota a la solución agitada. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Una vez finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de

367
371

sílice usando MeOH al 10% en diclorometano. Se obtuvieron 4,5 g del compuesto del epígrafe (ligeramente impuro).

Amino-N-{4-[4-(2-{4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil}etoxi)fenil]but-3-inil}-N-hidroxiamida

Se disolvió en MeOH saturado con NH_3 (100 ml) {N-{4-[4-(2-{4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil}etoxi)fenil]but-3-inil}-fenoxicarbonilaminooxi}formiato de fenilo (4,5 g). El sistema se cerró herméticamente con un tapón de caucho y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó a vacío y el compuesto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó con MeOH al 10% saturado con NH_3 en diclorometano, proporcionando el compuesto del epígrafe, compuesto 32 (800 mg) [De manera alternativa, se puede ejecutar la reacción en un tubo a presión].

Ejemplo 6

Preparación de N-{4-[4-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil] piperazinil}propoxi)fenil]but-3-inil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto 52)

4-(2-Bromoetoxi)-1-yodobenceno

Se añadió durante un período de una hora 1,2-dibromopropano (7,8 ml, 90 mmol) a una solución agitada de 4-yodofenol (15 g, 70 mmol) y K_2CO_3 (12,4 g, 90 mmol) en DMF (30 ml) La solución se calentó a 50°C y se agitó durante toda la noche en Ar. Se añadió agua (500 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (10 g, 29mmol).

4-[4-(2-Bromopropoxi)fenil]but-3-in-1-ol

Se añadió, en varias porciones Et_3N (6,0 ml, 44 mmol) a una solución de 4-(2-

360 392

bromopropoxi)-1-yodobenceno (10 g, 29 mmol), 3-butin-1-ol (2,6 ml, 37 mmol), CuI (980 mg, 5,2 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,6 g, 5,2 mmol) en diclorometano (40ml). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en Ar. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió acetato de etilo para disolver el compuesto, la solución se filtró sobre Celite para eliminar la mayor parte del Pd. El producto bruto se purificó por, cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1). Se obtuvieron 2,6 g del compuesto del epígrafe como un sólido pardo claro.

4-{4-[3-(4-((1R) (4-Clorofenil) fenilmetil) piperazinil) propoxi] fenil} but-3-in-1-ol

Se disolvieron en diclorometano (10 ml) [(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazina (1,6 g, 5,6 mmol) y 4-[4-(2-bromopropoxi)fenil]but-3-in-1-ol (2,0 g, 7,04 mmol). Se añadió, gota a gota, Et_3N (1 ml, 7,04 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante toda la noche en Ar. El disolvente se evaporó y el compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Se obtuvieron 2,0 g del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

N-{4-[4-(3-(4-((1R) (4-Clorofenil)fenilmetil)piperazinil)propoxi)fenil]but-3-inil} fenoxicarbonilaminofenoxiformiato

Se enfrió a 0°C con un baño de hielo una solución de 4-{4-[3-(4-((1R) (4-clorofenil) fenilmetil) piperazinil) propoxi] fenil} but-3-in-1-ol (1,6 g, 5,6 mmol), trifenilfosfina (1,3 g, 5,1 mmol) y N,O-bis-(fenoxicarbonil)hidroxilamina (1,4 g, 5,1 mmol) en THF (20 ml). Se añadió azodicarboxilado de diisopropilo (1,0 g, 5,1 mmol), gota a gota a la solución agitada. A continuación, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Después de finalizar la reacción, se evaporó el disolvente a vacío. No se realizó purificación adicional del compuesto.

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}propoxi)fenil]but-3-inil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto **52**)

369 373

Se disolvió en MeOH N-{4-[4-(3-(4-((1R) (4-clorofenil) fenilmetil) piperazinil) propoxi) fenil] but-3-inil}fenoxicarbonilaminofenoxiformiato y se añadió a 20 ml de NH_3 condensado (hielo eco/acetona) en un tubo de presión. El tubo de presión se cerró herméticamente y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante toda la noche, se liberó la presión lentamente y se retiró la tapa abriendo el sistema al aire, a continuación se evaporó el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10% saturado con NH_3 en diclorometano proporcionó el compuesto del epígrafe, compuesto 52 (1,05 g)

Ejemplo 7

*Preparación de Amino-N-{4-[4-(4-{4-[bis(4 fluorofenil)metil]piperazinil}butoxi) fenil]but-3-inil}-N-hidroxiamida (compuesto **80**, Figura 6)*

1-(4-bromobutoxi)-4-yodobenceno (117). Se añadió 1,4-dibromobutano (100 ml, 0,84 mmol) durante un período de una hora a una solución agitada de 4-yodofenol (100g, 0,5 mol) y K_2CO_3 (70 g, 0,5 mol) en DMF (400 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche en Ar. Se añadió H_2O (1000 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2. Se lavó entonces la capa orgánica con 1000 ml de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró proporcionando un sólido blanco (100 g); RMN de ^1H (CD_3Cl): δ 2,15 – 1,87 (m, 6H), 3,50 – 3,20 (m, 4H), 3,94 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

4-[4-(4-bromobutoxi)fenol]but-3-in-1-ol (118). Se enfrió a 0°C (baño de hielo) una solución de **117** (100 g, 0,3 mol), 3-butin-1-ol (45 ml, 0,6 mol), CuI (800 mg, 4,2 mmol) y diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II) (2,9 g, 4,2 mmol) en diclorometano (400 ml). Se añadió, gota a gota, Et_3N (84 ml, 0,6 mol) manteniendo la temperatura baja. Seguidamente, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche en Ar. El diclorometano se eliminó a vacío. El semisólido obtenido se disolvió en un mínimo de CH_2Cl_2 y se hizo pasar por un tapón largo de gel de sílice eluyendo

3R 374

con EtOAc al 10% en hexano, seguido por EtOAc al 50% : hexano al 50%. Se obtuvieron 75 g de un sólido color castaño claro; RMN de ^1H (CD_3Cl) δ 2,10 – 1,80 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 3,25 (t, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

Compuesto 119: Se disolvieron en CH_2Cl_2 (500 ml) 4-bis(4-fluorofenil metil piperazina (58 g, 0,2 mol) y **118** (74 g, 0,25 mol). Se añadió a esta solución NEt_3 (43 ml, 0,31 mol). La mezcla se dejó agitar durante 48 horas a temperatura ambiente en Ar. Después de evaporar el disolvente a vacío, se obtuvo el semisólido en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se hizo pasar por un tapón largo de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50%: hexano al 50%, seguido por EtOAc para separar el compuesto deseado. La concentración de la solución proporcionó una espuma blanquecina (70 g) 90% de pureza; RMN de ^1H (CD_3Cl) δ 1,78 – 1,75 (m, 6H), 2,72 – 2,45 (m, 12H), 3,78 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,97 (t, 4H), 7,37 –7,25 (m, 6H).

Compuesto 80: Se enfrió a 0°C con un baño de hielo una solución de **119** (70 g, 0,14 mol), trifenilfosfina (45 g, 0,17 mol) y N,O-bis-(fenoxicarbonil)hidroxilamina (46 g, 0,17 mol) en THF (500 ml). Se añadió, gota a gota a la solución agitada azodicarboxilato de diisopropilo (34 ml, 0,17 mol). Se retiró el baño de hielo, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La finalización de la reacción se verificó por TLC. El disolvente se eliminó a vacío y el material bruto se disolvió en 700 ml de MeOH saturado con amoníaco. La mezcla se agitó durante toda la noche en un matraz de fondo redondo cerrado con un tapón de caucho. La reacción se trató mediante una extracción ácido/base, se concentró y se hizo pasar por un tapón largo de gel de sílice (45 g), eluyendo con MeOH al 10% en diclorometano. El producto se recristalizó con 500 ml de EtOAc a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente durante toda la noche, proporcionando 20 g del compuesto puro; RMN de ^1H (CD_3Cl) δ 1,78 – 1,75 (m, 6H), 2,57 – 2,45 (m, 10H), 2,72 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 5,34 (s ancho, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,97 (t, 4H), 7,37 –

7,25 (m, 6H).

La Tabla II siguiente proporciona los datos de RMN ilustrativos para los compuestos especialmente preferidos.

372 376

TABLA II

COMPUESTO Nº	RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm)
17	1,60 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,35 (m, 5H).
32	2,20-2,95 (m, 14H), 3,35 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,62 (s ancho, 2H), 6,72 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).
34	2,45 (d ancho, 8H); 2,75 (t, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,70 (t, 2H); 4,20 (s, 1H); 5,57 (s ancho, 2H); 6,15 (d, 1H); 6,39 (d, 1H); 6,95 (t, 4H); 7,33 (dd, 4H).
35	2,40 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,20 (m, 3H), 5,42 (s ancho, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,75 (s ancho, 1H).
46	1,40-1,55 (m, 1H); 1,85-1,96 (m, 1H); 2,05-2,20 (m, 2H); 2,30-2,70 (m, 12H); 3,62 (ddd, 2H); 4,18 (s, 1H); 4,27 (d ancho, 1H); 4,63 (t ancho, 1H); 5,58 (s ancho, 2H); 7,15-7,35 (m, 9H).
52	1,95 (m, 2H), 2,65-2,35 (m, 10H), 2,72 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,20 (s, 1H), 5,25 (s ancho, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,15-7,40 (m, 11H).
80	1,78 – 1,75 (m, 6H), 2,57 – 2,45 (m, 10H), 2,72 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 5,34 (s ancho, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,97 (t, 4H), 7,37 –7,25 (m, 6H).

373
377

Ejemplo 8

Protocolo de ensayo de unión de H1R a CHO-K1

Este ensayo se usa corrientemente para medir la capacidad de un compuesto para actuar como ligando de unión al receptor H1 de la histamina. Como este ensayo emplea receptores H1 humanos clonados, puede proporcionar una buena aproximación de lo que puede esperarse cuando se administra un compuesto a seres humanos.

Los detalles del procedimiento de ensayo son los siguientes. Se desarrollan hasta confluencia en placas de cultivo de tejidos células CHO-K1 que expresan el receptor H1 humano clonado. Las células se recogen usando tampón D-PBS (JRH Biosciences), se mantienen a 4°C, y se centrifugan para sedimentar las células (4°C, 500g, 10 min). El sedimento final de células se homogeneiza y se resuspende usando tampón Tris/sacarosa (Tris 20 mM, sacarosa 250 mM, pH 7,4 a 4°C). Se almacenan alícuotas de la preparación de membrana a -70 °C.

El día del ensayo, se descongela la preparación de membrana y se centrifuga (rotor TLA100.3, 4°C, 15 min, 23,000 rpm). El sedimento se resuspende en tampón Tris/sacarosa inicialmente y seguidamente se diluye adicionalmente según va siendo necesario usando tampón de ensayo A (Na/KPO_4 50 mM , $MgCl_2$ 2 mM , 0,5% (p/v) de BSA, pH 7,5).

Para el ensayo de unión, se incuban durante 3 horas a 37°C en una placa de polipropileno de 96 pocillos la preparación de membrana, el compuesto de ensayo y ^{3}H-pirilamina (2 nM final) en tampón A con 1% (v/v) de DMSO final. Se determina la unión no específica en presencia de pirilamina 10 µM. Para recoger la placa de 96 pocillos sobre una placa filtrante GF/B previamente tratada con PEI al 0,1% (v/v) se usa un recolector de 96 pocillos. La placa se recuenta en un contador Packard Topcounter después de añadir líquido de centelleo Microscint 20 (Packard). Se calcula entonces para estos recuentos la K_i de cada compuesto en el receptor H1 de la histamina. Los

374 378

resultados se muestran en la Tabla 1, *infra*.

Ejemplo 9

Inhibición de la producción de LTB_4 en sangre humana completa

Este ensayo examina la capacidad de un compuesto para inhibir la producción de leucotrieno B_4 en sangre humana, estimulada por ionóforo de calcio. Puesto que la producción de leucotrieno B_4 está inducida por la activación de la enzima 5-lipoxigenasa, este ensayo predice la capacidad de un compuesto para inhibir la enzima 5-lipoxigenasa humana.

El procedimiento para este ensayo es como sigue. Se extrae sangre de voluntarios humanos normales en tubos heparinizados. Se pipetea 1 ml de sangre heparinizada en un tubo de polipropileno de 1,5 ml. Se añaden a estas muestras diferentes concentraciones de compuesto de ensayo (5 µl) disueltos en DMSO o 5 µl de DMSO como control vehículo. Estas muestras se incuban en un baño de agua a 37°C durante 15 minutos. Se añaden entonces a cada muestra 5 µl del ionóforo de calcio A23187 (a una concentración final de 50 µM), que se agitan con vórtice y se colocan de nuevo en el baño de agua durante 30 minutos. Las muestras se centrifugan entonces a 2500 rpm durante 10 min. a 4°C. Se traspasan 50 µl del sobrenadante a tubos Eppendorf previamente enfriados que contenían 950 µl tampón de inmunoensayo enzimático (EIA). Se usa un estuche EIA disponible comercialmente (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA) para medir seguidamente la producción de LTB4 en las muestras. Se comparan entonces los niveles de LTB_4 producidos en la muestra de control con vehículo con los que se ha añadido el compuesto de ensayo. A partir esto, se calcula la inhibición porcentual de la producción de LTB_4 para cada concentración de compuesto y se determina la IC_{50} para la inhibición de la producción de LTB_4 para cada compuesto de ensayo. Los resultados se presentan en la Tabla 1, *infra*.

TABLA I

Comp. Nº	CHOH1 K_I (nM)	HWB IC_{50} (nM)
1	24	1515
3	260	1681
5	23	2041
46	133	313
8	220	5768
9	12	4222
11	130	3626
12	380	267
80	27	78
13	10	2444
16	94	2657
87	58	251
18	15	2101
22	8	1473
23	10	287
24	7	253
26	4	1714
27	150	650
30	36	412
17	15	254
32	7	263
34	550	142
35	135	85
36	420	94
37	4	6589
40	120	122
42	35	106
52	6	105
43	2	2742

3x6 380

Ejemplo 10

Actividad antihistaminérgica in vivo

Se obtienen cobayos Hartley machos de los Laboratorios Charles River con un peso corporal de 350 - 400 gramos. Se mide la inhibición de la actividad de la histamina por el procedimiento Konzett y Rössler (*Naonyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmakol.* **195**, 71-74 (1940). Los cobayos anestesiados se someten a ventilación artificial. Se registra la presión endotraqueal. Se induce una broncoconstricción por sucesivas inyecciones intravenosas de histamina. Los compuestos de ensayo se administran por vía oral en una suspensión de metilcelulosa al 1% en puntos fijados antes de la administración de histamina.

Los resultados (Tabla 2) muestran la inhibición porcentual de la broncoconstricción inducida por histamina por los compuestos seleccionados en varios puntos después de la dosificación oral. Se considera significativa una inhibición igual o superior al 50%.

Tabla 2

Compuesto nº	**Dosis de compuesto de ensayo**	**Tiempo (en horas)**	**Inhibición (%)**
1	5mg/kg	3 horas	56%
12	2 mg/kg	3 horas	62%
12	2 mg/kg	6 horas	66%
87	2 mg/kg	3 horas	66%
87	2 mg/kg	6 horas	73%
23	2 mg/kg	3 horas	80%
23	2 mg/kg	6 horas	92%
27	2 mg/kg	3 horas	86%
27	2 mg/kg	6 horas	91%
32	2 mg/kg	3 horas	65%
34	2 mg/kg	3 horas	81%

377
381

Compuesto nº	Dosis de compuesto de ensayo	Tiempo (en horas)	Inhibición (%)
34	2 mg/kg	6 horas	89%
17	2 mg/kg	3 horas	66%
17	2 mg/kg	6 horas	73%
35	2 mg/kg	3 horas	72%
35	2 mg/kg	6 horas	88%
52	2 mg/kg	3 horas	69%
80	2 mg/kg	3 horas	98%

De esta tabla puede apreciarse que los compuestos de la presente invención poseen una buena actividad con respecto a su capacidad para inhibir la broncoconstricción inducida por histamina. Además, varios compuestos administrados en una única dosis poseen una actividad antihistaminérgica de larga duración. Por ejemplo, **27**, en una dosis de 2 mg/kg, inhibe la broncoconstricción inducida por histamina en un 91% incluso 6 horas después de la dosificación.

Estos experimentos indican también que los compuestos ensayados tienen biodisponibilidad oral.

Ejemplo 11

Actividad inhibidora de la 5-Lipoxigenasa in vivo

Se obtienen cobayos Hartley machos de los Laboratorios Charles River con un peso corporal de 350 - 400 gramos. Los compuestos se preparan a un volumen de [1-2 mg/ml] en metilcelulosa al 1% para la dosificación oral. Los animales se separan en grupos de cinco (5). Cada ensayo incluye un grupo de control dosificado con vehículo. Cada grupo de animales se dosifica con vehículo o compuestos mediante sonda nasogástrica. Se deja que los animales descansen durante una, tres o seis horas después de la dosificación. Los animales de control se dejan descansar durante tres horas. En los tiempos apropiados, se anestesian los animales con Uretano a 1,5 g/kg, ip. Se extrae sangre en una jeringa heparinizada por punción

cardíaca.

La sangre (0,5 ml) se divide en alícuotas en tubos Eppendorf de 1,5 ml marcados por separado. Cada muestra se carga con 5 µl de ácido araquidónico [15 mM] y se coloca en un baño de agua a 37°C durante cinco minutos. Después de los cinco minutos, se estimula la sangre con 5 µl de A23187 (ionóforo de calcio) [5 mM] y se mantiene el baño de agua durante otros 30 minutos. Después de los treinta minutos, se retiran las muestras de sangre del baño de agua y se centrifugan a 14,000 rpm durante 2 minutos. El plasma es diluido a un tampón EIA y se lleva a cabo un ensayo EIA según las instrucciones del fabricante (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA).

Los resultados (Tabla 3) muestran la inhibición porcentual de la 5-lipoxigenasa para los compuestos seleccionados en varios tiempos después de la dosificación oral. Se considera significativa una inhibición superior al 50%.

Tabla 3

Compuesto nº	**Dosis**	**Tiempo (horas)**	**Inhibición (%)**
1	2 mg/kg	1 hora	62%
12	2 mg/kg	6 horas	80%
87	2mg/kg	1 hora	70%
87	2mg/kg	6 horas	94%
23	2 mg/kg	1 hora	80%
27	2 mg/kg	1 hora	88%
32	2 mg/kg	1 hora	88%
17	2 mg/kg	3 horas	70%
17	2 mg/kg	6 horas	94%
35	2mg/kg	1 hora	87%
35	2mg/kg	3 horas	97%
52	2 mg/kg	3 horas	61%
80	2 mg/kg	3 horas	73%
80	2 mg/kg	6 horas	88%

34	2 mg/kg	3 horas	38%

De la tabla se puede observar que los compuestos de la presente invención poseen una buena actividad en lo referente a su capacidad para inhibir la enzima 5-lipoxigenasa. Además, varios de los compuestos administrados en una única dosis poseen actividad inhibidora de la 5-lipoxigenasa de larga duración. Por ejemplo, **87** en una dosis de 2 mg/kg, inhibe la actividad de la 5-lipoxigenasa en un 94% incluso después de 6 horas de la administración oral.

Estos experimentos indican también que los compuestos ensayados tienen biodisponibilidad oral.

Ejemplo 12

Inhibición de la 15-lipoxigenasa

Este ensayo examina la capacidad de un compuesto para inhibi la producción de ácido 15-hidroxi-5,8,11,13-eicosatetraenoico (15-HETE) mediante la acción de la 15-lipoxigenasa sobe el ácido araquidónico. Se purificó 15-lipoxigenasa de leucocitos polimorfonucleares del peritoneo de ratón. La enzima es responsable para la conversión de ácido araquidónico (mediante la oxigenación en el carbono 15 del ácido araquidónico) a ácido 15-hidroperoxi-5,8,11,13-eicosatetraenoico (15-HPETE), que se reduce seguidamente a ácido 15-hidroxi-5,8,11,13-eicosatetraenoico (15-HETE).

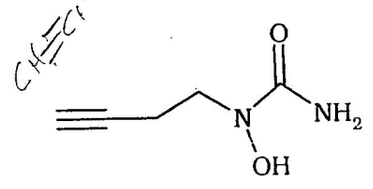
El procedimiento para el ensayo es el siguiente. Se incuba ácido araquidónico conjuntamente con 15-HETE durante 5 minutos a 37°C en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuesto de ensayo (10^{-8} a 10^{-5} M). La producción de 15-HETE en cada muestra se mide entonces por radioinmunoensayo. Los niveles de 15-HETE producidos en la muestra de control con vehículo se comparan entonces con respecto a los que se ha añadido compuesto de ensayo. De esto, se calcula una inhibición porcentual de la producción de 15-HETE por cada una de las concentraciones de compuesto de ensayo y se determina la IC_{50} para la inhibición de la producción de 15-HETE para cada uno de los compuestos de ensayo. Las IC_{50} (nM) son 1300, 170, 46, 61 y 110 para los compuestos 1, 32, 35, 52 y 80, respectivamente.

380

384

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



331 385

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de piperazinas 1,4-sustituidas, piperidinas 1,4-sustituidas y 4-alquilidenilpiperidinas I -sustituidas. Los compuestos de la invención son moléculas suplentes inhibidoras duales teniendo ambos propiedades de inhibición de los leucotrienos, asi como propiedades antihistamínicas. Los compuestos de la invención son útiles para tratar trastomos en los que es posible que se presente un componente histamínico y/o un leucotrieno. Estos trastornos incluyen preferiblemente asma, rinitis alérgica estacional y permanente, sinusitis, conjuntivitis, alergia a alimentos, intoxicación escombroide, psoriasis, urticaria, prurito, eccema, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad trombótica y otitis media. También se proporcionan procedimientos de tratamiento del asma y la rinitis, administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad de los compuestos, eficaz para aliviar el asma y la rinitis.

Fig. 1

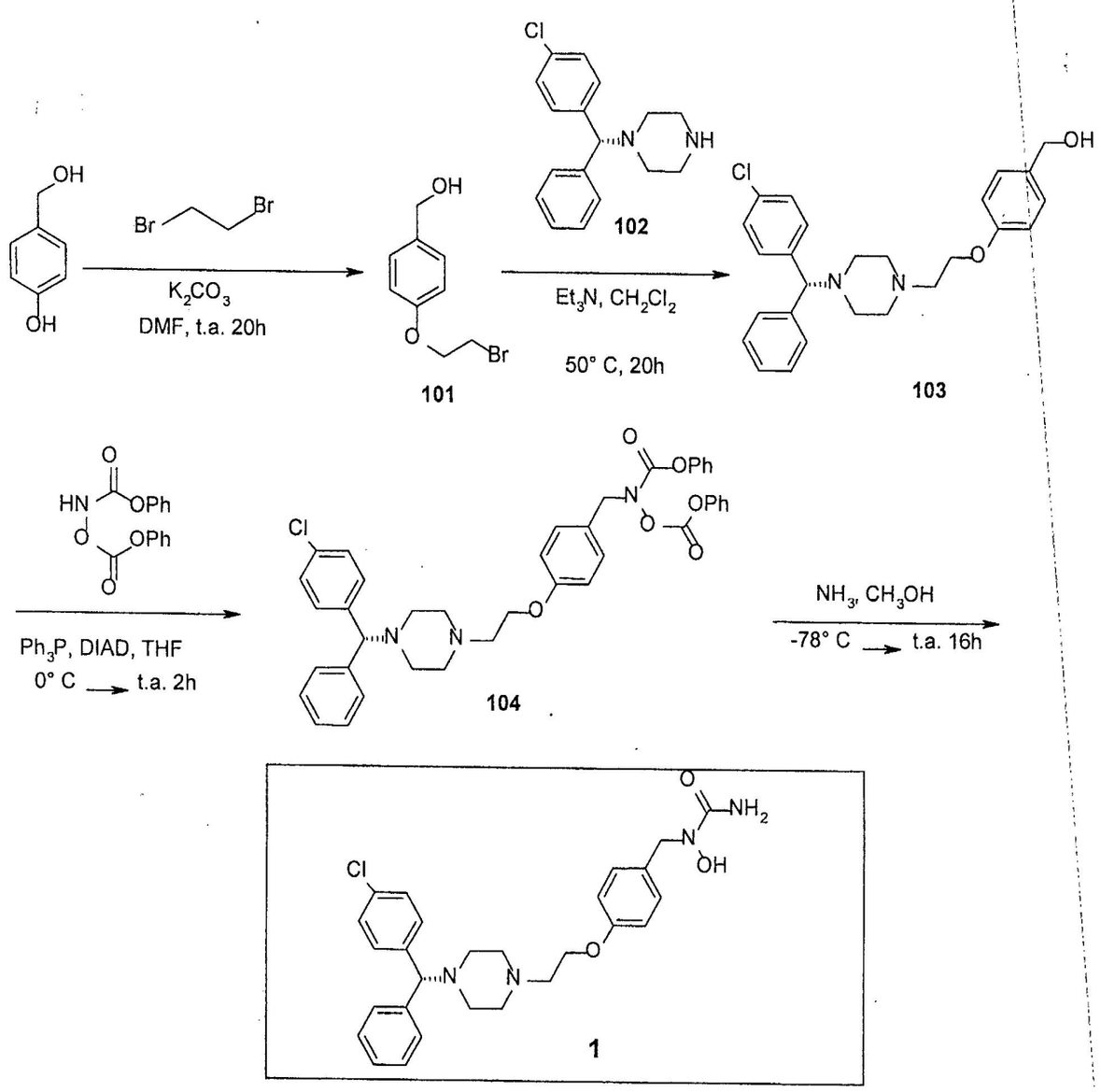

OH
Br
Br
K_2CO_3
DMF, t.a. 20h
101
Cl
NH
102
Et_3N, CH_2Cl_2
50° C, 20h
103
HN
OPh
OPh
Ph_3P, DIAD, THF
0° C → t.a. 2h
104
NH_3, CH_3OH
-78° C → t.a. 16h
NH_2
1

Fig. 2

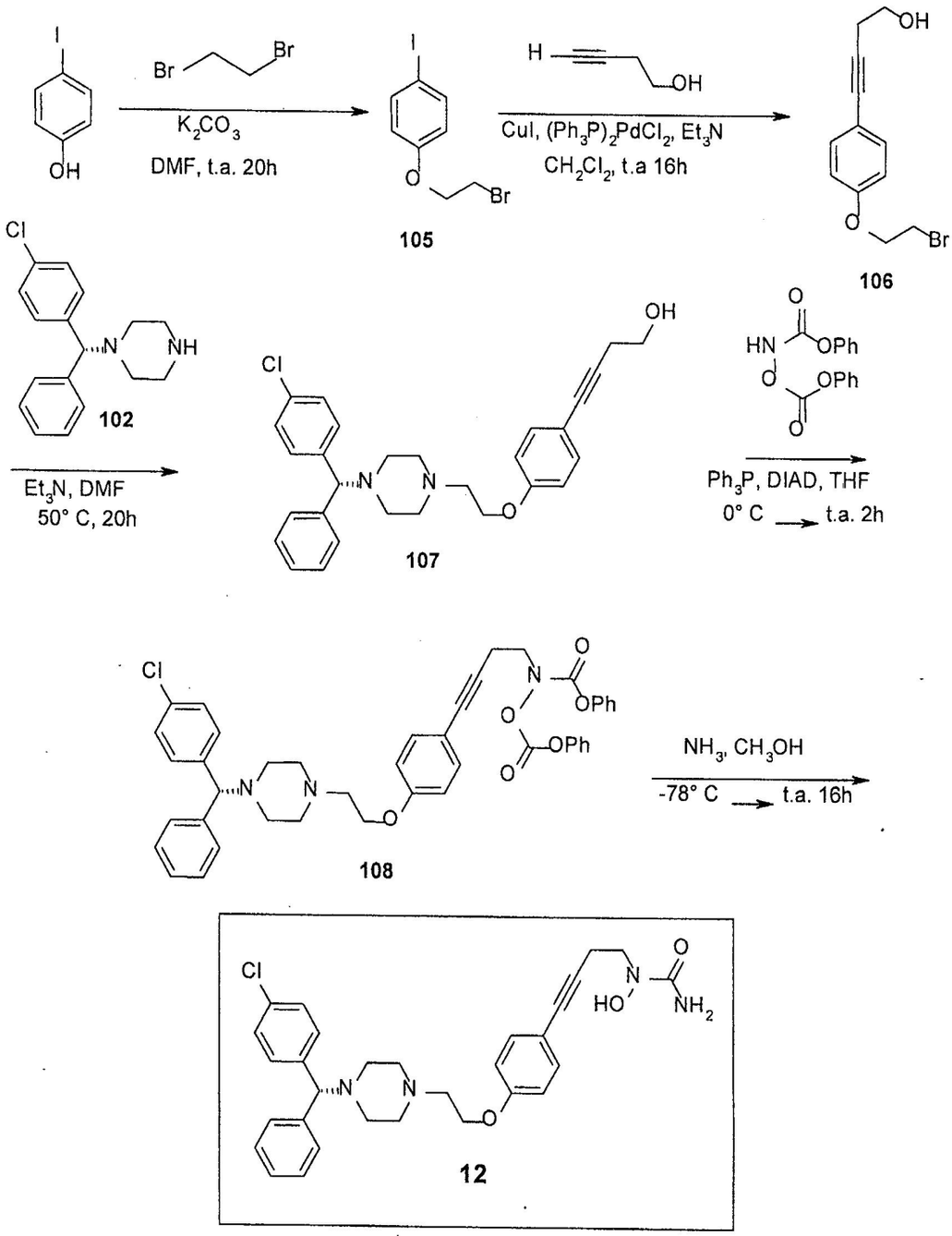

I
OH
Br
Br
K_2CO_3
DMF, t.a. 20h
105
H
OH
CuI, $(Ph_3P)_2PdCl_2$, Et_3N
CH_2Cl_2, t.a 16h
106
Cl
NH
102
Et_3N, DMF
50° C, 20h
107
HN
OPh
Ph_3P, DIAD, THF
0° C → t.a. 2h
108
NH_3, CH_3OH
-78° C → t.a. 16h
12
NH_2

Fig. 3

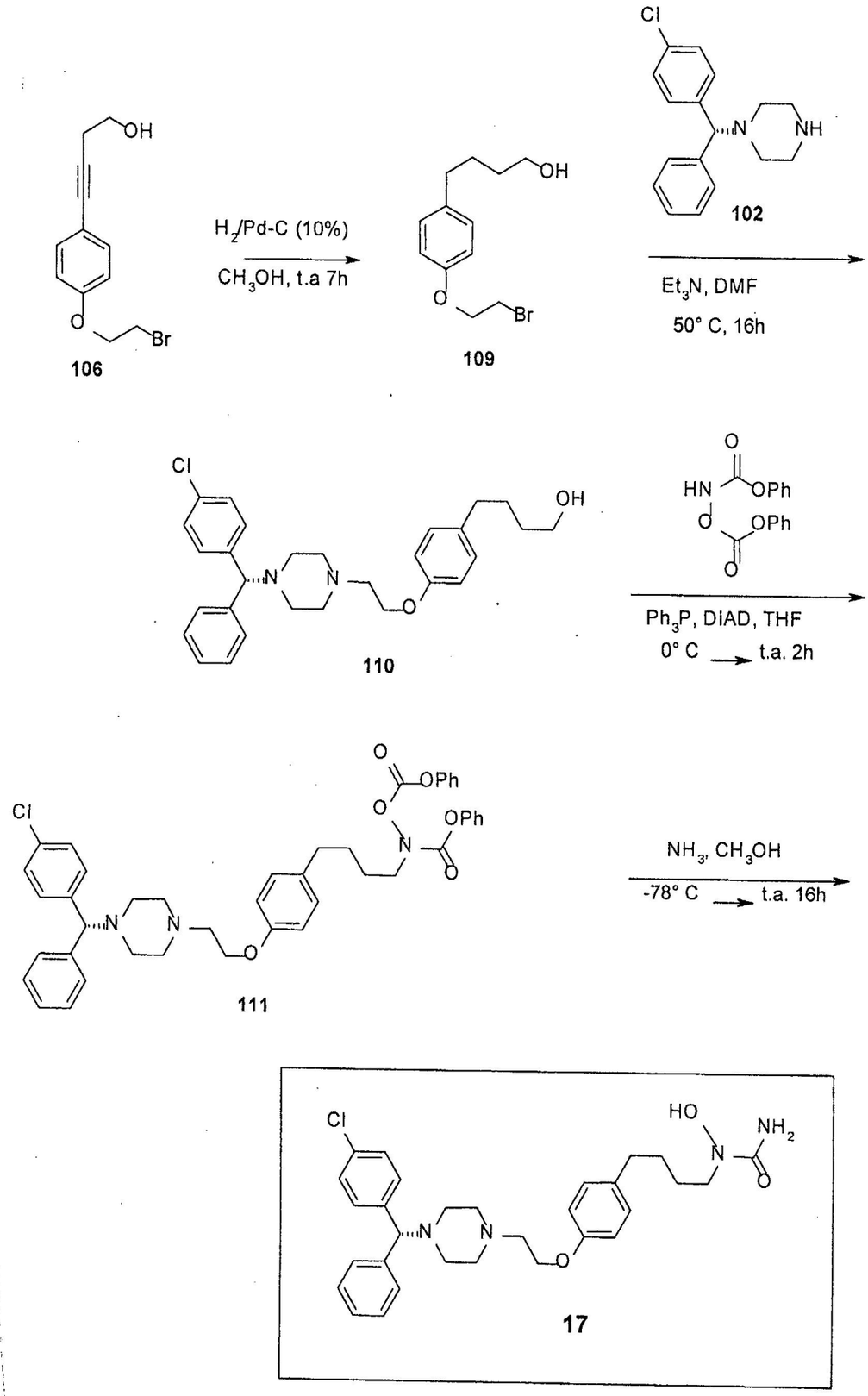

OH
Br
O
106
H2/Pd-C (10%)
CH3OH, t.a 7h
OH
Br
O
109
Cl
N
NH
102
Et3N, DMF
50° C, 16h
Cl
N
N
O
OH
110
O
HN
OPh
O
OPh
O
Ph3P, DIAD, THF
0° C → t.a. 2h
O
OPh
O
N
OPh
O
Cl
N
N
O
111
NH3, CH3OH
-78° C → t.a. 16h
Cl
HO
N
NH2
O
N
N
O
17

Fig. 4

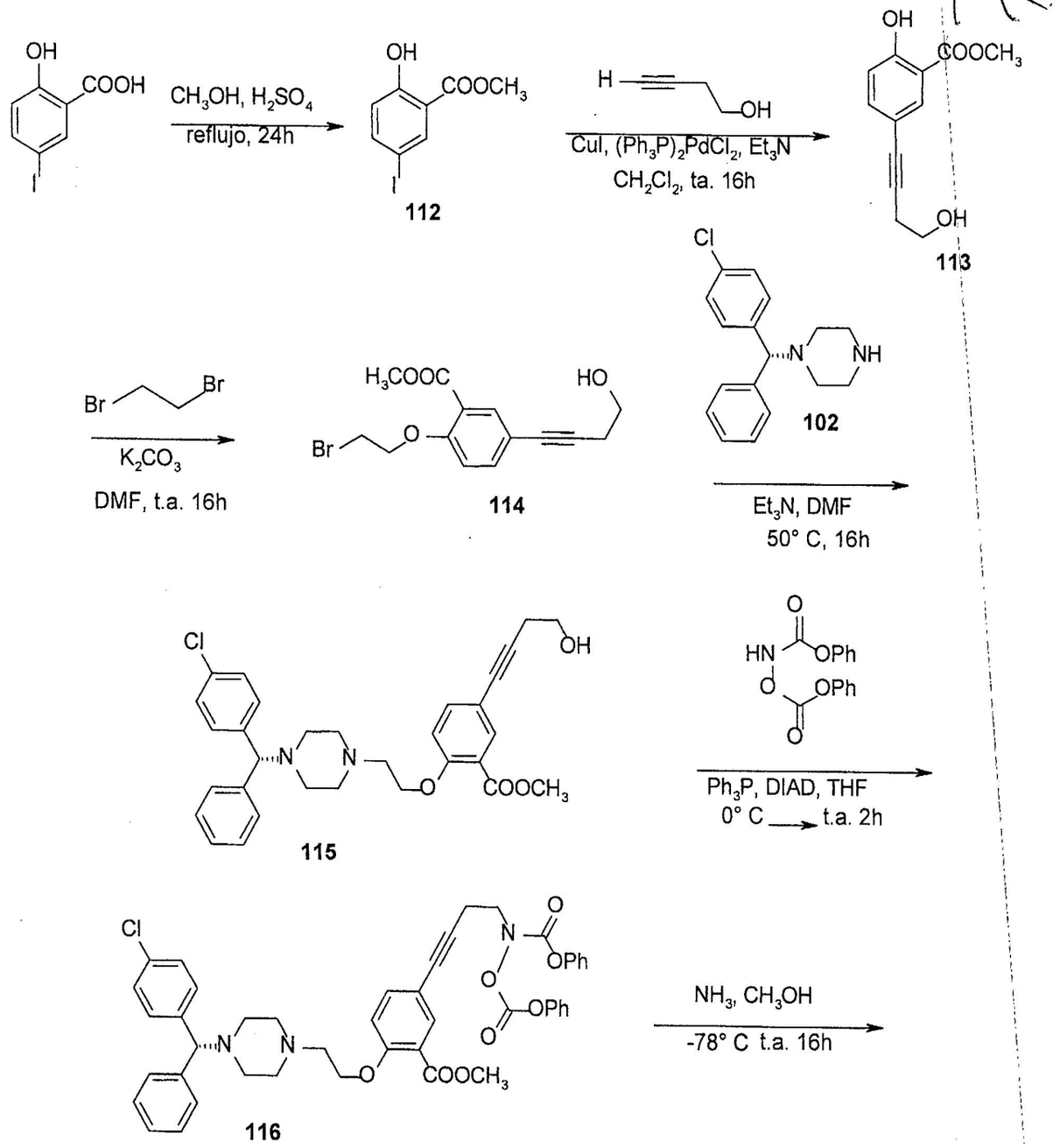
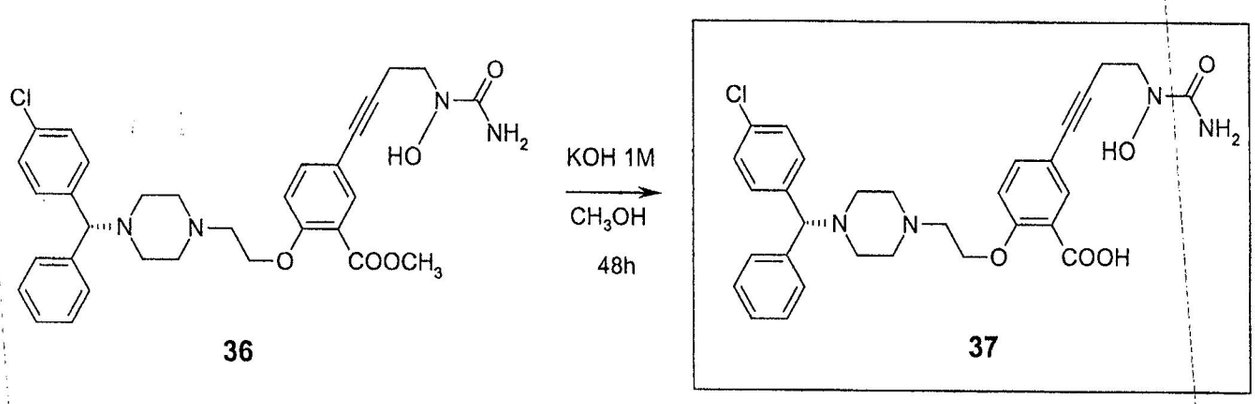

OH
COOH
I
CH3OH, H2SO4
reflujo, 24h
OH
COOCH3
I
112
H
OH
CuI, (Ph3P)2PdCl2, Et3N
CH2Cl2, ta. 16h
OH
COOCH3
OH
113
Br
Br
K2CO3
DMF, t.a. 16h
H3COOC
HO
Br
O
114
Cl
N
NH
102
Et3N, DMF
50° C, 16h
Cl
OH
N
N
O
COOCH3
115
O
HN
OPh
O
OPh
O
Ph3P, DIAD, THF
0° C → t.a. 2h
Cl
N
O
OPh
O
OPh
O
N
N
O
COOCH3
116
NH3, CH3OH
-78° C t.a. 16h
Cl
N
O
HO
NH2
N
N
O
COOCH3
36
+
Cl
N
O
HO
NH2
N
N
O
CONH2
35

Fig. 5



36

37

Fig. 6

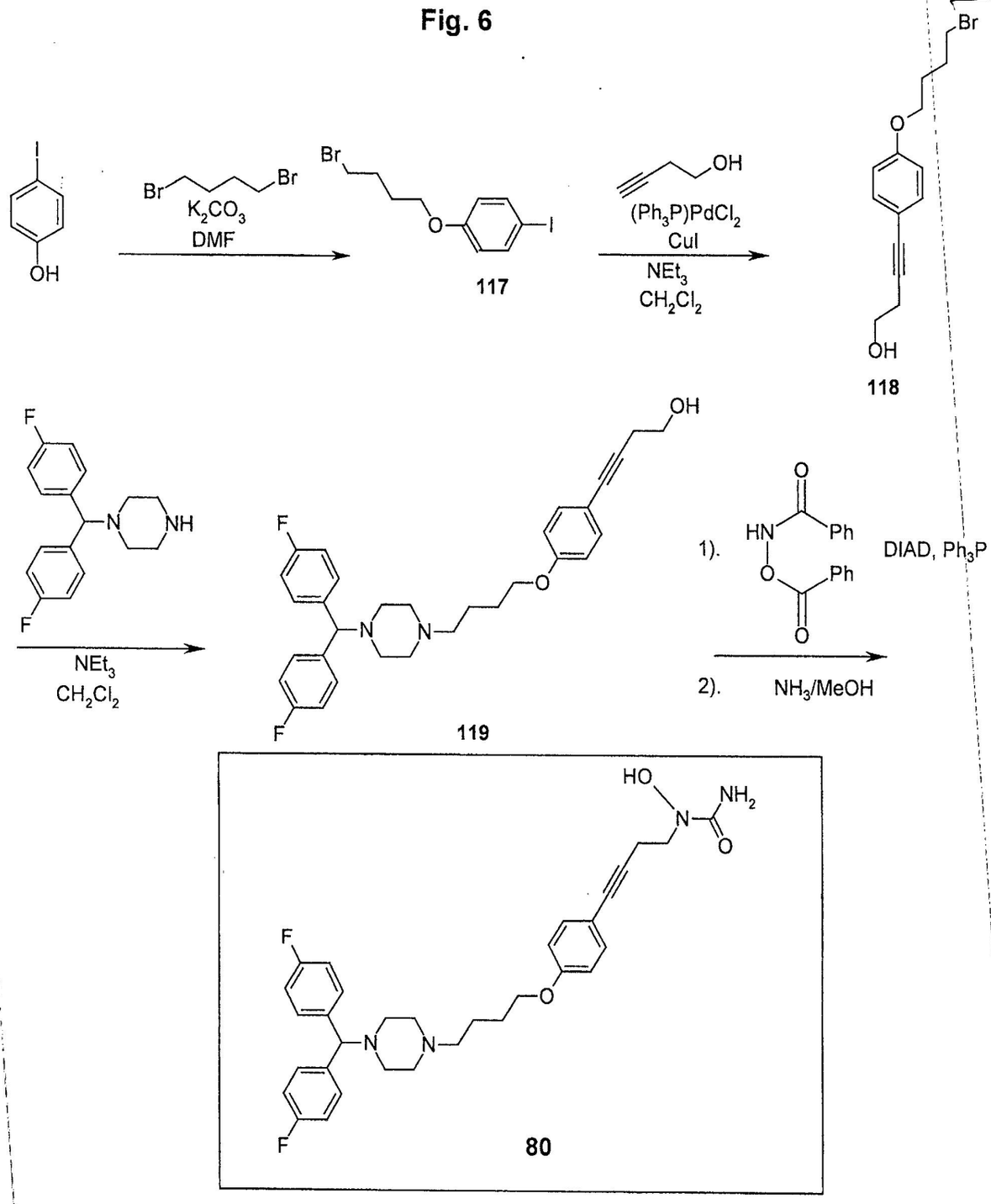
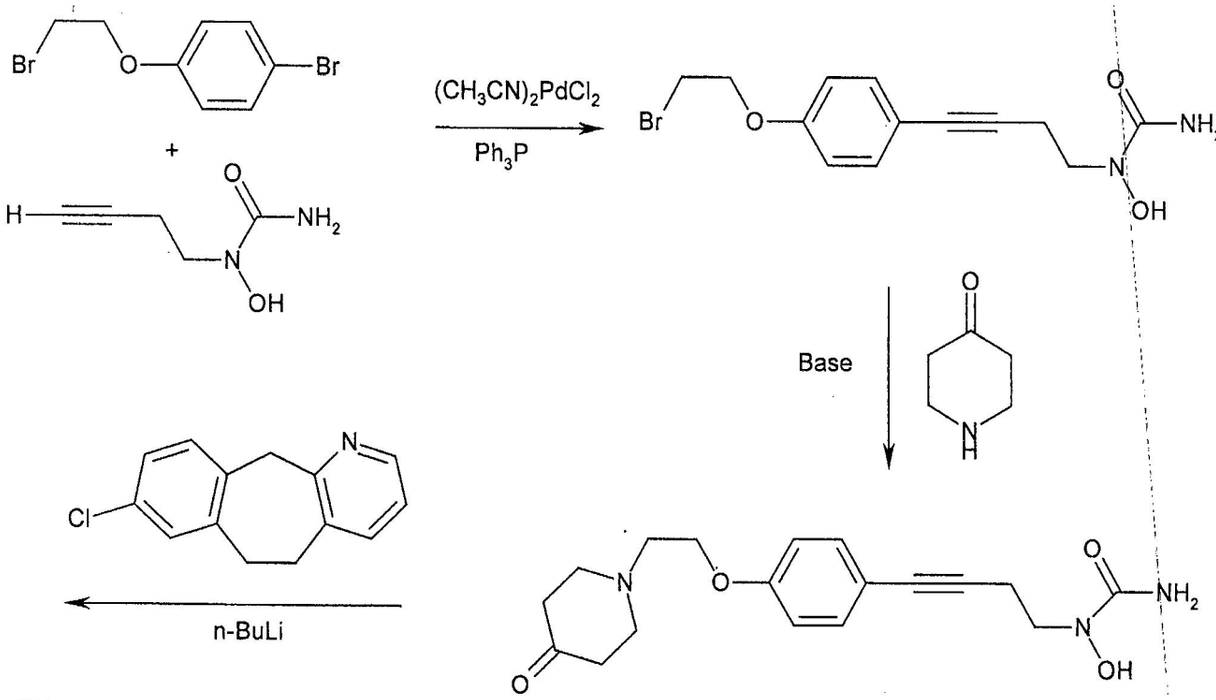
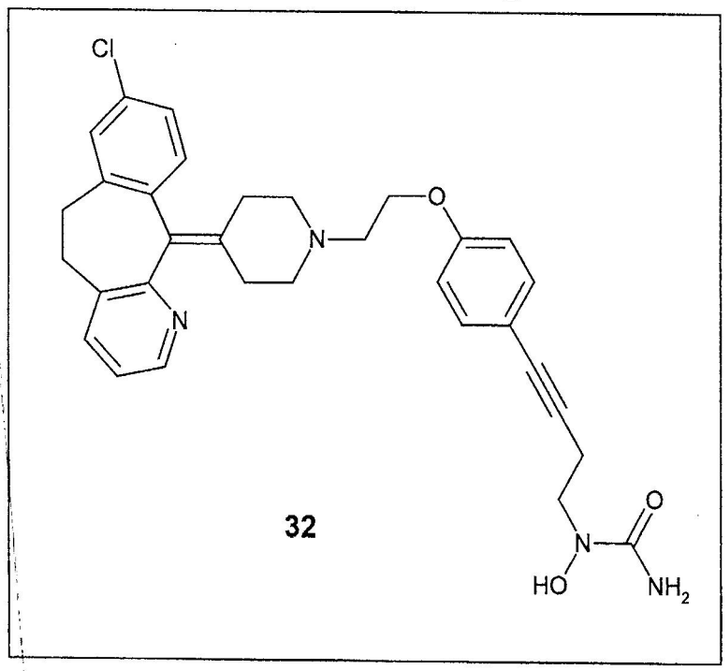

I
OH
Br
Br
K_2CO_3
DMF
Br
O
I
117
OH
$(Ph_3P)PdCl_2$
CuI
NEt_3
CH_2Cl_2
Br
O
OH
118
F
N
NH
F
NEt_3
CH_2Cl_2
OH
F
N
N
O
F
119
1).
HN
O
Ph
Ph
O
O
DIAD, Ph_3P
2).
NH_3/MeOH
HO
N
NH_2
O
F
N
N
O
F
80

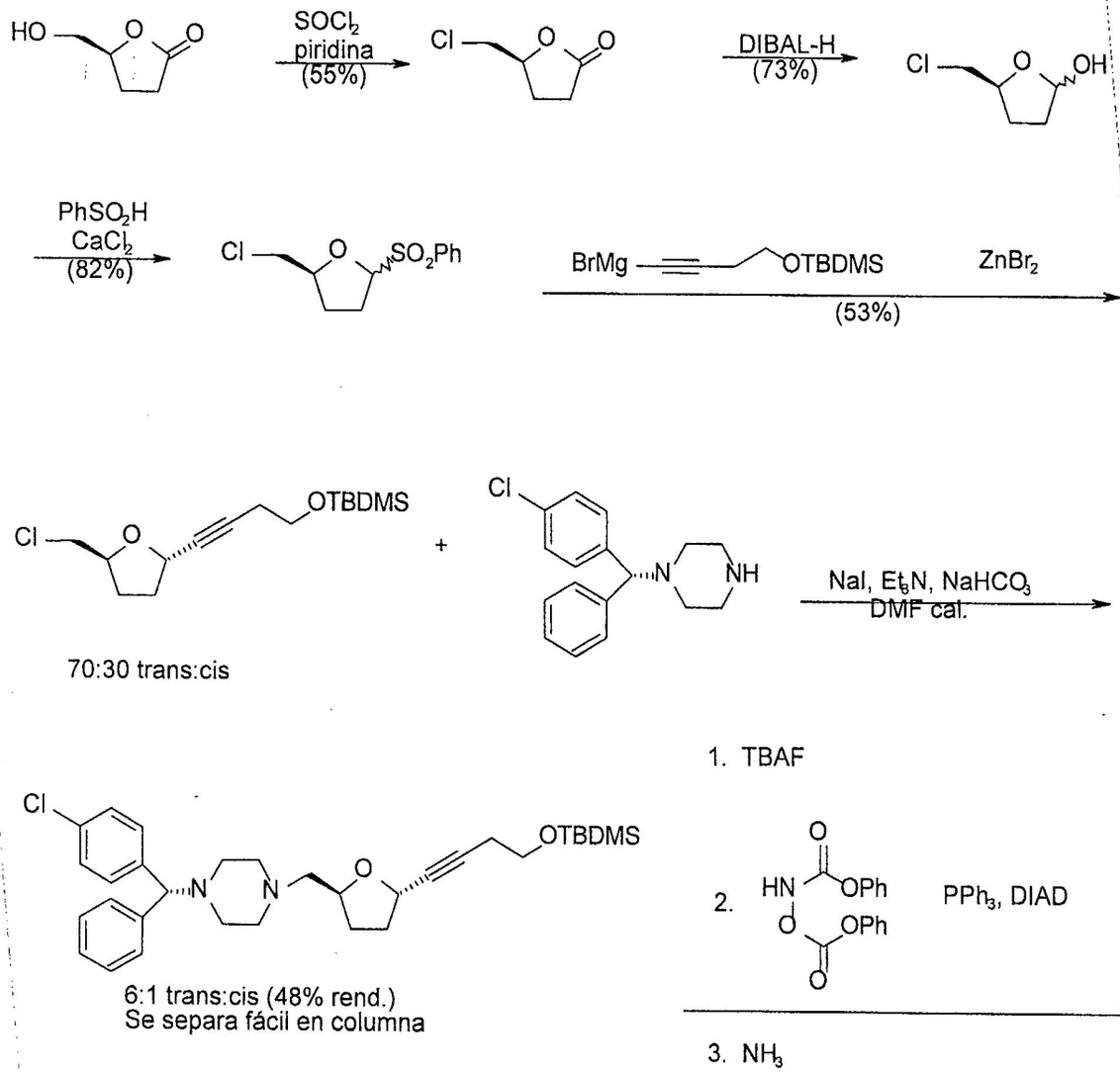
Fig. 7

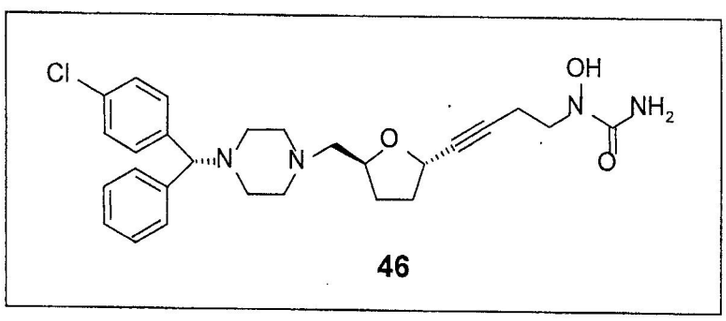

Br
O
Br
+
H
O
NH2
N
OH
(CH3CN)2PdCl2
Ph3P
Br
O
O
NH2
N
OH
Base
O
N
H
Cl
N
n-BuLi
N
O
O
NH2
N
OH
O


Cl
N
O
N
N
O
HO
NH2

32

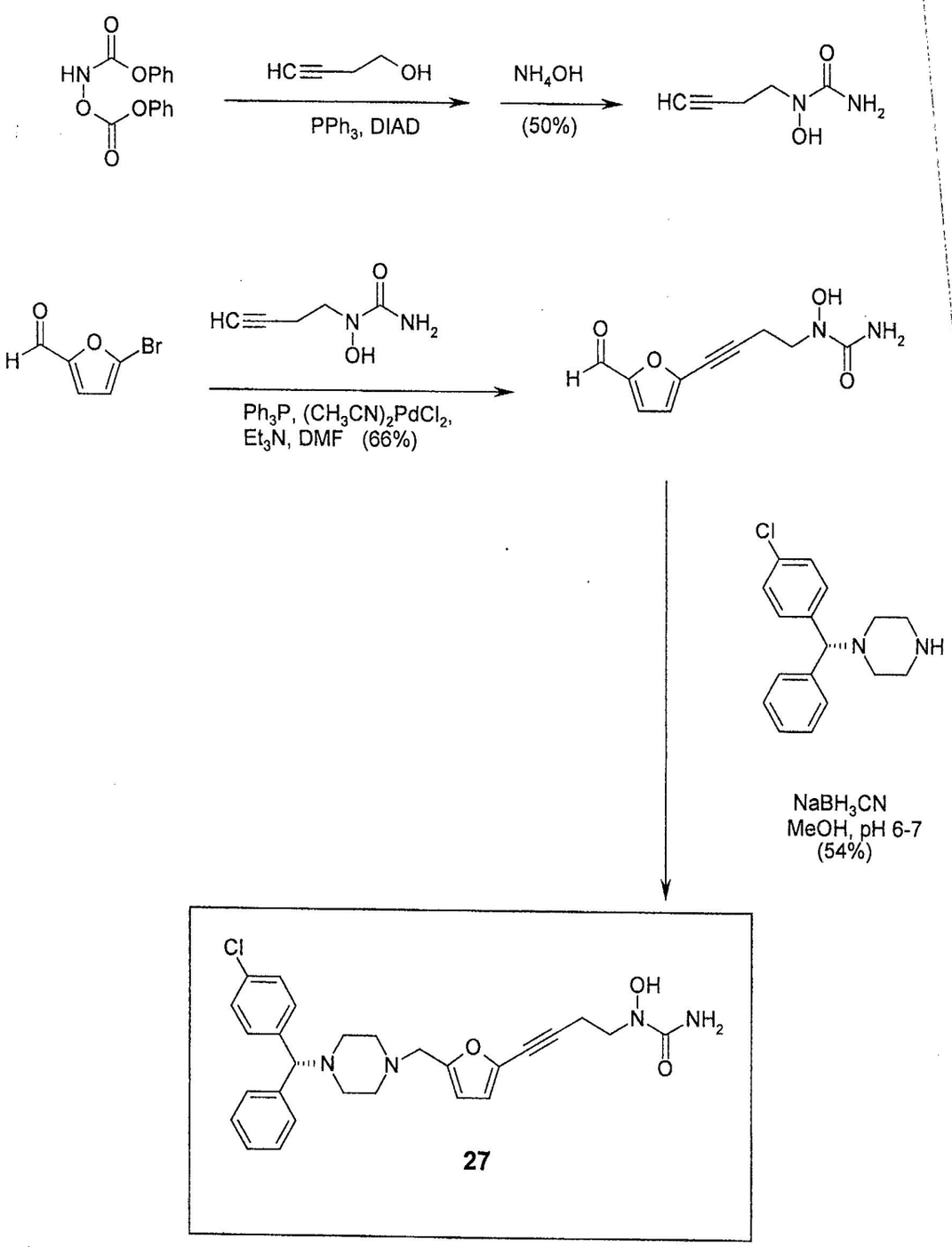
Fig. 8


HO
O
O
SOCl2
piridina
(55%)
Cl
O
O
DIBAL-H
(73%)
Cl
O
OH
PhSO2H
CaCl2
(82%)
Cl
O
SO2Ph
BrMg
OTBDMS
ZnBr2
(53%)
Cl
O
OTBDMS
70:30 trans:cis
+
Cl
N
NH
NaI, Et3N, NaHCO3
DMF cal.
1. TBAF
Cl
N
N
O
OTBDMS
6:1 trans:cis (48% rend.)
Se separa fácil en columna
2.
HN
O
OPh
OPh
O
PPh3, DIAD
3. NH3


Cl
N
N
O
OH
N
NH2
O

46

Fig. 9


PPh3, DIAD
NH4OH
(50%)
Ph3P, (CH3CN)2PdCl2,
Et3N, DMF (66%)
NaBH3CN
MeOH, pH 6-7
(54%)
27

94 VA-
395
391

CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 268

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de PATRICK O. HATCHETT.

quien el día 7 DE FEBRERO DEL 2000.

desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO.

la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con APLICACION PARA PATENTE Y PROVISION.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Dado en Washington, D.C. a los OCHO (8) días del mes de FEBRERO. del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 7 =
Pagado Derecho Consular 15 =
Total 22 =

JAQUELINE ESPITIA ARIAS
Vicecónsul

(El Consulado no asume ninguna responsabilidad por el contenido de los documentos anexos)

396

T 392

82/32

0028697-1

United States of America

DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Patent and Trademark Office, Department of Commerce, United States of America, and that such Seal is entitled to full faith and credit.*

CONO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

In testimony whereof, I, Madeleine K. Albright, Secretary of State , have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this seventh day of February, 2000.

Madeleine K. Albright
Secretary of State

By _____
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68–69; 22 USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC 301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC 1443(f); RULE 44 Federal Rules of Civil Procedure.

*For the contents of the annexed document,the Department assumes no responsibility.

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

397

393

PA 203333

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 04, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: *60/126,521*
FILING DATE: *March 26, 1999*

OCHO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE EXHIBIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

398

A/PROV

394

Please type a plus sign (+) inside this box → [+]

Docket Number:	98,710

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Ralph	Scannell	Hopkinton, Massachusetts

☒ *Additional inventors are being named on page 2 attached hereto*

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATMENT OF ASTHMA, ALLERGY AND INFLAMMATORY DISORDERS

Jc511 U.S. PTO 60/126621 03/26/99

CORRESPONDENCE ADDRESS

Direct all correspondence to:

☐ Customer Number → *Place Customer Number Bar Code Label here*

OR

☒ Firm or Individual Name	Michael S. Greenfield				
Address	McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff				
Address	300 South Wacker Drive				
City	Chicago	State	Illinois	ZIP	60606
Country	USA	Telephone	312-913-0001	Fax	312-913-0002

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification — *Number of Pages* 48

☒ Drawing(s) — *Number of Sheets* 10

☒ Other (specify) — Title Page (2 sheets)

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT *(check one)*

☒ A check or money order is enclosed to cover the filing fees — FILING FEE AMOUNT $150.00

☐ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S Government agency and the Government contract number are:

DOMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. SANTA FE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA 23 MAR 2000 OSCAR ALARCON NUÑEZ NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Respectfully submitted,

SIGNATURE Michael S. Greenfield DATE March 26, 1999

TYPED or PRINTED NAME Michael S. Greenfield REGISTRATION NO. *(if appropriate)* 32,142

TELEPHONE 312-913-0001

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

P19LARGE/REV04

399

395

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (city and either State or Foreign Country)
Pierre	Chatelain	Woluwe Saint Pierre, Belgium
Anna	Toy-Palmer	Arlington, Massachusetts
Edmond	Differding	Louvain-La-Neuve, Belgium
James	Ellis	Boxford, Massachusetts
Marie-Agnes	Lassoie	Braine-le-Chateau, Belgium
Michelle	Young	Belmont, Massachusetts
Xiong	Cai	Belmont, Massachusetts
Sajjat	Hussoin	Lexington, Massachusetts
Gurmit	Grewal	Natick, Massachusetts
Timothy	Lewis	Framingham, Massachusetts

Certificate of Mailing by Express Mail

I certify that this provisional patent application cover sheet, provisional patent application and fee is being deposited on 3/26/99 with the U.S. Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

Signature of Person Mailing Correspondence

Erik VARELA

Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

P19LARGE/REV04

400
396

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
(Attorney Docket No. 98,710)

Title: **Compounds And Methods For Treatment Of Asthma, Allergy And Inflammatory Disorders**

Inventors: Ralph Scannell
6 Cider Mill Rd.
Hopkinton, MA 01748
A citizen of the United States of America

Pierre Chatelain
111, rue du Haras
B-1150 Woluwé Saint Pierre
Belgium
A citizen of Belgium

Anna Toy-Palmer
20 Tanager Street
Arlington, MA 02476
A citizen of the United States of America

Edmond Differding
55, route de Blocry
B-1348 Louvain-La-Neuve
Belgium
A citizen of Luxembourg

James Ellis
287 Main Street
Boxford, MA 01921
A citizen of the United Kingdom

Marie-Agnes Lassoie
4, Chemin du Bois de Clabecq
B-1440 Braine-le-Château
Belgium
A citizen of Belgium

Michelle Young
827 Belmont Street
Belmont, MA 02478
A citizen of the United States of America

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Xiong Cai
31 Oxford Ave.
Belmont, MA 02478
A citizen of the People's Republic of China

Sajjat Hussoin
61 Laconia St.
Lexington, MA 02420
A citizen of the United States of America

Gurmit Grewal
2 Course Brook Lane
Natick, MA 01760
A citizen of India

Timothy Lewis
14 Temple St. Apt 4E
Framingham MA 01702
A citizen of the United States of America

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

402
398

COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATMENT OF ASTHMA, ALLERGY AND INFLAMMATORY DISORDERS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field Of The Invention

The invention relates to the field of 1,4 substituted piperazines, 1,4 substituted piperidines, and 1-substituted, 4-alkylidenyl piperidines.

Summary of the Related Art

Leukotrienes are potent local mediators, playing a major role in inflammatory and allergic responses including arthritis, asthma, psoriasis, and thrombotic disease. Leukotrienes are straight chain eicosanoids produced by the oxidation of arachidonic acid by lipoxygenases. Arachidonic acid is oxidized by 5-lipoxygenase and ultimately converted to leukotrienes A4, B4, C4 or D4. A mixture of one or more of such leukotrienes are known to be potent bronchoconstrictors. Thus, leukotrienes have been shown to play an important role in the pathology of asthma. Rigorous proof for the role of leukotrienes in asthma has been provided by several pivotal clinical trials in which orally administered single-acting 5-lipoxygenase (5-LO) inhibitors (or LTD4 receptor antagonists) produce clear therapeutic benefit in asthma patients. These benefits include reduction in the use of classic asthma therapies such as beta agonists and corticosteroids.

It is well known in the art that certain hydroxyurea- and hydroxyamide- substituted aromatic compounds can function as 5-LO inhibitors. For example, WO 92/09563 and WO 92/09566 disclose a wide variety of N-hydroxyurea and hydroxamic acid compounds as inhibitors of the lipoxygenase enzyme.

Histamine has been established to play a role in inflammation in general. Antihistamines are well established most notably for allergy control. Furthermore, histamine is believed to play a role in asthma. For example, histamine and cysteinyl leukotrienes (cLT's) are both known to be key mediators in airway tone. Clinical studies have shown that a combination therapy of a cLT

COPIA FOTOSTATICA QUE TUVE A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
23 MAR 2000
OSCAR ALFONSO NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

receptor antagonist and an antihistamine administered to twelve asthma patients, reduced early asthmatic responses (EAR) and late asthmatic responses (LAR) to a greater extent than either single-acting agent alone (A. Roquet, et al., *Am. J. Respir Crit. Care Med*, 155, 1856 (1997)). This indicates that histamine plays a role in asthma.

It is well known that certain [bis(substituted and/or unsubstituted aryl) methyl- and methylene]-1-piperidyl compounds possess antihistaminergic activity, and numerous publications disclose such. For example, Yanni *et al.* (US 4,810,713 and 4,950,674) disclose [[bis(aryl)methyl- or methylene-]-1-piperidinyl]alkoxy -aryl and -heteroaryl compounds for the treatment of allergic phenomena, including asthma and rhinitis. Teng *et al.* (US 5,070,087) disclose [bis(aryl)methyl- and methylene]-N-[(phenoxy and phenylthio)alkyl]piperidines for countering effects of histamine in allergies.

Others have shown [bis(aryl)methyl]piperazin-1-yl compounds for use as antiasthmatics and antiallergics that inhibit leukotriene release (*e.g.*, JP 97077754). U.S. 4,525,358 teaches 2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-acetic acid and their amides as antiallergic, spasmolytic, and antihistamine agents. JP 7138230 discloses 4-aralkyl-1-piperazinyl-unsaturated carboxylic acid derivatives useful an antiallergic agents for the treatment of, for example, asthma and rhinitis. WO 97/23466 describes the preparation of N-diarylmethylpiperazines as analgesics.

None of the art, however, teaches, suggests, or contemplates combining the 5-LO inhibiting functionality of hydroxyurea moieties with the antihistaminergic properties of [bis(substituted and/or unsubstituted aryl) methyl- and methylene]-1-piperidyl or –1-piperazinyl moieties in a single entity to yield a compound possessing the dual functionality of an antihistaminergic and a 5-LO inhibitor.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides novel compounds having dual properties, each compound possessing both 5-LO inhibition properties as well as antihistaminergic properties. In a preferred

embodiment, each of the novel compounds of the invention functions as both a 5-LO inhibitor as well as a histamine H1 receptor antagonist.

The compounds of the invention are useful for treating asthma and rhinitis. Accordingly, the invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention and methods of treating asthma and rhinitis with the pharmaceutical compositions.

The compounds disclosed herein can also be used as research tools to study biological pathways involving both leukotrienes and histamine and, in particular, further elucidate the role histamine plays in bronchoconstriction.

All patent applications, patents, and other publications recited herein are hereby incorporated by reference in their entirety.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 displays the synthesis of compound **1**.

Figure 2 displays the synthesis of compound **2**.

Figure 3 displays the synthesis of compound **3**.

Figure 4 displays the synthesis of compound **4**, **5**, and **6**.

Figure 5 displays the synthesis of compound **7**.

Figure 6 displays an alternative synthesis of compound **8**.

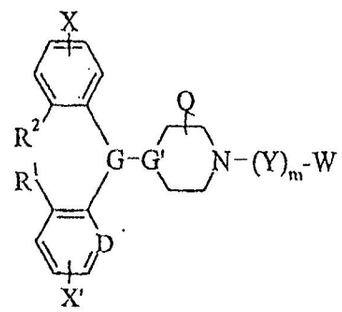
Figure 7 displays the synthesis of compound **50**.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The Compounds

In one aspect, the present invention comprises compounds of formula I, including geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, racemates, and pharmaceutically acceptable salts thereof:

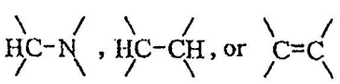
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



I

wherein:

X and X′ independently are hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, trifluoromethyl, or $-(Y')_{m'}-W'$;

G and G′ together form  ;

D is –CH= or =N-;

R^1 and R^2 independently are hydrogen or together are $-(CH_2)_n-$ in which n is equal to 0, 1, 2, or 3;

m and m′ independently are 0 or 1;

Y and Y′ are $-L^1-$ or $-L^2-V(Z)_t-L^3-$ in which t is 0 or 1;

L^1 is alkylene, alkenylene, alkynylene, or one of the foregoing in which one or more methylenes are replaced by -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q)-, or $-N(R^3)-$;

L^2 is (a) alkylene, alkenylene, alkynylene, or one of the foregoing in which one or more methylenes are replaced by -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q′)-, or $-N(R^4)-$, or (b) $-L^4-C(O)-N(Q')-$ or $-L^4(Q')-$, or (c) a direct bond;

L^3 is (a) alkylene, alkenylene, alkynylene, or one of the foregoing in which one or more methylenes are replaced by -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q′′)-, or $-N(R^5)-$, or (b) a direct bond;

L^4 is alkylene;

V is (a) a divalent arene, a divalent heteroarene, or a divalent saturated heterocycle when t is 0, or (b) a trivalent arene or trivalent heteroarene when t is 1;

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR, QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE DADO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

406
402

Q, Q′, and Q′′ independently are hydrogen, -AC(O)OR^6, or -AC(O)NR^{6}R^7;

W and W′ independently are -N(OM)C(O)N(R^8)R^9, -N(R^8)C(O)N(OM)R^9, -N(OM)C(O)R^8, -C(O)N(OM)R^8, -C(O)NR^{8}R^9, or –C(O)OR^8, provided that at least one of W and W′ is –N(OM)C(O)N(R^8)R^9, -N(R^8)C(O)N(OM)R^9, -N(OM)C(O)R^8, or -C(O)N(OM)R^8;

Z is -N(OM′)C(O)N(R^{10})R^{11}, -N(R^{10})C(O)N(OM′)R^{11}, -N(OM′)C(O)R^{11}, -A′C(O)N(OM′)R^{11}, -A′C(O)NR^{10}R^{11}, or -A′C(O)OR^{10};

A and A′ independently are a direct bond, alkylene, alkenylene, alkynylene, yloalkylaryl, yloarylalkyl, or diyloalkylarene or one of the foregoing in which one or more methylenes are replaced with -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, or -S(O)$_2$- and/or one or more methylidenes are replaced by =N-;

M and M′ independently are hydrogen, a pharmaceutically acceptable cation, or a metabolically cleavable group; and

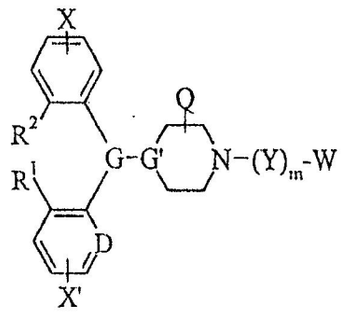
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, and R^{11} are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl, alkylarylalkyl, or one of the foregoing in which one or more methylenes are replaced by -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, or -S(O)$_2$- and/or one or more methylidenes are replaced by =N-;

provided that, other than the oxygens bound to the sulfurs in -S(O)- and -S(O)$_2$-, when one or more methylenes are replaced with -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, or -S(O)$_2$- and when one or more methylidenes are placed with =N-, such replacement does not result in two heteroatoms being covalently bound to each other;

and further provided that when m is 0, W is -C(O)N(OM)R^8, -C(O)NR^{8}R^9, or –C(O)OR^8.

Preferably, compounds of the present invention are those having formula I′:

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



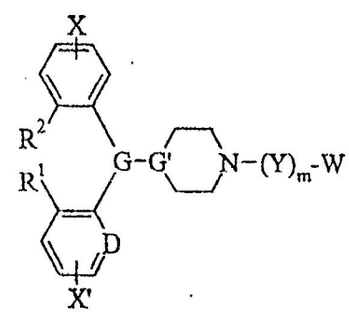
I′

and the geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein each of the variables is as defined above, except that:

X and X′ independently are -H, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, or trifluoromethyl; and

W is $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$, $-N(OM)C(O)R^8$, or $-C(O)N(OM)R^8$.

In another preferred embodiment, the compounds of the present invention are given by formula I′′:

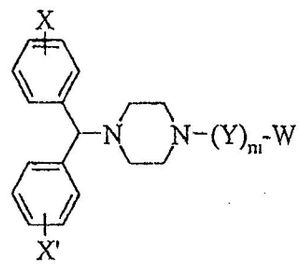


I′′

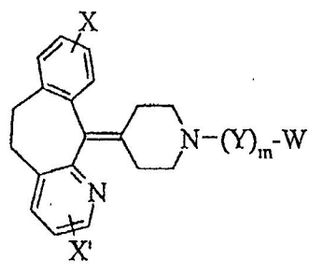
and the geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein each of the variables is as defined above.

In other preferred embodiments, compounds of formula I are represented by the following formulas, II and III:

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



II



III

and the geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein each of the variables is as defined above.

More preferred embodiments of the compounds of formula **II** and **III** and the geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein each of the variables is as defined above except that:

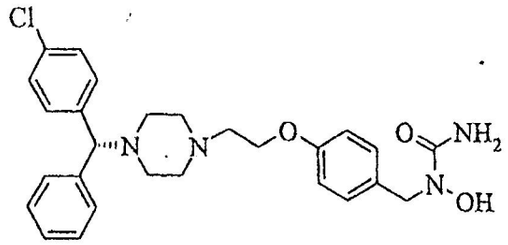
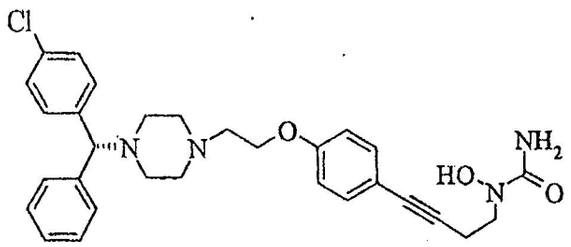
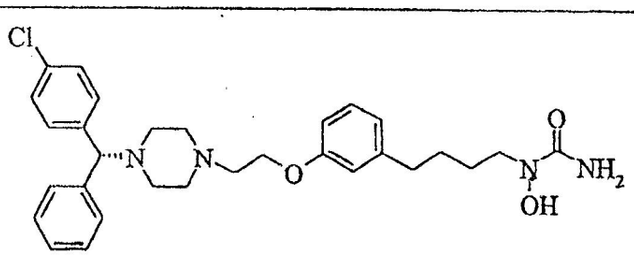
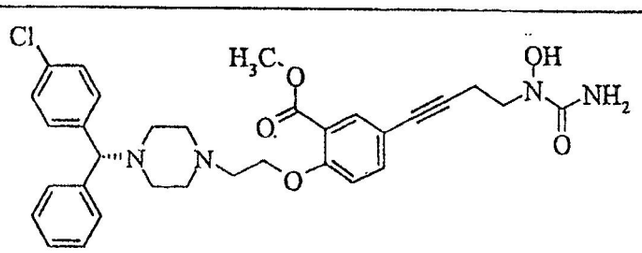
1. X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 0 and W is $-C(O)N(OH)-R^3$;
2. X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 1 and W is $-N(OH)C(O)NH_2$;
3. X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 1, Y is $-L^1-$, wherein L^1 is alkynylene, yloalkoxy, or yloalkoxyalkyl;
4. X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 1, Y is $-L^2-V-L^3-$, t is 0, V is 1,4-phenylene or 1,3-phenylene, L^2 is yloalkoxy, and L^3 is alkylene, alkenylene, or alkynylene;
5. X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 1, Y is $-L^2-V-L^3-$, t is 0, V is 2,5-furylene, L^2 is alkylene, and L^3 is alkylene, alkenylene, or alkynylene; or
6. X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 1, Y is $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, t is 1, L^2 is yloalkoxy, V is trivalent heteroarene, Z is $-AC(O)NR^3R^4$ or $-AC(O)OR^3$, and W is $-N(OH)C(O)NH_2$.

Compounds of the invention include:

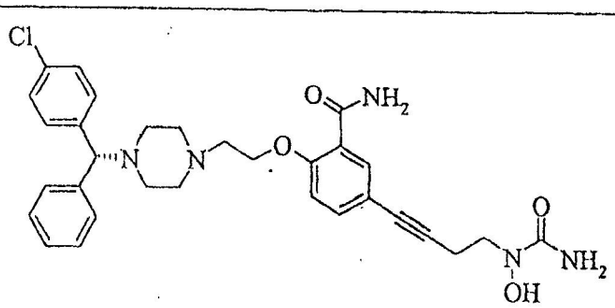
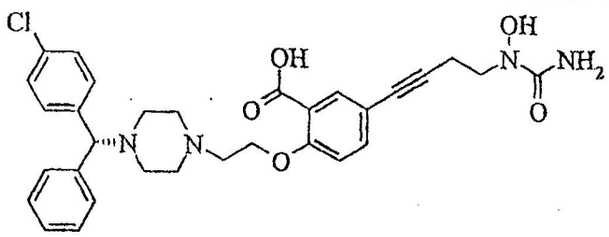
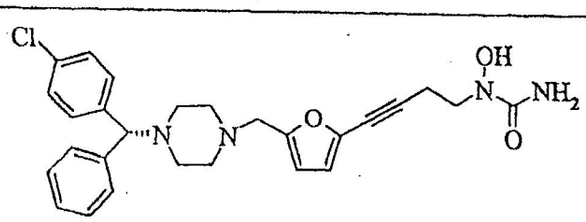
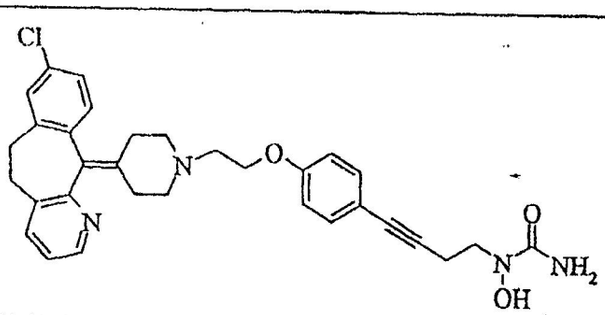
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

409

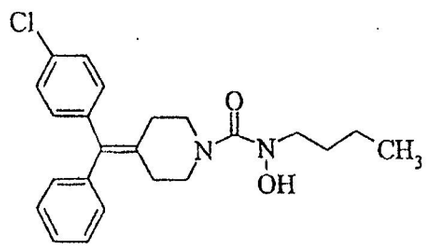
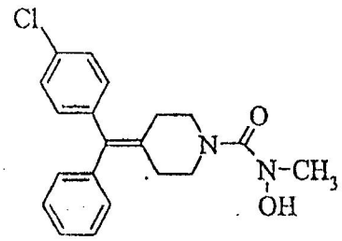
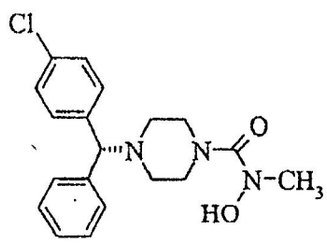
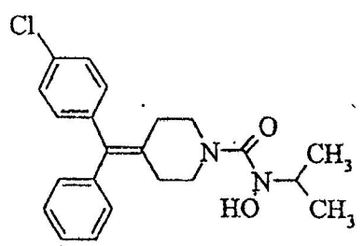
405

Cpd #	Structure and Name
1	 N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] Piperazinyl}ethoxy)phenyl]methyl}amino-N-hydroxyamide
2	 N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamide
3	 N-{4-[3-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)phenyl]butyl}amino-N-hydroxyamide
4	 methyl 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonyl amino)but-1-ynyl]

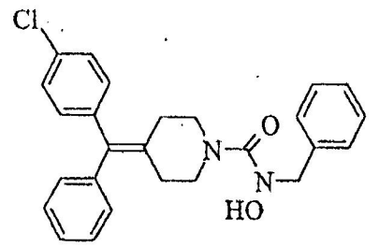
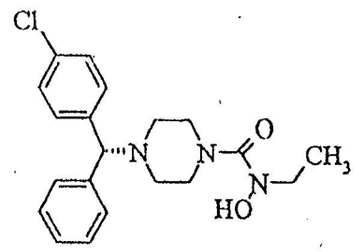
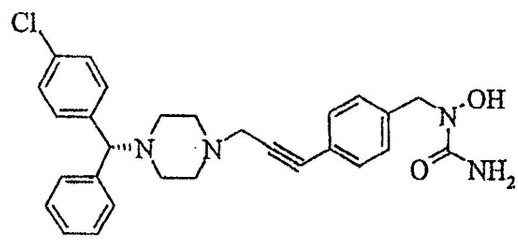
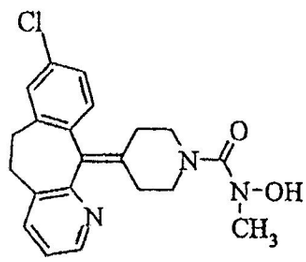
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Structure and Name
5	 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonyl amino)but-1-ynyl]benzamide
6	 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoic acid
7	 N-{4-[5-({4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}methyl)(2-furyl)]but-3-ynyl}amino-N- hydroxyamide
8	 N-[4-(4-{2-[4-(8-chloro(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7] annulen-11-ylidene))piperidyl]ethoxy}phenyl)but-3-ynyl]-amino-N-hydroxyamide

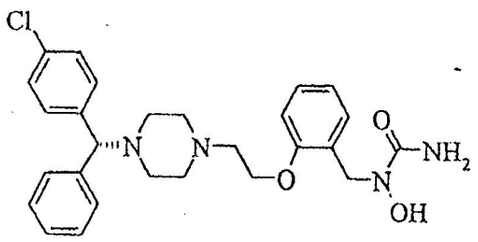
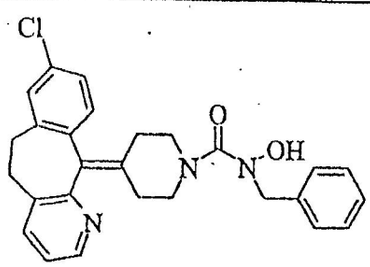
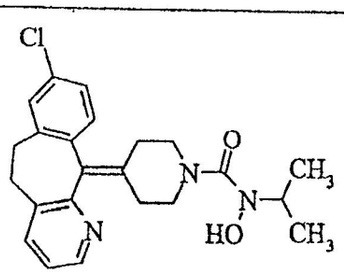
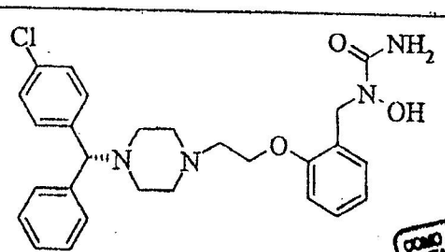
CONSULADO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Structure and Name
9	 N-butyl{4-[(4-chlorophenyl)phenylmethylene]piperidyl}-N-hydroxycarboxamide
10	 {4-[(4-chlorophenyl)phenylmethylene]piperidyl}-N-hydroxy-N-methylcarboxamide
11	 {4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}-N-hydroxy-N-methylcarboxamide
12	 {4-[(4-chlorophenyl)phenylmethylene] piperidyl}-N-hydroxy-N-(methylethyl)carboxamide

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Structure and Name
13	 {4-[(4-chlorophenyl)phenylmethylene]piperidyl}-N-hydroxy-N-benzylcarboxamide
14	 {4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}-N-ethyl-N-hydroxycarboxamide
15	 N-{[4-(3-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] Piperazinyl}prop-1-ynyl)phenyl]methyl}amino-N-hydroxyamide
16	 [4-(8-chloro(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7] annulen-11-ylidene))piperidyl]-N-hydroxy-N-methylcarboxamide

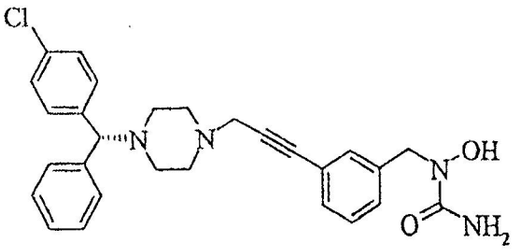
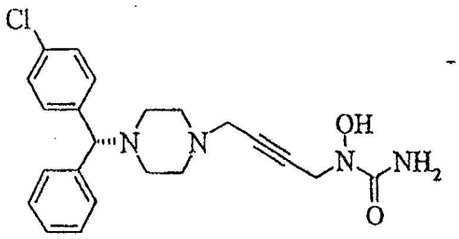
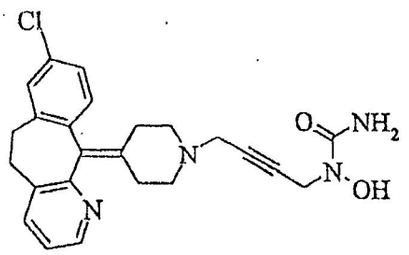
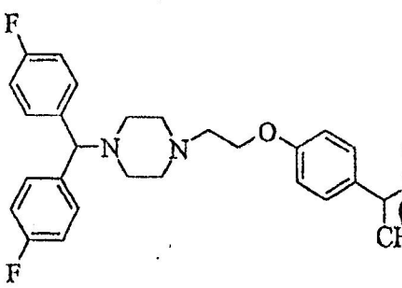
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA CERTIFICO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Structure and Name
17	 N-{[3-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)phenyl]methyl}amino-N-hydroxyamide
18	 [4-(8-chloro(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7] annulen-11-ylidene))piperidyl]-N-hydroxy-N-benzylcarboxamide
19	 [4-(8-chloro(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7] annulen-11-ylidene))piperidyl]-N-hydroxy-N-(methylethyl)carboxamide
20	 N-{[2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)phenyl]methyl}amino-N-hydroxyamide

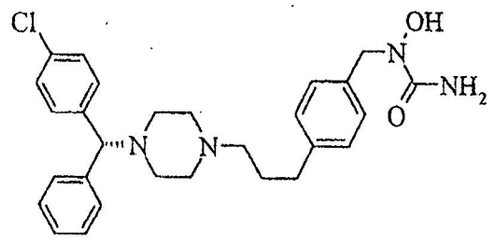
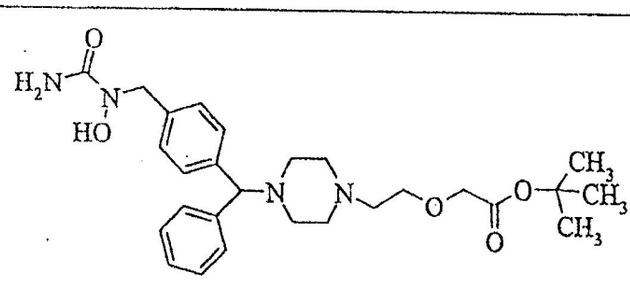
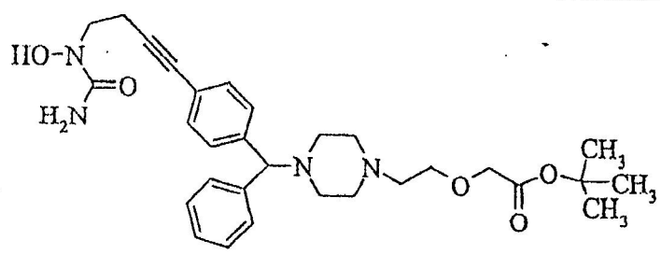
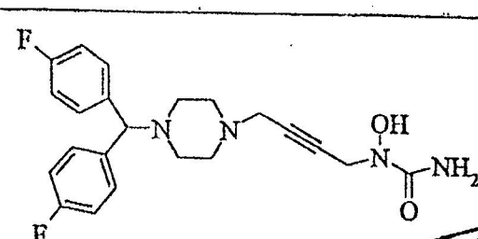
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA PINGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

414

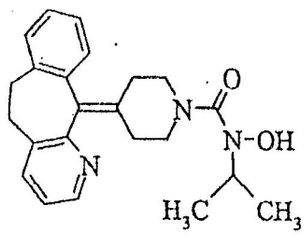
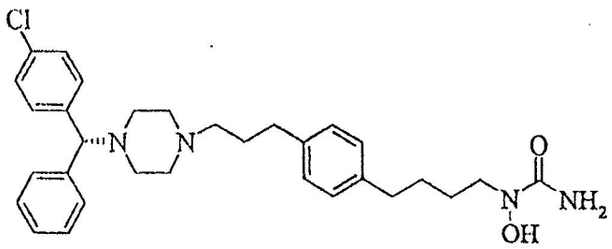
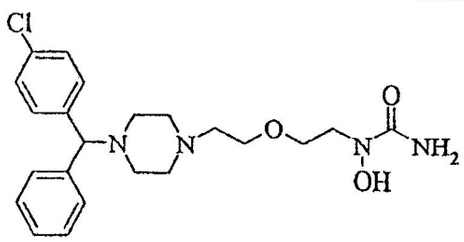
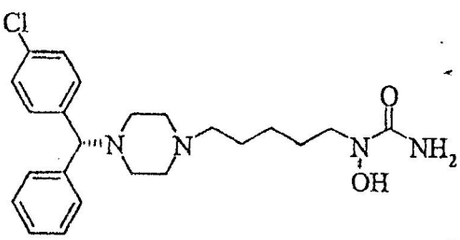
40

Cpd #	Structure and Name
21	 N-{[3-(3-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] Piperazinyl}prop-1-ynyl)phenyl]methyl}amino-N-hydroxyamide
22	 N-(4-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}but-2-ynyl)amino-N-hydroxyamide
23	 N-{4-[4-(8-chloro(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b] [7]annulen-11-ylidene))piperidyl]but-2-ynyl}-amino-N-hydroxyamide
24	 N-{[4-(2-{4-[bis(4-fluorophenyl)methyl] piperazinyl}ethoxy)phenyl]ethyl}-amino-N-hydroxyamide

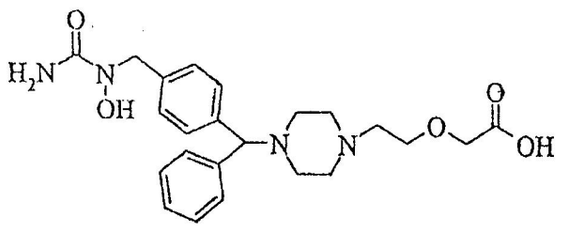
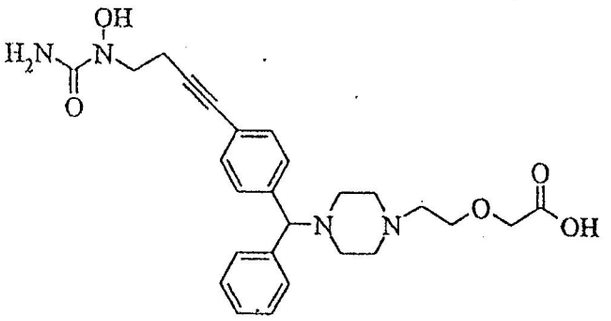
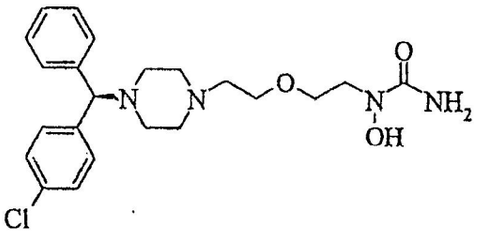
COMPARO CON EL CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Structure and Name
25	 N-{[4-(3-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}propyl)phenyl]methyl}amino-N-hydroxyamide
26	 tert-butyl 2-{2-[4-({4-[(aminohydroxycarbonylamino) methyl]phenyl}phenylmethyl)piperazinyl]ethoxy}acetate
27	 tert-butyl 2-{2-[4-({4-[4-(aminohydroxycarbonylamino) but-1-ynyl]phenyl}phenylmethyl)piperazinyl]ethoxy}acetate
28	 N-(4-{4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazinyl}but-2-[illegible]-N-hydroxyamide

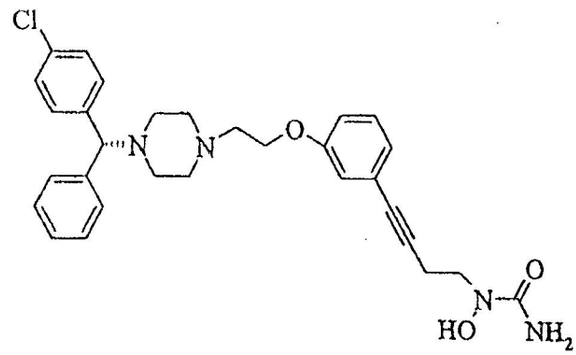
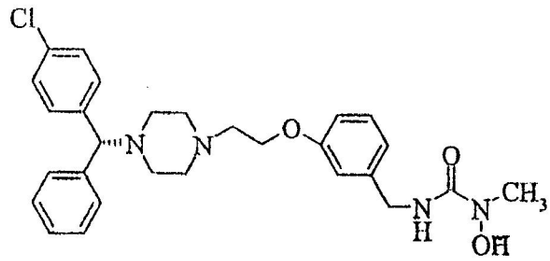
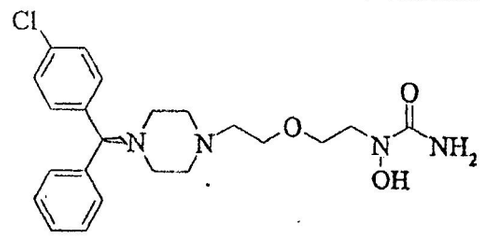
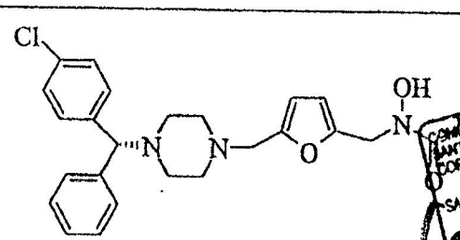
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Structure and Name
29	 (4-(5,6-dihydrobenzo[f]pyridino[2,3-b][7]annulen-11-ylidene)piperidyl)-N-hydroxy-N-(methylethyl)carboxamide
30	 N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]butyl}amino-N-hydroxyamide
31	 amino-N-[2-(2-{4-[(4-chlorophenyl)phenyl-methyl]piperazinyl}ethoxy)ethyl]-N-hydroxyamide
32	 N-(4-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}butyl)-N-hydroxyurea

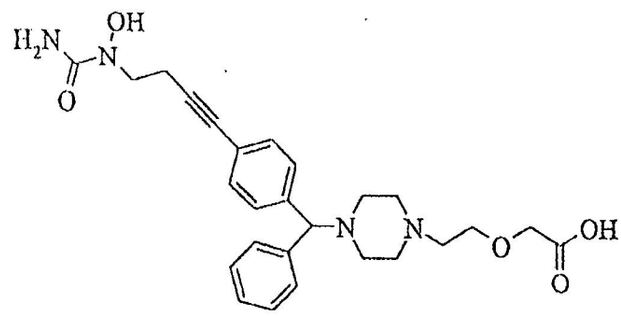
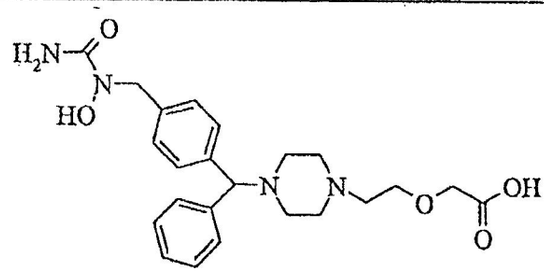
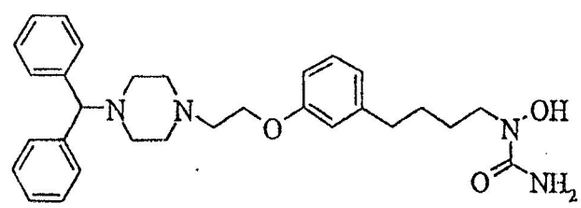
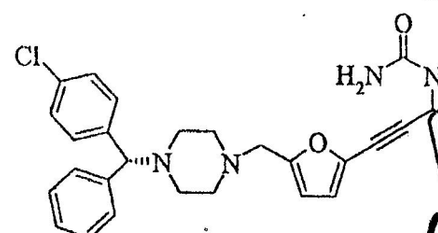
DIEZ NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Structure and Name
33	 2-{2-[4-({4-[(aminohydroxycarbonylamino)methyl]phenyl}phenylmethyl)piperazinyl]ethoxy}acetic acid
34	 2-{2-[4-({4-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]phenyl}phenylmethyl)piperazinyl]ethoxy}acetic acid
35	 N-[2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)ethyl]-amino-N-hydroxyamide

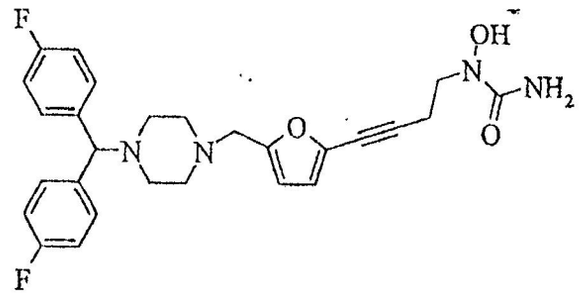
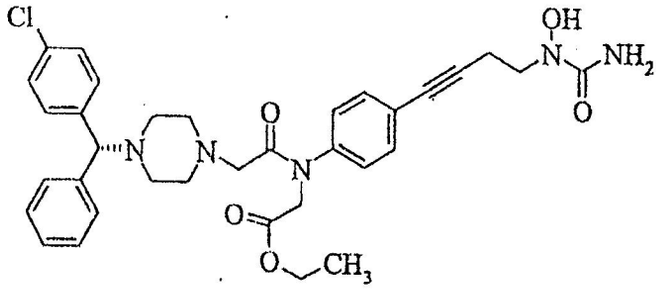
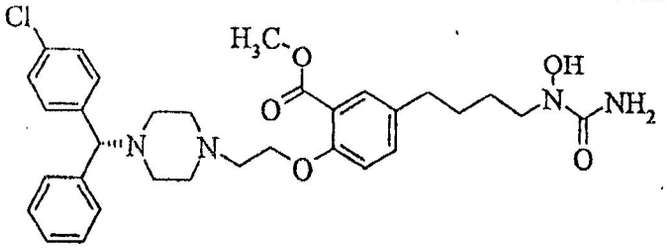
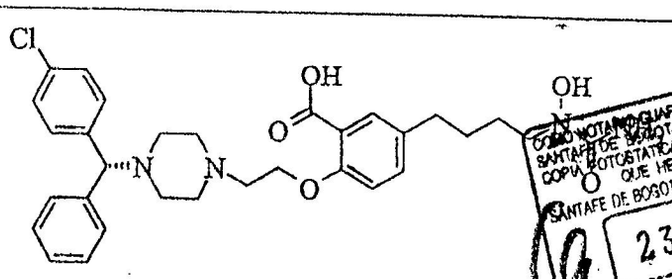
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Structure and Name
36	 N-{4-[3-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamide
37	 N-{[3-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)phenyl]methyl}(methyl(hydroxyamino))carboxamide
38	 N-[2-(2-{4-[(1S)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)ethyl]-amino-N-hydroxyamide
39	 N-{[5-({4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}methyl)(2-furyl)]methyl}amino-N-hydroxyamide

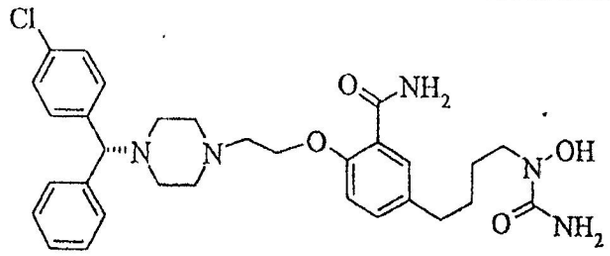
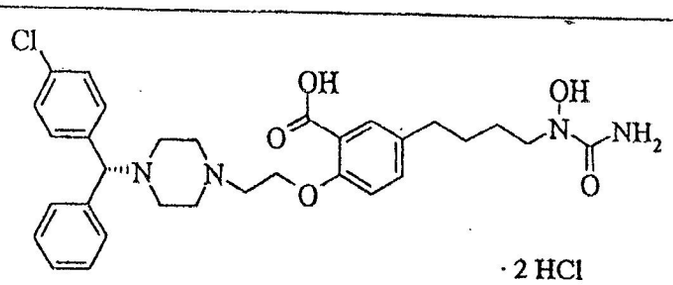
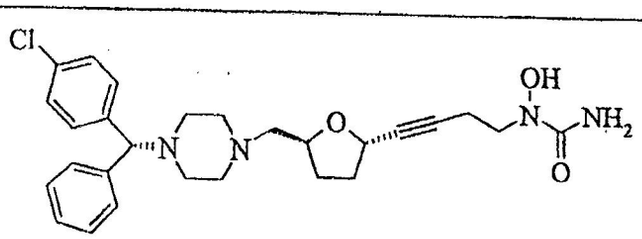
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Structure and Name
40	 2-{2-[4-({4-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]phenyl}phenylmethyl)piperazinyl]ethoxy}acetic acid
41	 2-{2-[4-({4-[(aminohydroxycarbonylamino)methyl]phenyl}phenylmethyl)piperazinyl]ethoxy}acetic acid
42	 N-[4-(3-{2-[4-(diphenylmethyl)piperazinyl]ethoxy}phenyl)butyl]-amino-N-hydroxyamide
43	 N-{3-[5-({4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}methyl)(2-furyl)]-1-methylprop-2-ynyl}amino-N-hydroxyamide

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Structure and Name
44	 N-{4-[5-({4-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazinyl} methyl)(2-furyl)]but-3-ynyl}-amino-N-hydroxyamide
45	 ethyl 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}-N-{4-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]phenyl}acetylamino)acetate
46	 methyl 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzoate
47	 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzoic acid

COPIA NOTARIADO GUARDADA EN ESTA NOTARIA Y SUS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO

Cpd #	Structure and Name
48	 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzamide
49	 · 2 HCl 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl} ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)butyl]benzoic acid • 2 HCl
50	 N-{4-[5-({4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}methyl)(2S,5S)oxolan-2-yl]but-3-ynyl}amino-N-hydroxyamide

Particularly preferred compounds are those listed in Table 1, *infra*.

More preferred are compounds **2**, **4**, **5**, **6**, and **30** and compounds **1**, **7**, **8**, **36**, and **44**.

Definitions

The following paragraphs provide definitions of the various chemical moieties that make up the compounds of the invention and are intended to apply uniformly throughout the specification and claims unless expressly stated otherwise.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

The term alkyl refers to a univalent C_1 to C_6 saturated straight, branched, or cyclic alkane moiety and specifically includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, cyclopentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, cyclohexyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl, and 2,3-dimethylbutyl. The alkyl group can be optionally substituted with any appropriate group, including but not limited to R^3 or one or more moieties selected from the group consisting of halo, hydroxyl, amino, alkylamino, arylamino, alkoxy, aryloxy, nitro, cyano, sulfonic acid, sulfate, phosphonic acid, phosphate, or phosphonate, either unprotected, or protected as necessary, as known to those skilled in the art or as taught, for example, in Greene, *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

The term alkoxy refers to an alkyl moiety having a terminal –O- with free a valence, *e.g.*, CH_3CH_2-O-;

The term yloalkoxy is an alkoxy (as defined above) in which a hydrogen atom has been removed from the alkyl moiety to yield a divalent radical, *.e.g.*, -CH_2CH_2O- or –$CH(CH_3)O$-.

The term yloalkoxyalkyl refers to a divalent, dialkyl ether moiety having one free valence on each of the alkyl moieties, which alkyl moieties are the same or different, *e.g.*, -$CH_2CH_2CH_2$-O-CH_2-.

The term alkylene refers to an alkyl moiety (as defined above) in which a hydrogen atom has been removed to yield a divalent radical, *e.g.*, -$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$-.

The term alkenyl refers to a univalent C_2-C_6 straight, branched, or in the case of C_{5-6}, cyclic hydrocarbon with at least one double bond, optionally substituted as described above.

The term alkenylene refers to an alkenyl moiety (as defined above) in which a hydrogen atom has been removed to yield a divalent radical, *e.g.*, -CH_2CH=C-

The term alkynyl refers to a univalent C_2 to C_6 straight or branched hydrocarbon with at least one triple bond (optionally substituted as described above) and specifically includes acetylenyl, propynyl, and -C≡C-CH_2(alkyl), including -C≡C-$CH_2(CH_3$.

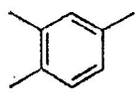
NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON PEREZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

The term alkynylene refers to an alkynyl moiety (as defined above) in which a hydrogen atom has been removed to yield a divalent radical, *e.g.*, -C≡C-CH(CH_3)-.

The term aryl refers to a univalent phenyl (preferably), biphenyl, or napthyl. The aryl group can be optionally substituted with any suitable group, including but not limited to one or more moieties selected from the group consisting of halo, hydroxyl, amino, alkylamino, arylamino, alkoxy, aryloxy, nitro, cyano, sulfonic acid, sulfate, phosphonic acid, phosphate, or phosphonate, either unprotected, or protected as necessary, as known to those skilled in the art, for example, as taught in Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, and preferably with halo (including but not limited to fluoro), alkoxy (including methoxy), aryloxy (including phenoxy), W, cyano, or R^3.

The terms arylene and divalent arene refer to an aryl moiety (as defined above) in which a hydrogen atom has been removed to yield a divalent radical, *e.g.*, -C_6H_4-.

The term trivalent arene refers to an arylene moiety (as defined above) in which a hydrogen atom has been removed to yield a trivalent radical, *e.g.*,



The term yloalkylaryl refers to a divalent alkyl-substituted aryl moiety in which one open valence is on the alkyl moiety and one is on the aryl moiety, *e.g.*, -CH_2-CH_2-C_6H_4-.

The term yloarylalkyl refers to a divalent aryl-substituted alkyl moiety in which one open valence is on the alkyl moiety and one is on the aryl moiety, *e.g.*, -C_6H_4-CH_2-CH_2-.

The term diylodialkylarene refers to a divalent, dialkyl-substituted arene in which there is one open valence on each of the alkyl moieties (which may be the same or different), *e.g.*, C_6H_4-CH_2CH_2-.

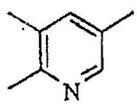
The term heteroatom means O, S, or N.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

The term heterocycle refers to a cyclic alkyl, alkenyl, or alkynyl moiety as defined above wherein one or more ring carbon atoms is replaced with a heteroatom.

The terms heteroarylene and divalent heteroarene refer to an arylene (or divalent heteroarene) that includes at least one sulfur, oxygen, or nitrogen in the aromatic ring, which can optionally be substituted as described above for the aryl groups. Non-limiting examples are pyrrylene, furylene, pyridylene, 1,2,4-thiadiazolylene, pyrimidylene, thienylene, isothiazolylene, imidazolylene, tetrazolylene, pyrazinylene, pyrimidylene, quinolylene, isoquinolylene, benzothienylene, isobenzofurylene, pyrazolylene, indolylene, purinylene, carbazolylene, benzimidazolylene, and isoxazolylene.

The term trivalent heteroarene refers to a heteroarylene moiety (as defined above) in which a hydrogen atom has been removed to yield a trivalent radical, *e.g.*,



The term halo refers to chloro, fluoro, iodo, or bromo.

When a methylene of an alkyl, alkenyl, or alkynyl (or their divalent radical counterparts) is replaced by O, -NH-, -S-, -S(O)-, or -$S(O)_2$-, it may be at any suitable position in the moiety, either at the terminal or internal positions, *e.g.*, CH_3CH_2-O-, CH_3-O-CH_2-, CH_3CH_2NH-, and CH_3NHCH_2-.

Open valences on the radical moieties described herein can occur on any one (or more for divalent radicals) of the atoms within the moiety. For example, the monovalent C_3 alkyl moiety includes both propyl and isopropyl. As another example, the divalent C_4 alkylene moiety includes both tetramethylene (-$CH_2(CH_2)_2CH_2$-) and ethylethylene (-$CH(CH_2CH_3)CH_2$-).

The term organic or inorganic anion refers to an organic or inorganic moiety that carries a negative charge and can be used as the negative portion of a salt.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

The term "pharmaceutically acceptable cation" refers to an organic or inorganic moiety that carries a positive charge and that can be administered in association with a pharmaceutical agent, for example, as a countercation in a salt. Pharmaceutically acceptable cations are known to those of skill in the art, and include but are not limited to sodium, potassium, and quaternary ammonium.

The term "metabolically cleavable group" refers to a moiety that can be cleaved *in vivo* from the molecule to which it is attached, and includes but is not limited to an organic or inorganic anion, a pharmaceutically acceptable cation, acyl (for example (alkyl)C(O), including acetyl, propionyl, and butyryl), alkyl, phosphate, sulfate and sulfonate.

The term 5-lipoxygenase inhibitor refers to a compound that inhibits the enzyme at 30 μM or lower.

As used herein, the term pharmaceutically acceptable salts or complexes refers to salts or complexes that retain the desired biological activity of the above-identified compounds and exhibit minimal or no undesired toxicological effects. Examples of such salts include, but are not limited to acid addition salts formed with inorganic acids (for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid, and the like), and salts formed with organic acids such as acetic acid, oxalic acid, tartaric acid, succinic acid, malic acid, ascorbic acid, benzoic acid, tannic acid, pamoic acid, alginic acid, polyglutamic acid, naphthalenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic acid, and polygalacturonic acid. The compounds can also be administered as pharmaceutically acceptable quaternary salts known by those skilled in the art, which specifically include the quaternary ammonium salt of the formula -NR + Z-, wherein R is hydrogen, alkyl, or benzyl, and Z is a counterion, including chloride, bromide, iodide, -O-alkyl, toluenesulfonate, methylsulfonate, sulfonate, phosphate, or carboxylate (for example benzoate, succinate, acetate, glycolate, maleate, malate, citrate, tartrate, ascorbate, benzoate, cinnamoate, mandeloate, benzyloate, and diphenylacetate).

NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

The term pharmaceutically active derivative refers to any compound that upon administration to the recipient, is capable of providing directly or indirectly, the compounds disclosed herein.

Synthetic Schemes

The synthetic schemes displayed in Figs. 1-6 illustrate how compounds according to the invention can be made. Those skilled in the art will be able to routinely modify and/or adapt the following schemes to synthesize any compound of the invention.

Pharmaceutical Compositions, Methods of Treatment and Administration

The compounds of the invention are useful as anti-inflammatory, antirhinitis, antiallergic, antihistaminic, bronchodilatory and antispasmodic agents and are particularly useful in the treatment of asthma and rhinitis. The compounds exhibit this biological activity by acting as histamine H1 receptor antagonists, by inhibiting the enzyme 5-lipoxygenase, or by exhibiting dual activity, *i.e.*, by acting as both a histamine H1 receptor antagonist and inhibitor of 5-lipoxygenase.

Subjects in need of treatment for a leukotriene-mediated and/or histamine-mediated condition (preferably, asthma) can be treated by administering to the patient an effective amount of one or more of the above-identified compounds or a pharmaceutically acceptable derivative or salt thereof in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent to reduce formation of oxygen radicals. The active materials can be administered by any appropriate route, for example, orally, parenterally, intravenously, intradermally, subcutaneously, or topically, in liquid, cream, gel or solid form, via a buccal or nasal spray, or aerosol.

The active compound is included in the pharmaceutically acceptable carrier or diluent in an amount sufficient to deliver to a patient a therapeutically effective amount without causing serious toxic effects in the patient treated. A preferred dose of the active compound for all of the above-mentioned conditions is in the range from about 0.01 to 300 mg/kg, preferably 1 to 100 mg/kg per day, more generally 0.5 to about 25 mg per kilogram body weight of the recipient per day. A typical topical dosage will range from 0.01–3% wt/wt in a suitable carrier. The effective

ESTE DOCUMENTO ES COPIA FOTOSTATICA TOMADA DE SU ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON PEREZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

dosage range of the pharmaceutically acceptable derivatives can be calculated based on the weight of the parent compound to be delivered. If the derivative exhibits activity in itself, the effective dosage can be estimated as above using the weight of the derivative, or by other means known to those skilled in the art.

The methods of the invention comprise administration to a mammal (preferably human) suffering from a leukotriene-mediated and/or histamine-mediated condition (preferably, asthma and rhinitis) a pharmaceutical composition according to the invention in an amount sufficient to alleviate the condition. The compound is conveniently administered in any suitable unit dosage form, including but not limited to one containing 1 to 3000 mg, preferably 5 to 500 mg of active ingredient per unit dosage form. A oral dosage of 1–500, preferably 10-250, more preferably 25-250 mg is usually convenient.

The active ingredient should be administered to achieve peak plasma concentrations of the active compound of about 0.001–30 μM, preferably about 0.01–10 μM. This may be achieved, for example, by the intravenous injection of a solution or formulation of the active ingredient, optionally in saline, or an aqueous medium or administered as a bolus of the active ingredient.

The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, distribution, inactivation, and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the concentration ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. The active ingredient may be administered [illegible] or may be divided into a number of smaller doses to be administered [illegible]

Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic

NOTARIO CUARENTA Y SIETE DEL CIRCULO DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
EN LA CIUDAD DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SIETE

administration, the active compound can be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, or capsules. Pharmaceutically compatible binding agents, and/or adjuvant materials can be included as part of the composition.

The tablets, pills, capsules, troches and the like can contain any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a dispersing agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate or Sterores; a glidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in addition to material of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar, shellac, or enteric agents.

The active compound or pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof can be administered as a component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors.

The active compound or pharmaceutically acceptable derivatives or salts thereof can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, such as antibiotics, antifungals, other anti-inflammatories, or antiviral compounds.

Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical application can include the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerin, propylene glycol [illegible] solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 MAR 2000
OSCAR MARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

sodium chloride or dextrose. The parental preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic.

If administered intravenously, preferred carriers are physiological saline or phosphate buffered saline (PBS).

In one embodiment, the active compounds are prepared with carriers that will protect the compound against rapid elimination from the body, such as a controlled release formulation, including implants and microencapsulated delivery systems. Biodegradable, biocompatible polymers can be used, such as ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, collagen, polyorthoesters, and polylactic acid. Methods for preparation of such formulations will be apparent to those skilled in the art. The materials can also be obtained commercially from Alza Corporation (CA) and Gilford Pharmaceuticals (Baltimore, Md.). Liposomal suspensions may also be pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known to those skilled in the art, for example, as described in U.S. Pat. No. 4,522,811 (which is incorporated herein by reference in its entirety). For example, liposome formulations may be prepared by dissolving appropriate lipid(s) (such as stearoyl phosphatidyl ethanolamine, stearoyl phosphatidylcholine, arachadoyl phosphatidylcholine, and cholesterol) in an inorganic solvent that is then evaporated, leaving behind a thin film of dried lipid on the surface of the container. An aqueous solution of the active compound or its monophosphate, diphosphate, and/or triphosphate derivatives are then introduced into the container. The container is then swirled by hand to free lipid material from the sides of the container and to disperse lipid aggregates, thereby forming the liposomal suspension.

The following Examples are provided for illustrative purposes only and are not intended, nor should they be construed, as limiting the invention in any manner. Those skilled in the art will appreciate that routine variations and modifications of the following [illegible] without exceeding the spirit or scope of the invention.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

EXAMPLES

Example 1

Preparation of N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl) phenylmethyl] piperazinyl} ethoxy) phenyl] methyl}-amino-N-hydroxyamide (compound 1, Figure 1)

4-(2-Bromoethoxy)benzylalcohol (compound 101)

To a solution of 4-hydroxybenzylalcohol (2.0 g, 16.11 mmol) in DMF (10 mL) was added potassium carbonate (2.67 g, 19.32 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes and then 1,2-dibromoethane (3.03 g, 16.13 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for additional 20 hours and then quenched with water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, evaporated to yield an oil which was purified by flash column chromatography (silica gel, 3:1 hexane/ethyl acetate) to yield **101** (1.7 g, 45.7%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.64 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.30 (d, 2H).

4-{2-[4-((1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl)piperazinyl]ethoxy}benzylalcohol (compound 103)

To a solution of **101** (205 mg, 0.89 mmol), [(1R)(4-chlorophenyl) phenylmethyl]-piperazine (102) (230 mg, 0.80 mmol) in dichloromethane (2.5 mL) was added triethylamine (122.0 mg, 1.21 mmol). The reaction was stirred at 50° C for 20 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3:1 hexane/ethyl acetate) to yield **103** (330 mg, 94.1%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.45 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.28 (m, 6H), 7.39 (m, 5H).

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]methyl}phenoxy-carbonylaminophenoxyformate (compound 104)

To a stirred solution of **103** (330 mg, 0.76 mmol), phenoxycarbonylamino-phenoxyformate (251.6 mg, 0.92 mmol) and triphenylphosphine (225.2 mg, 0.86 mmol) in THF (8 mL) at 0° C was added diisopropylazodicarboxylate (174.1 mg, 0.86 mmol), the reaction was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel,

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. CERTIFICO QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

2:1 hexane/ethyl acetate) to give 104 (410 mg, 78.4%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.47 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.84 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.20 (m, 5H), 7.26 (m, 6H), 7.40 (m, 10H).

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)phenyl]methyl}-amino-N-hydroxyamide (compound 1)

In a screw top vessel was placed a solution of 104 (410 mg, 0.59 mmol) in methanol (15 mL) and cooled to -78° C with dry ice-acetone bath. To this vessel was added liquid NH_3 (2-3 mL) and sealed. The dry ice-acetone bath was then removed and the reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was cooled again in a dry ice-acetone bath and the pressure released. The vessel was opened and the solvent was evaporated. Compound 1 was separated by flash column chromatography (silica gel, 19:1 CH_2Cl_2/CH_3OH) (215 mg, 73.2%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.74 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 5.22 (bs, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.25 (m, 6H), 7.36 (m, 5H).

Example 2

Preparation of N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl}ethoxy)phenyl]but-3-ynyl}-amino-*N-hydroxyamide (compound 2, Figure 2)*

4-(2-Bromoethoxy)-1-iodobenzene (compound 105)

To a solution of 4-iodophenol (10.0g, 45.45 mmol) in DMF (50 mL) was added potassium carbonate (12.6 g, 91.17 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes and then 1,2-dibromoethane (17.07 g, 90.91 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for additional 16 hours and then quenched with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, evaporated to yield an oil which was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane) to yield 10[illegible] (2.7 g, 18.2%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.63 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 6.70 (d, 2H)

NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. DIGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

4-[4-(2-Bromoethoxy)phenyl]but-3-yn-1-ol (compound 106)

To a mixture of **105** (2.7 g, 8.26 mmol), 3-butyn-1-ol (696.3 mg, 9.94 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (1.15 g, 1.64 mmol) and cuprous iodide (317.1 mg, 1.67 mmol) was added triethylamine (45 mL). The reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was evaporated and the residue purified by flash column chromatography (silica gel, 3:1 hexane/ethyl acetate) to yield **106** (1.3 g, 58.6%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.70 (m, 4H), 3.65 (t, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.37 (d, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R) (4-Chlorophenyl) phenylmethyl) piperazinyl) ethoxy] phenyl} but-3-yn-1-ol (compound 107)

To a solution of **106** (1.5 g, 5.58 mmol), [(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazine (102) (1.6 g, 5.59 mmol) in DMF (15 mL) was added triethylamine (871.2 mg, 8.63 mmol). The reaction was stirred at 50° C for 20 hours, water was added, and the reaction was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to an oil which was purified by flash column chromatography (silica gel, 1:1 hexane/ethyl acetate) to yield **107** (2.6 g, 98.1%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.26 (m, 5H), 7.35 (m, 6H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R) (4-Chlorophenyl) phenylmethyl) piperazinyl) ethoxy) phenyl] but-3-ynyl} phenoxycarbonylaminophenoxyformate (compound 108)

To a stirred solution of **107** (1.5 g, 3.16 mmol), phenoxycarbonylaminophenoxyformate (1.05 g, 3.85 mmol) and triphenylphosphine (937.1 mg, 3.57 mmol) in THF (35 mL) at 0° C was added diisopropylazodicarboxylate (721.4 mg, 3.57 mmol). After addition, the reaction was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash column chromat[illegible] hexane/ethyl acetate) to give **108** (1.4 g, 60.6%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.4[illegible] (m, 4H), 2.62 (m,

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. SANTAFE DE BOGOTA, D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

4H), 2.82 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 4.10 (m, 4H), 4.21 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.18 (m, 5H), 7.30 (m, 8H), 7.37 (m, 8H).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R) (4-chlorophenyl) phenylmethyl] piperazinyl} ethoxy) phenyl] but-3-ynyl}-Amino-N-hydroxyamide (compound 2)

In a screw top vessel was placed a solution of 108 (1.4 g, 1.92 mmol) in methanol (50 mL) and cooled to -78° C with dry ice-acetone bath. To this vessel was added liquid NH_3 (6 mL) and sealed. The dry ice-acetone bath was then removed and the reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was cooled again in a dry ice-acetone bath and the pressure released. The vessel was opened and the solvent evaporated. Compound 2 was separated by flash column chromatography (silica gel, 19:1 CH_2Cl_2/CH_3OH) (580 mg, 56.9%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.45 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.22 (s, 1H), 5.25 (bs, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.36 (m, 6H).

Example 3

Preparation of N-{4-[4-(2-{4-[(1R) (4-chlorophenyl) phenylmethyl] piperazinyl} ethoxy) phenyl]butyl}-amino-N-hydroxyamide (compound 3, Figure 3)

4-[4-(2-Bromoethoxy)phenyl]butan-1-ol (compound 109)

A solution of **106** (1.3 g, 4.83 mmol) in methanol (15 mL) was hydrogenated over 10% palladium on charcoal (130 mg) at balloon pressure for 7 hours. The catalyst was filtered off and the filtrate was evaporated to give **109** (1.31 g, 99.2%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.65 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 3.66 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.10 (d, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R) (4-Chlorophenyl) phenylmethyl) piperazinyl) ethoxy] phenyl} butan-1-ol (compound 110)

To a solution of **109** (1.3 g, 4.76 mmol) and [(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazine (**102**) (1.39 g, 4.86 mmol) in DMF (10 mL) was added triethylamine (762.3 mg, 7.55 mmol). The reaction was stirred at 50° C for 16 hours. Water was added, and the reaction was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE ME HA SIDO PRESENTADO A LA VISTA. SANTAFE DE BOGOTA - REPUBLICA DE COLOMBIA
13 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to an oil, which was purified by flash column chromatography (silica gel, 1:1 hexane/ethyl acetate) to yield **110** (2.42 g, 104%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.65 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.62 (m, 6H), 2.81 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.36 (m, 5H), 8.02 (bs, 1H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R) (4-Chlorophenyl) phenylmethyl) piperazinyl) ethoxy) phenyl] butan-1-ol} phenoxycarbonylaminophenoxyformate (compound **111**)

To a stirred solution of **110** (1.5 g, 3.14 mmol), phenoxycarbonylaminophenoxyformate (1.05 g, 3.85 mmol) and triphenylphosphine (938.0 mg, 3.58 mmol) in THF (35 mL) at 0° C was added diisopropylazodicarboxylate (724.0 mg, 3.58 mmol). After addition, the reaction was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2:1 hexane/ethyl acetate) to give **111** (1.58 g, 68.7%).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R) (4-chlorophenyl) phenylmethyl] piperazinyl} ethoxy) phenyl] butyl}-amino-N-hydroxyamide (compound **3**)

In a screw top vessel was placed a solution of **111** (1.58 g, 2.16 mmol) in methanol (50 mL) and cooled to -78° C in a dry ice-acetone bath. To this vessel was added liquid ammonia (6 mL) and sealed. The dry ice-acetone bath was then removed and the reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was cooled again in a dry ice-acetone bath and the pressure was released. The vessel was opened and the solvent was evaporated. Compound **3** was separated by flash column chromatography (silica gel, 19:1 CH_2Cl_2/CH_3OH) and further purified by recrystallization using ethyl acetate-hexane as a solvent (550 mg, 47.4%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.52 (t, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.35 (m, 5H).

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Example 4

Preparation of methyl-2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoate (compound 4, Figure 4), 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino) but-1-ynyl] benzamide (compound 5, Figure 4), and 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl] piperazinyl} ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonylamino)but-1-ynyl]benzoic acid (compound 6, Figure 4)

4-iodophenol, methyl acetate (compound 112)

To a solution of 5-iodosalicylic acid (5.0 g, 18.94 mmol) in methanol (100 mL) was added a few drop of sulfuric acid. The reaction was stirred at reflux for 24 hours. The reaction solvent (methanol) was evaporated to small volume and water was added and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with 10% $NaHCO_3$ solution, water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give the title compound (3.5 g, 66.5%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.96 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H).

Methyl 2-hydroxy-5-(4-hydroxybut-1-ynyl)benzoate (compound 113)

To a mixture of 112 (2.0 g, 7.19 mmol), 3-butyn-1-ol (655.2 mg, 9.35 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (1.0 g, 1.42 mmol) and cuprous iodide (276.3 mg, 1.45 mmol) was added triethylamine (40 mL). The reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 2:1 hexane/ethyl acetate) to yield 113 (1.6 g, 101.3%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.68 (t, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H).

Methyl 2-(2-bromoethoxy)-5-(4-hydroxybut-1-ynyl)benzoate (compound 114)

To a solution of 113 (1.6 g, 7.27 mmol) in DMF (8 mL) was added potassium carbonate (1.51 g, 10.91 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes and then 1,2-dibromoethane (5.47 g, 29.09 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for additional 16 hours and then quenched with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, evaporated to yield a residue which was purified by flash column chromatography (silica gel, 2:1 hexane/ethyl acetate) to yield 114 (710 mg, 30.8%):

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. REPUBLICA DE COLOMBIA. SANTAFE DE BOGOTA D.C.
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.70 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H).

Methyl 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl) phenylmethyl] piperazinyl} ethoxy)-5-(4-hydroxybut-1-ynyl)benzoate (compound 115)

To a solution of **114** (300.0 mg, 0.92 mmol), [(1R)(4-chlorophenyl) phenylmethyl] piperazine (**102**) (262.4 mg, 0.92 mmol) in DMF (2 mL) was added triethylamine (139.0 mg, 1.38 mmol). The reaction was stirred at 50° C for 20 hours, water was added, and the reaction was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to an oil which was purified by flash column chromatography (silica gel, ethyl acetate) to yield **115** (510 mg, 102.4%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.44 (m, 4H), 2.68 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.38 (m, 5H), 7.49 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-3-(methoxycarbonyl) phenyl] but-3-ynyl} phenoxycarbonylamino phenoxyformate (compound 116)

To a stirred solution of **115** (320.0 mg, 0.60 mmol), phenoxycarbonylaminophenoxyformate (198.4 mg, 0.73 mmol) and triphenylphosphine (55.7 mg, 0.21 mmol) in THF (2 mL) at 0° C was added diisopropylazodicarboxylate (78.2 mg, 0.68 mmol). After addition, the reaction was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 1:1 hexane/ethyl acetate) to give **116** (350 mg, 73.9%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42 (m, 4H), 2.65 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.15 (m, 4H), 4.21 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (m, 8H), 7.40 (m, 12H), 7.82 (s, 1H).

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Methyl 2- {2- {4- [(1R) (4-chlorophenyl) phenylmethyl] piperazinyl} ethoxy) -5- [4-{aminohydroxycarbonyl amino)but-1-ynyl]benzoate (compound 4) and 2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonyl amino)but-1-ynyl]benzamide (compound 5)

In a screw top vessel was placed a solution of **116** (350 mg, 0.44 mmol) in methanol (20 mL) and cooled to -78°C in a dry ice-acetone bath. To this vessel was added liquid ammonia (3 mL) and sealed. The dry ice-acetone bath was then removed and the reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was cooled again in a dry ice-acetone bath and the pressure released. The vessel was opened and the solvent was evaporated. Compound 4 was separated by flash column chromatography (silica gel, 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH) as a white solid. The mixture of compound 4 and 5 was further purified by flash column chromatography (silica gel, 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH) to give additional compound **4** (total 31 mg) and compound **5** (contain about 5% compound 4). Compound **5** was further separated from compound **4** by recrystallization using ethyl acetate-hexane as a solvent (35 mg).

Compound **4**: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.45 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 2.90 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 4.21 (s, 1H), 5.34 (bs, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.37 (m, 5H), 7.43 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H).

Compound **5**: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.40 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.20 (m, 3H), 5.42 (bs, 2H), 5.80 (bs, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.36 (m, 5H), 7.45 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.75 (bs, 1H).

2-(2-{4-[(1R)(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazinyl}ethoxy)-5-[4-(aminohydroxycarbonyl-amino)but-1-ynyl] benzoic acid (compound 6)

In a small round-bottomed flask was placed compound **4** (30 mg, 0.05 mmol). To this flask was added 1M KOH/CH_3OH (0.30 mL, 0.30 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 48 hours and then cooled in an ice bath. 1M HCl/ether (0.30 mL, 0.30 mmol) was added and the mixture was purified by flash column chromatography (silica gel, 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH) to give **6** as a white solid (9 mg, 31.4%): ^1H NMR (CD_3OD) δ [illegible] (m, 4H),

COMO NOTARIO CUARENTA Y SUPLENTE DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE EXHIBIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. (REPUBLICA DE COLOMBIA)
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SUPLE

2.66 (t, 2H), 2.96 (m, 4H), 3.10 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.34 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.44 (m, 6H).

Example 5

CHO-K1 H1R Binding Assay Protocol

This assay is commonly used to measure the ability of a compound to act as a histamine H1 receptor binding ligand. As this assay employs human cloned H1 receptors it can provide a good approximation of what can be expected when a compound is administered to humans.

Details of the assay procedure are as follows. CHO-K1 cells expressing the human cloned H1 receptor are grown to confluence in tissue culture dishes. Cells are harvested using D-PBS buffer (JRH Biosciences), kept at 4°C, centrifuging to pellet cells (4°C, 500g, 10 min). The final cell pellet is homogenized and resuspended using Tris/sucrose buffer (20 mM Tris, 250 mM sucrose, pH 7.4 at 4°C). Aliquots of the membrane preparation are stored at -70 °C.

On the day of assay, the membrane preparation is thawed and centrifuged (TLA100.3 rotor, 4°C, 15 min, 23,000 rpm). The pellet is resuspended in Tris/sucrose buffer initially and then diluted further as necessary using assay buffer A (50 mM Na/KPO_4, 2 mM $MgCl_2$, 0.5% (w/v) BSA, pH 7.5).

For the binding assay, the membrane preparation, test compound and ^{3}H-pyrilamine (2 nM final) in buffer A with 1% (v/v) DMSO final are incubated in a 96-well polypropylene plate for 3 hours at 37°C. Non-specific binding is determined in the presence of 10 μM pyrilamine. A 96-well harvester (Packard) is used to harvest the 96-well plate onto a GF/B filter plate pre-treated with 0.1% (v/v) PEI. The plate is counted in a Packard Topcounter after adding Microscint 20 (Packard) scintillation fluid. The K_i for each compound at the histamine H1 receptor is then calculated from these counts. The results are displayed in Table 1, *infra*.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Example 6

Inhibition of LTB_4 Production in Human Whole Blood

This assay examines the ability of a compound to inhibit leukotriene B_4 production from human blood stimulated with calcium ionophore. As this production of leukotriene B_4 is mediated via the activation of the 5-lipoxygenase enzyme, this assay is predictive of a compound's ability to inhibit the human 5-lipoxygenase enzyme.

The procedure for the assay is as follows. Blood is drawn from normal human volunteers into tubes containing heparin. 1 ml of the heparinized blood is pipetted into a 1.5 ml polypropylene tube. To this sample is added either different concentrations of the test compound (5 µl) dissolved in DMSO or 5 µl of DMSO as a vehicle control. These samples are incubated in a water bath, at 37°C for 15 min. 5 µl of the calcium ionophore A23187 (at a final concentration of 50 µM) is then added to each sample, which is vortexed and placed back in the water bath for 30 min. The samples are then centrifuged at 2500 rpm for 10 min. at 4°C. 50 µl of the supernatant is transferred into pre-cooled Eppendorf tubes containing 950 µl of enzyme immunoassay (EIA) buffer. A commercially available EIA kit (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI Arbor) is used to subsequently measure the LTB4 production in the samples. The LTB_4 levels produced in the vehicle control sample is then compared to those in which the test compound has been added. From this a percent inhibition of LTB_4 production by each concentration of test compound is calculated and the IC_{50} for inhibition of LTB_4 production for each test compound is determined. The results are displayed in Table 1, *infra*.

Table 1

Cpd #	CHOH1 K_I (nM)	HWB IC_{50} (nM)
1	24	1515
15	260	1681
17	23	2041

Cpd #	CHOH1 K_I (nM)	HWB IC_{50} (nM)
19	40	9767
21	220	5768
22	12	4222

Cpd #	CHOH1 K_I (nM)	HWB IC_{50} (nM)
24	130	
25		

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	CHOH1 K_I (nM)	HWB IC_{50} (nM)
28	94	2657
30	58	251
31	15	2101
35	8	1473
36	10	287
37	7	253

Cpd #	CHOH1 K_I (nM)	HWB IC_{50} (nM)
39	4	1714
7	150	650
42	36	412
3	15	254
8	7	263
44	550	142

Cpd #	CHOH1 K_I (nM)	HWB IC_{50} (nM)
5	135	85
4	420	94
6	4	6589
46	120	122
48	35	106
49	2	2742

Example 7

Antihistaminergic Activity In Vivo

Male, Hartley guinea pigs are obtained from Charles River Labs at a body weight of 350 - 400 grams. Inhibition of histamine activity is measured by the method of Konzett and Rössler (*Naonyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmakol.* **195**, 71-74 (1940). Anaesthetized guinea pigs are subjected to artificial ventilation. The endotracheal pressure is recorded. Bronchoconstriction is induced by successive intravenous injections of histamine. The test compounds are administered orally in a 1% methocellulose suspension at set timepoints prior to the administration of histamine.

The results (Table 2) show the percent inhibition of histamine-induced bronchoconstriction by selected compounds at multiple time points post oral dosing. 50% inhibition or greater is considered significant.

Table 2

Cpd #	Dose of test cpd	Time (in hours)	% inhibition
1	5mg/kg	3 hrs	56%
2	2 mg/kg	3 hrs	62%
2	2 mg/kg	6 hrs	66%
30	2 mg/kg	3 hrs	66%

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

Cpd #	Dose of test cpd	Time (in hours)	% inhibition
30	2 mg/kg	6 hrs	73%
36	2 mg/kg	3 hrs	80%
36	2 mg/kg	6 hrs	92%
7	2 mg/kg	3 hrs	86%
7	2 mg/kg	6 hrs	91%
8	2 mg/kg	3 hrs	65%
44	2 mg/kg	3 hrs	81%
44	2 mg/kg	6 hrs	89%

It can be seen from this Table that compounds of the present invention possess good activity with regard to their ability to inhibit histamine-induced bronchoconstriction. Furthermore, several of the compounds administered at a single dose possess antihistaminergic activity of long duration. For example, 7, at a dose of 2 mg/kg, still inhibits histamine-induced bronchoconstriction by 91% at 6 hours post oral dosing.

These experiments also indicate that the compounds tested are orally bioavailable.

Example 8

5-Lipoxygenase Inhibitory Activity in vivo

Male, Hartley guinea pigs are obtained from Charles River Labs at a body weight of 350 - 400 grams. Compounds are prepared at a volume of [1-2 mg/ml] in 1% methocellulose for oral dosing. Animals are separated into groups of five (5). Each assay includes a control group dosed with vehicle. Each group of animals is dosed with either vehicle or compound by oral gavage. Animals are allowed to rest for one, three, or six hours after dosing. Control animals are allowed to rest for three hours. At the appropriate times, [illegible]

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

anesthetized with Urethane at 1.5 g/kg, ip. Blood is drawn into a heparinized syringe via cardiac puncture.

Blood (0.5 ml) is aliquoted into separately-labeled 1.5 ml eppendorf tubes. Each sample is loaded with 5 µl of [15 mM] Arachidonic Acid, and placed in a 37 °C water bath for five minutes. After five minutes, the blood is stimulated with 5 µl of [5 mM] A23187 (Calcium Ionophore) and retained in the water bath for an additional 30 minutes. After the thirty minutes, the blood samples are removed from the water bath and centrifuged at 14,000 rpm for 2 minutes. Plasma is salvaged to EIA buffer and an EIA is performed following manufacturer instructions (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI Arbor).

The results (Table 3) show the percent inhibition of 5-lipoxygenase by selected compounds at multiple time points post oral dosing. 50% inhibition or greater is considered significant.

Table 3

Cpd #	Dose	Time in hours	% inhibition
1	2 mg/kg	1 hour	62%
2	2 mg/kg	6 hours	80%
30	2mg/kg	1 hour	70%
30	2mg/kg	6 hours	94%
36	2 mg/kg	1 hour	80%
7	2 mg/kg	1 hour	88%
8	2 mg/kg	1 hour	88%

It can be seen from this Table that compounds of the present invention possess good activity with regard to their ability to inhibit the 5-lipoxygenase enzyme. Furthermore, several of the compounds administered at a single dose possess [illegible] inhibitory

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

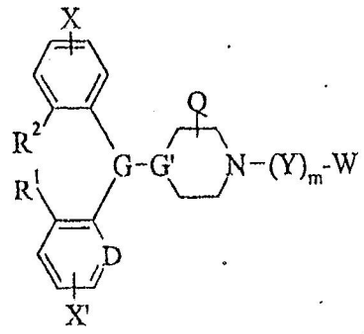
activity of long duration. For example, 30 at a dose of 2 mg/kg, still inhibits 5-lipoxygenase activity by 94% at 6 hours post oral dosing.

These experiments also indicate that the compounds tested are orally bioavailable.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

We Claim:

1. A compound of formula I′:



I′

and the geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

X and X′ independently are -H, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, or trifluoromethyl;

G and G′ together form $\overset{\diagdown}{\underset{\diagup}{HC-N}}$, $\overset{\diagdown}{\underset{\diagup}{HC-CH}}$, or $\overset{\diagdown}{\underset{\diagup}{C=C}}$;

D is –CH= or =N-;

R^1 and R^2 independently are hydrogen or together are $-(CH_2)_n-$ in which n is equal to 0, 1, 2, or 3;

m is 0 or 1;

Y is $-L^1-$ or $-L^2-V(Z)_t-L^3-$ in which t is 0 or 1;

L^1 is alkylene, alkenylene, alkynylene, or one of the foregoing in which one or more methylenes are replaced by -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q)-, or $-N(R^3)-$;

L^2 is (a) alkylene, alkenylene, alkynylene, or one of the foregoing in which one or more methylenes are replaced by -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q′)-, -C(O)-, -N(R)-C(O)-, -C(O)-N(Q′)- or $-L^4(Q')-$, or (c) a direct bond;

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

L^3 is (a) alkylene, alkenylene, alkynylene, or one of the foregoing in which one or more methylenes are replaced by -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -N(Q′′)-, or $-N(R^5)$-, or (b) a direct bond;

L^4 is alkylene;

V is (a) a divalent arene, a divalent heteroarene, or a divalent saturated heterocycle when t is 0, or (b) a trivalent arene or trivalent heteroarene when t is 1;

Q, Q′, and Q′′ independently are hydrogen, $-AC(O)OR^6$, or $-AC(O)NR^6R^7$;

W is $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$, $-N(OM)C(O)R^8$, $-C(O)N(OM)R^8$;

Z is $-N(OM')C(O)N(R^{10})R^{11}$, $-N(R^{10})C(O)N(OM')R^{11}$, $-N(OM')C(O)R^{10}$, $-A'C(O)N(OM')R^{10}$, $-A'C(O)NR^{10}R^{11}$, or $-A'C(O)OR^{10}$;

A and A′ independently are a direct bond, alkylene, alkenylene, alkynylene, yloalkylaryl, yloarylalkyl, or diyloalkylarene or one of the foregoing in which one or more methylenes are replaced with -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, or $-S(O)_2$- and/or one or more methylidenes are replaced by =N-;

M and M′ independently are hydrogen, a pharmaceutically acceptable cation, or a metabolically cleavable group; and

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, and R^{11} are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl, alkylarylalkyl, or one of the foregoing in which one or more methylenes are replaced by -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, or $-S(O)_2$- and/or one or more methylidenes are replaced by =N-;

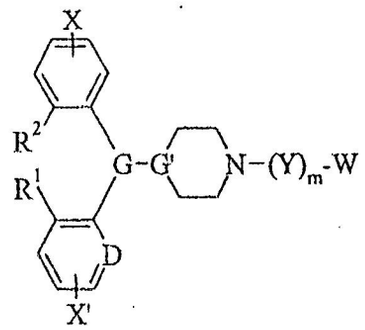
provided that, other than the oxygens bound to the sulfurs in -S(O)- and $-S(O)_2$-, when one or more methylenes are replaced with -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, or $-S(O)_2$- and when one or more methylidenes are placed with =N-, such replacement does not result in two heteroatoms

being covalently bound to each other;

and further provided that when m is 0, W is $-C(O)N(OM)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, or $-C(O)OR^8$.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

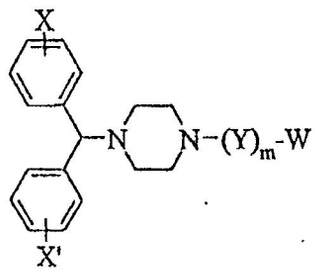
2. The compound of claim 1 having the formula I'':



I''

and the geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. The compound according to claim 1 having the formula II:

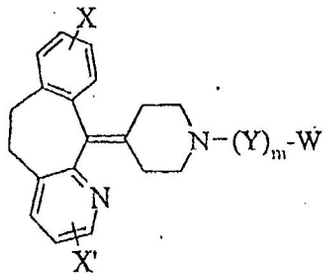


II

and the geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. The compound according to claim 1 having the formula III:

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. (REPUBLICA DE COLOMBIA)
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



III

and the geometrical isomers, enantiomers, diastereomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. The compound according to either of claims 3 or 4 wherein X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 0 and W is $-C(O)N(OH)-R^3$.

6. The compound according to either of claims 3 or 4 wherein X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 1 and W is $-N(OH)C(O)NH_2$.

7. The compound according to either of claims 3 or 4 wherein X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 1, Y is $-L^1-$, wherein L^1 is alkynylene, yloalkoxy, or yloalkoxyalkyl.

8. The compound according to either of claims 3 or 4 wherein X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 1, Y is $-L^2-V-L^3-$, t is 0, V is 1,4-phenylene or 1,3-phenylene, L^2 is yloalkoxy, and L^3 is alkylene, alkenylene, or alkynylene.

9. The compound according to either of claims 3 or 4 wherein X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 1, Y is $-L^2-V-L^3-$, t is 0, V is 2,5-furylene, L^2 is alkylene, and L^3 is alkylene, alkenylene, or alkynylene.

10. The compound according to either of claims 3 or 4 wherein X is -Cl, X′ is hydrogen, m is 1, Y is $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, t is 1, L^2 is yloalkoxy, V is trivalent 1,3-benzene, Z is $-AC(O)NR^3R^4$ or $-AC(O)OR^3$, and W is $-N(OH)C(O)NH_2$.

NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

11. A compound selected from the group consisting of compounds **2**, **4**, **5**, **6**, and **30**.

12. A compound selected from the group consisting of compounds **1**, **7**, **8**, **36**, and **44**.

13. A composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a compound according to any one of claims 1-12.

14. A method of simultaneously inhibiting both leukotriene- and histamine- mediated biological processes, the method comprising administering an effective leukotriene- and histamine- inhibiting amount of a compound according to any one of claims 1-12 to a subject in need of such inhibition.

15. A method of treating asthma, the method comprising administering to a patient suffering from asthma an amount of a compound according to any one of claims 1-12 sufficient to reduce or eliminate the asthma.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

The present invention provides 1,4 substituted piperazines, 1,4 substituted piperidines, and 1-substituted,4-alkylidenyl piperidines compounds. The compounds of the invention are dual function inhibitors having both leukotriene inhibition properties as well as antihistaminergic properties. The compounds are useful for treating asthma and rhinitis. Also provided are methods of inhibiting asthma and rhinitis by administering an effective asthma and rhinitis-relieving amount of the compounds to a subject in need thereof.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS (46) CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

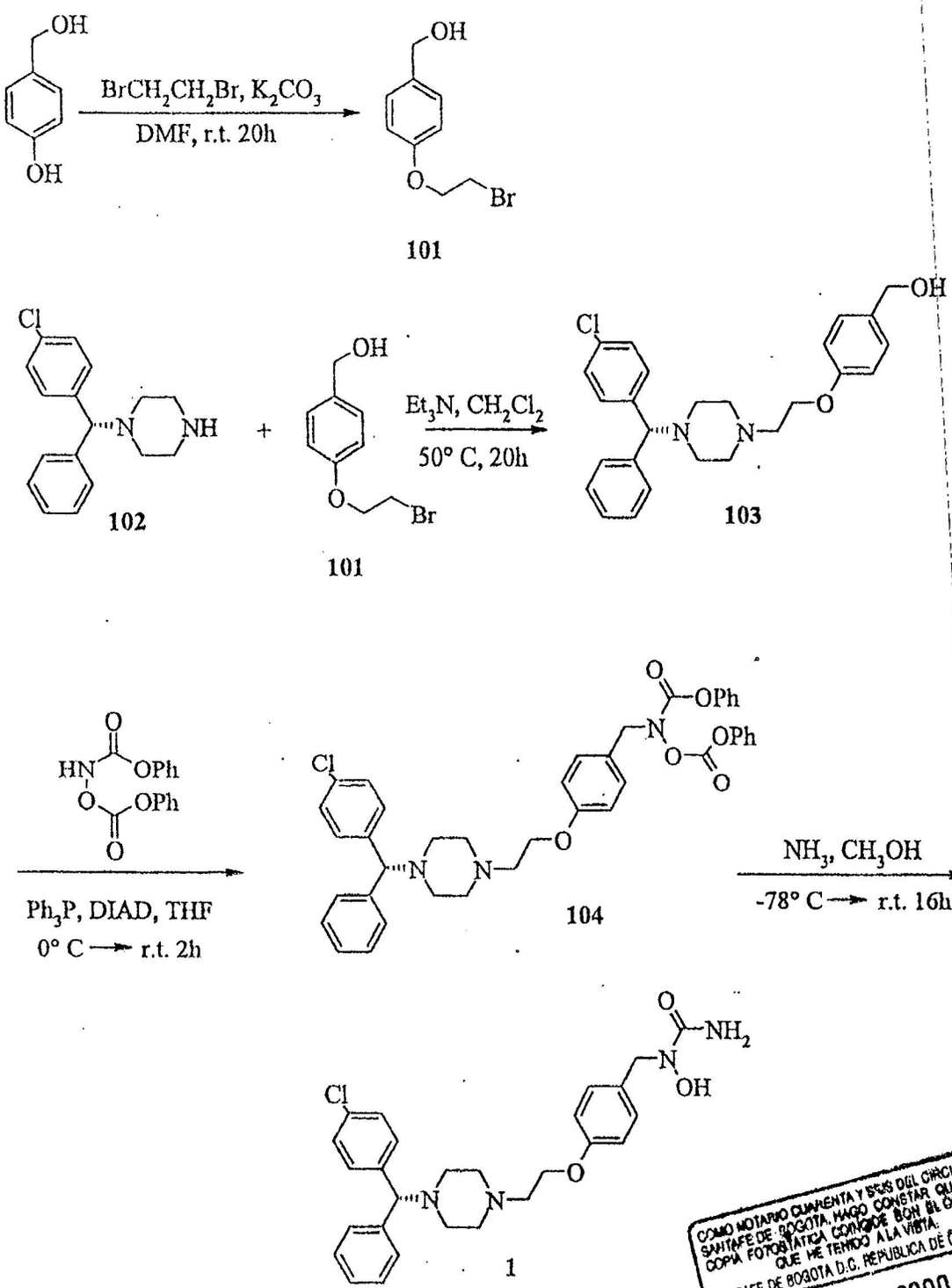
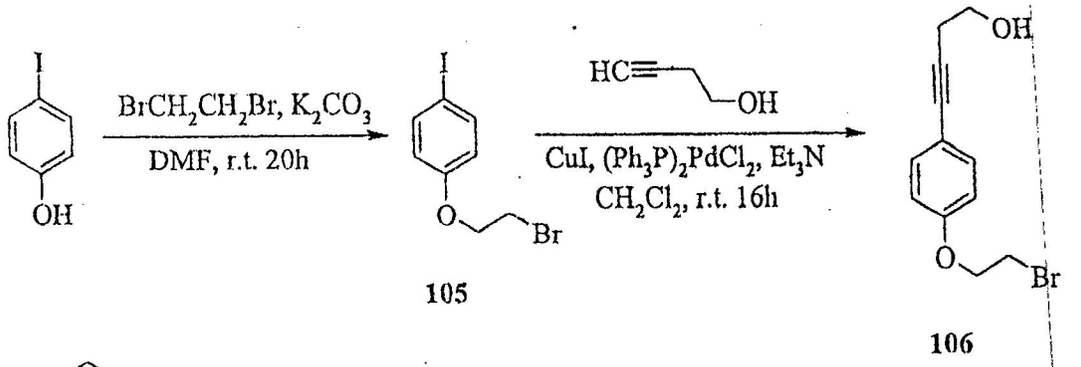
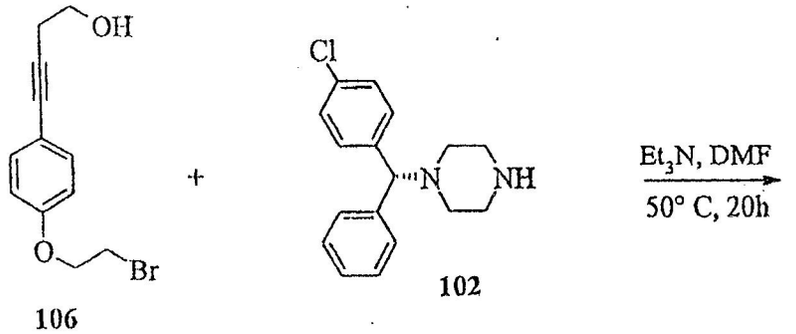
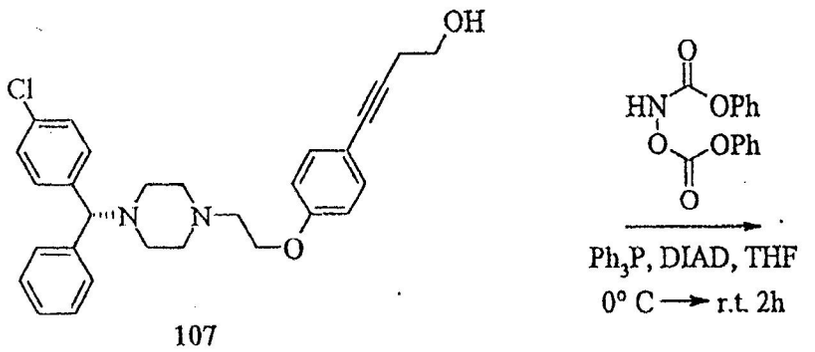


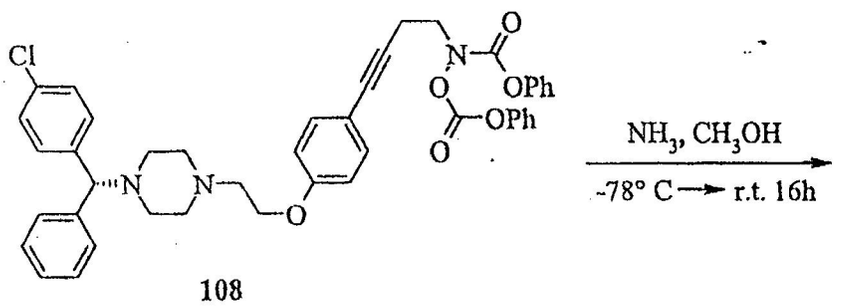
Fig. 1

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



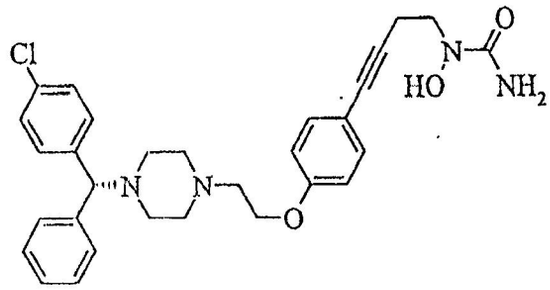






COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

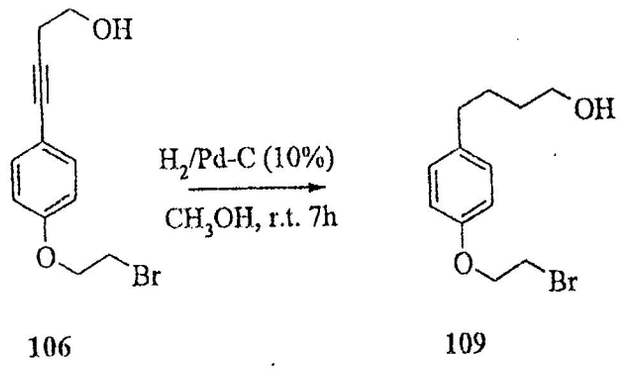
Fig. 2



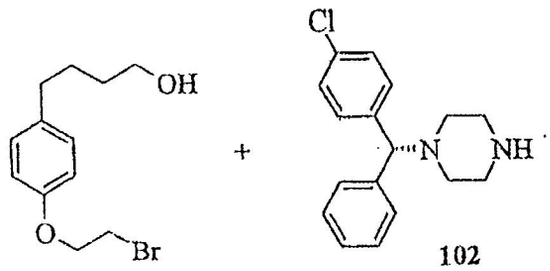
2

Fig. 2 (cont.)

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

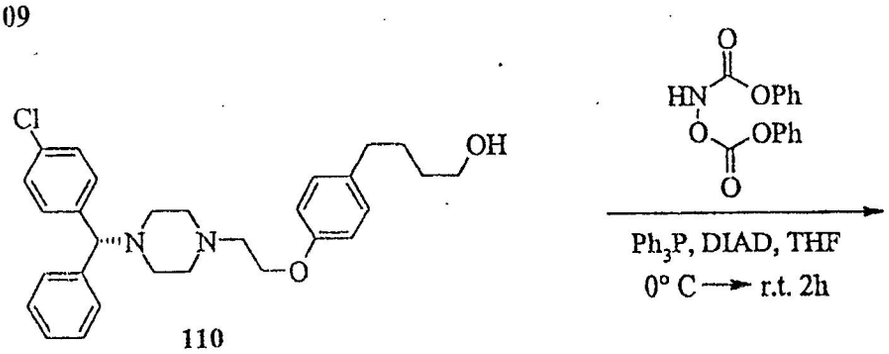


106 109

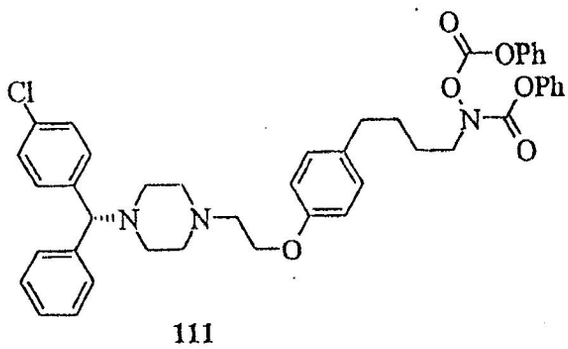


102

109



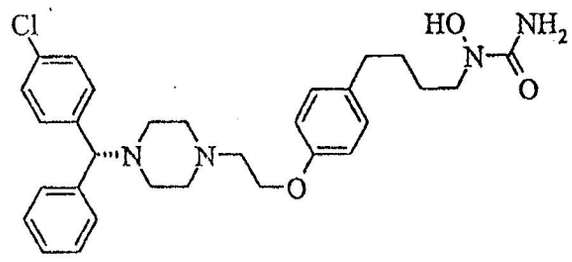
110



111

Fig. 3

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRIGE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



3

Fig. 3 (cont.)

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

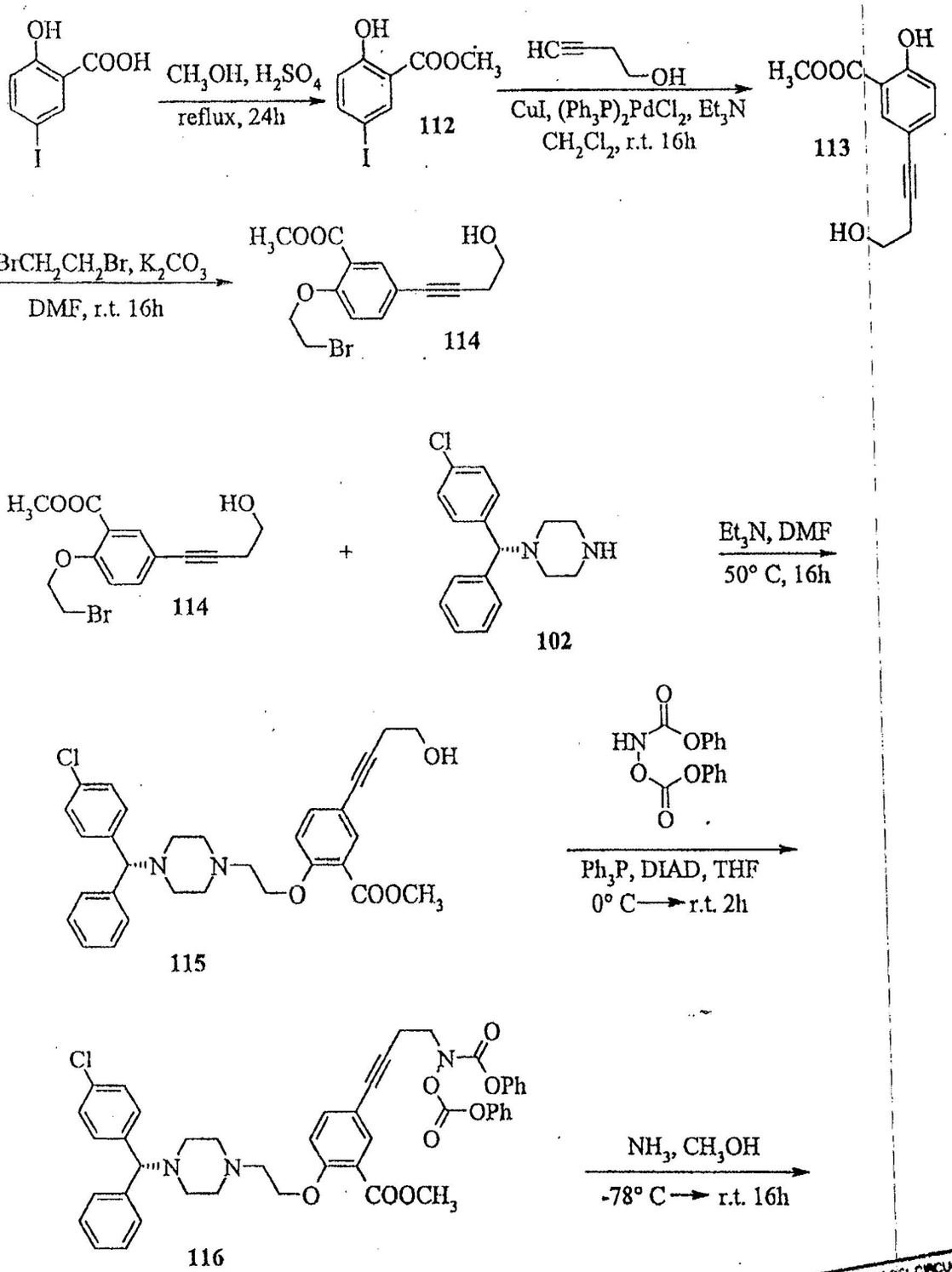
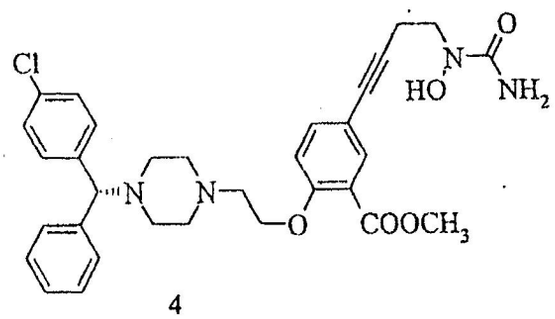
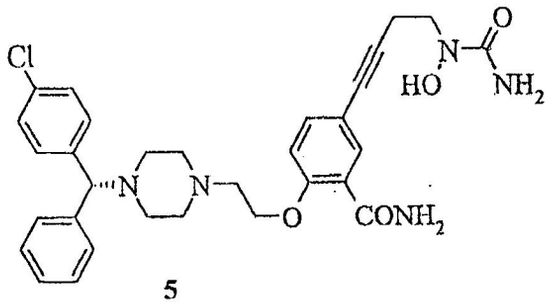


Fig. 4

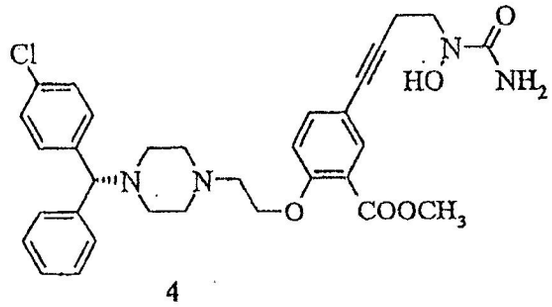
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



4

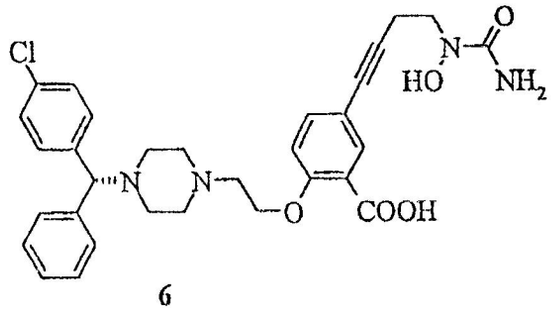


5



4

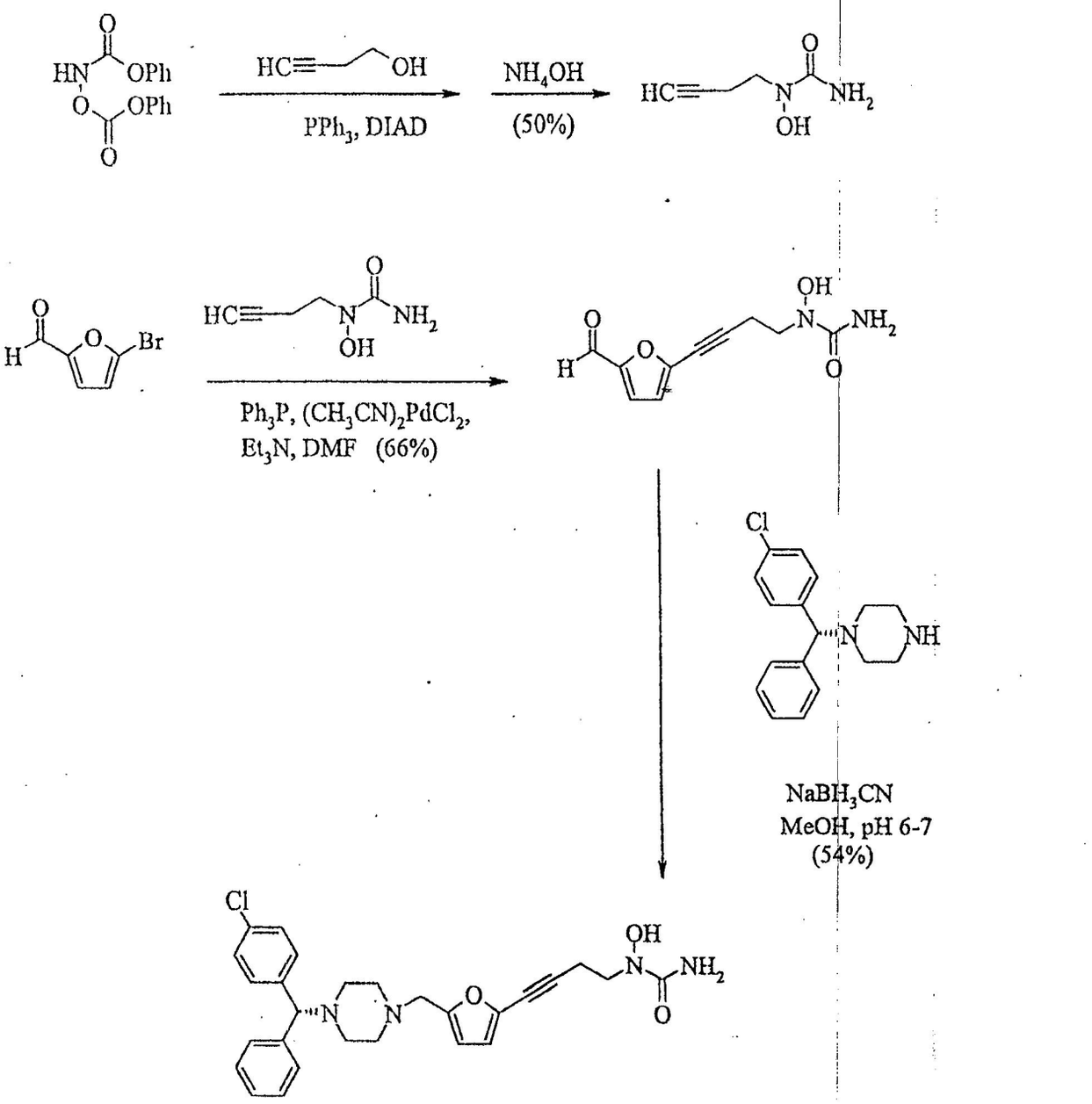
1M KOH/CH_3OH, 48h



6

Fig. 4 (cont.)

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



7

Fig. 5

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

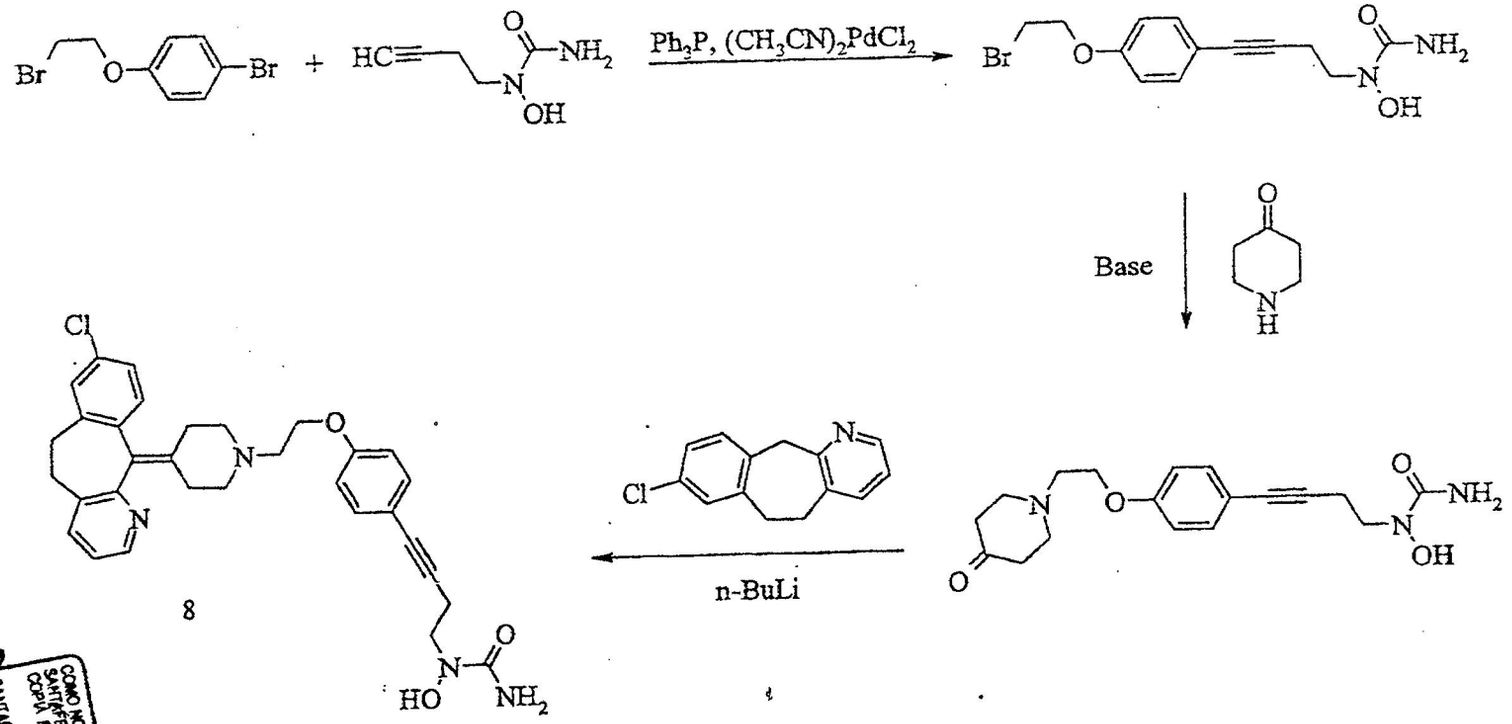
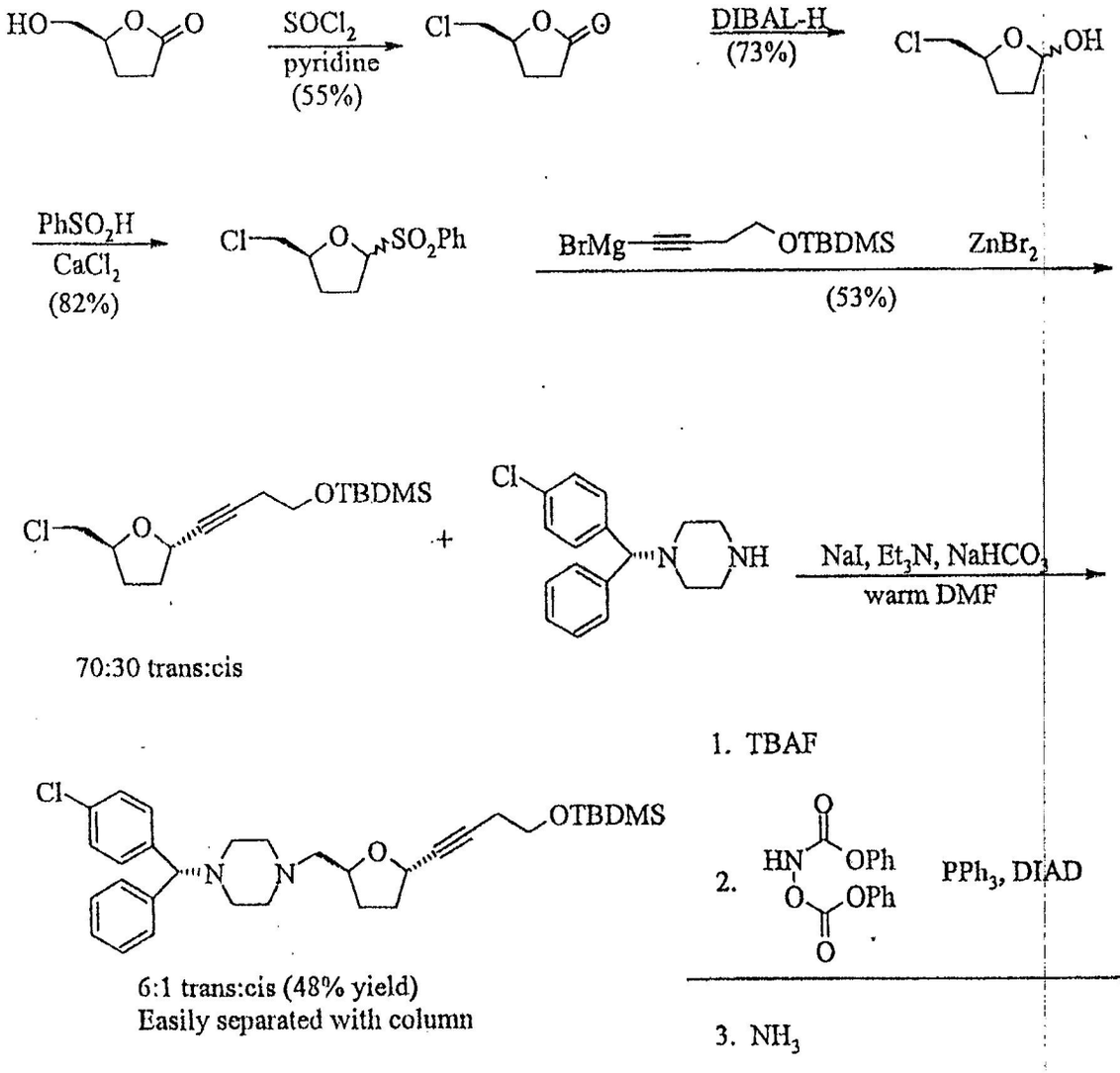


Fig. 6

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



50

Fig. 7

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
23 MAR 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

94.475
456

460

EL ABAJO FIRMANTE, FRANCISCO M. RAMIRO, CON DOMICILIO EN MADRID Y DE PROFESIÓN TRADUCTOR,

CERTIFICA

QUE LA MEMORIA ADJUNTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA SOLICITUD DE PATENTE DE LOS ESTADOS UNIDOS Nº 60/126.521

QUE FUE PRESENTADA EL 26 DE MARZO DE 1999.

Y PARA QUE CONSTE A TODOS LOS EFECTOS LO FIRMA EN MADRID, EN ESTE DÍA 10 DE MARZO DE 2000

FDO.

457

461

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A todo al que pueda interesar

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de patentes y marcas de los Estados Unidos

4 de febrero de 2000

LA PRESENTE CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS IDENTIFICADOS ABAJO COMO SOLICITUD DE PATENTE QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA LA CONCESIÓN DE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN SEGÚN EL ARTÍCULO 35 DEL CÓDIGO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Nº DE SOLICITUD: 60/126.521

FECHA DE PRESENTACIÓN: 26 DE MARZO DE 1999

POR AUTORIDAD DEL

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

P. SWAIN

OFICIAL CERTIFICADOR

458

462

Nº DE AGENTE: 98.710

HOJA DE PORTADA PARA UNA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (GRAN EMPRESA)
Esto es una solicitud de presentación de una solicitud provisional de patente según 37 CRF 1.53 (c)
INVENTOR(ES) Y SOLICITANTE(S)
Nombre de pila (primero y segundo si existe): RALPH
Apellido: SCANNELL
Domicilio: Hopkinton, MASSACHUSETTS

(X) En la página 2 anexa se citan otros inventores
Título de la invención (máximo 280 caracteres)
COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA TRATAR ASMA, ALERGIA Y TRASTORNOS INFLAMATORIOS
DIRECCIÓN POSTAL
o
(X) Empresa o Nombre: MICHAEL S. GREENFIELD

DIRECCIÓN:	McDONNELL BOEHNEN HULBERT & BERGHOFF 300 SOUTH WACKER DRIVE
CIUDAD:	CHICAGO
ESTADO:	ILLINOIS, C.P. 60606
TF:	312-913-0001
FAX:	312-913-0002
PAÍS:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

PARTES INCUIDAS EN LA SOLICITUD (marcar las correspondientes)

(X) MEMORIA DESCRIPTIVA	Nº DE PÁGINAS 48
(X) DIBUJOS	Nº DE PÁGINAS 10
(X) OTROS:	PÁGINA DE PORTADA (2 HOJAS)

FORMA DE PAGO DE LAS TASAS DE PRESENTACIÓN DE ESTA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (MARCAR EL CORRESPONDIENTE)

(X) CONTADO O TRANSFERENCIA INCLUIDA PARA SATISFACER LAS TASAS DE PRESENTACIÓN
TASAS DE PRESENTACIÓN: 150.00 DÓLERES AMERICANOS

La invención se realiza por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o con un contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos.
(X) No

FIRMA: FIRMADO ILEGIBLE
NOMBRE: MICHAEL S. GREENFIELD
TELEFONO: 312-913-0001
FECHA: 26 DE MARZO DE 1999
Nº DE REGISTRO: 37.142

USAR ÚNICAMENTE PARA PRESENTAR UNA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE
ENVIAR A: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

459
463

HOJA DE PORTADA PARA UNA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (GRAN EMPRESA)

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)		
NOMBRE DE PILA	APELLIDO	RESIDENCIA
PIERRE	CHATELAIN	WOLUWE SAINT PIERRE, BELGICA
ANNA	TOY-PALMER	ARLINGTON, MASSACHUSETTS
EDMOND	DIFFERDING	LOUVAIN-LA-NEUVE, BELGICA
JAMES	ELLIS	BOXFORD, MASSACHUSETTS
MARIE-AGNES	LASSOIE	BRAINE-LE-CHATEAU, BELGICA
MICHELLE	YOUNG	BELMONT, MASSACHUSETTS
XIONG	CAI	BELMONT, MASSACHUSETTS
SAJJAT	HUSSOIN	LEXINGTON, MASSACHUSETTS
GURMIT	GREWAL	NATICK, MASSACHUSETTS
TIMOTHY	LEWIS	FRAMINGHAM, MASSACHUSETTS

CERTIFICADO DE ENVÍO POR CORREO EXPRES

El abajo firmante, certifica que esta hoja de portada de solicitud de patente provisional, la solicitud de patente provisional y las tasas de presentación se depositan el 26 de marzo de 1999 en el Servicio Postal de los Estados Unidos como servicio "Postal Expres al destinatario" según 37 C.F.R. 1.10 y con destinatario el Comisionado Adjunto de Patentes, Washington, D.C. 20231.

Firma de la persona que realiza el envío
(firmado ilegible)

Nombre de la persona que realiza el envío
ERIK VARELA

USAR ÚNICAMENTE PARA PRESENTAR UNA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE
ENVIAR A: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS
(Número de agente 98.710)

TÍTULO: COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA, ALERGIA Y TRASTORNOS INFLAMATORIOS

INVENTORES:
Ralph Scannell
6 Cider Mill Rd.
Hopkinton, MA 01748
Ciudadano de los Estados Unidos de América

Pierre Chatelain
111, rue du Haras
B-1150 Woluwe Saint Pierre
Belgica
Ciudadano belga

Anna Toy-Palmer
20 Tanager Street
Arlintong, MA 02476
Ciudadano de los Estados Unidos de América

Edmond Differding
55, route de Blocry
B-1348 Louvain-La-Neuve
Belgica
Ciudadano de Luxemburgo

James Ellis
287 Main Street
Boxford, MA 01921
Ciudadano del Reino Unido

Marie-Agnes Lassoie
4, Chemin du Bois de Clabecq
B-1440 Braine-le-Chateau
Belgica
Ciudadano belga

Michelle Young
827 Belmont Street
Belmont, MA 02478
Ciudadano de los Estados Unidos de América

Xiong Cai
31 Oxford Av.
Belmont, MA 02478
Ciuidadno de la República Popular de China

Sajjat Hussoin
61 Laconia St.
Lexington, MA 02420
Ciudadano de los Estados Unidos de América

Gurmit Grewal
2 Course Brook Lane
Natick, MA 01760
Ciudadano de la India

Timothy Lewis
14 Temple St., Apt. 4E
Framingham MA 01702
Ciudadano de los Estados Unidos de América

COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA, ALERGIA Y TRASTORNOS INFLAMATORIOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la invención

La invención se refiere al campo de las piperazinas 1,4-sustituidas, las piperidinas 1,4-sustituidas y las 4-alquilidenilpiperidinas 1-sustituidas.

Sumario de la técnica relacionada

Los leucotrienos son potentes mediadores locales, que desempeñan una importante función en las respuestas inflamatorias y alérgicas que incluyen artritis, asma, psoriasis y enfermedad trombótica. Los leucotrienos son unos eicosanoides de cadena lineal producidos por la oxidación del ácido araquidónico por las lipoxigenasas. El ácido araquidónico se oxida por la 5-lipoxigenasa y se convierte finalmente en leucotrienos A4, B4, C4 o D4. Se conocen por ser potentes broncoconstrictores una mezcla de uno o más de tales leucotrienos. Así pues, los leucotrienos han demostrado desempeñar una importante función en la patología del asma. Una prueba indiscutible de la función de los leucotrienos en el asma se ha proporcionado por varios ensayos clínicos en los que los inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) (o antagonistas de receptor LTD4) de acción simple administrados por vía oral producen un beneficio terapéutico evidente en pacientes asmáticos. Estos beneficios incluyen la reducción en el uso de terapias clásicas frente al asma como los agonistas beta y los costicosteroides.

Es bien conocido en la técnica que ciertos compuestos aromáticos sustituidos con hidroxiurea y con hidroxiamida pueden actuar como inhibidores de la 5-LO. Por ejemplo, los documentos WO 92/09567 y WO 92/09566 describen una amplia variedad de compuestos de N-hidroxiurea y de ácido hidroxámico como inhibidores de la enzima lipoxigenasa.

Se ha determinado que la histamina desempeña una función en la inflamación en

462

general. Los antihistamínicos son los mejor posicionados notablemente para el control de la alergia. Además, se cree que la histamina desempeña una función en el asma. Por ejemplo, los leucotrienos de histamina y de cisteinilo (cLT) son conocidos ambos por ser mediadores clave en el tono de las vías respiratorias. Los estudios clínicos han demostrado que una terapia de combinación de un antagonista de receptor de cLT y un antihistamínico, administrados a doce pacientes con asma, redujo las respuestas asmáticas prematuras (EAR) y las respuestas asmáticas tardías (LAR) en un mayor grado que un solo agente de una acción simple. (A. Roquet, et al., *Am. J. Respir Crit. Care Med*, **155**, 1856 (1997)). Esto indica que la histamina desempeña una función en el asma.

Es bien conocido que ciertos compuestos de [bis(arilo sustituido y/o no sustituido) metil- y metileno]-1-piperidilo poseen actividad antihistaminérgica y numerosas publicaciones describen lo describen. Por ejemplo, Yanni *et al.* (documentos US 4.810.713 y 4.950.674) describen compuestos de [[bis(aril)metil- o metileno-]-1-piperidinil]alcoxi -arilo y -heteroarilo para el tratamiento de fenómenos alérgicos, incluyendo el asma y la rinitis. Teng *et al.* (documento US 5.070.087) describen [bis(aril)metil- y metileno]-N-[(fenoxi y feniltio)alquil]piperidinas para contrarrestar los efectos de la histamina en alergias.

Otros autores han mostrado compuestos de [bis(aril)metil]piperazin-1-ilo para uso como antiasmáticos y antialérgicos que inhiben la liberación de leucotrienos (por ejemplo, el documento JP 97077754). El documento U.S. 4.525.358 describe ácido 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-acético y sus amidas como agentes antialérgicos, espasmolíticos y antihistamínicos. El documento JP 7138230 describe derivados del ácido 4-aralquil-1-piperazinil-carboxílico insaturado útiles como agentes antialérgicos para el tratamiento, por ejemplo, de asma y rinitis. El documento WO 97/23466 describe la preparación de N-diarilmetilpiperazinas como analgésicos.

Sin embargo, ninguna referencia técnica describe, sugiere o contempla combinar

463

la funcionalidad inhibidora de 5-LO de restos hidroxiurea con las propiedades antihistaminérgicas de los restos [bis(arilo sustituido y/o no sustituido) metil- y metileno]-1-piperidilo o -1-piperazinilo en una única entidad, proporcionando un compuesto que posee la doble función de actuar como antihistaminérgico y como inhibidor de la 5-LO.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen propiedades duales, poseyendo cada compuesto propiedades de inhibición de la 5-LO así como propiedades antihistaminérgicas. En una realización preferida, cada uno de los nuevos compuestos de la invención funciona como inhibidor de la 5-LO y como antagonista del receptor H1 de la histamina.

Los compuestos de la invención son útiles para tratar asma y rinitis. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y procedimientos para tratar el asma y la rinitis con las composiciones farmacéuticas.

Los compuestos descritos en la presente se pueden usar también como herramientas de investigación para vías biológicas en estudio que impliquen los leucotrienos y la histamina y, en particular, para elucidar con más detalle la función de la histamina en la broncoconstricción.

Todas las solicitudes de patente, patentes y otras publicaciones citadas en la presente memoria se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la síntesis del compuesto **1**.

La Figura 2 muestra la síntesis del compuesto **2**.

La Figura 3 muestra la síntesis del compuesto 3.

La Figura 4 muestra la síntesis del compuesto 4, **5** y **6**.

La Figura 5 muestra la síntesis del compuesto 7.

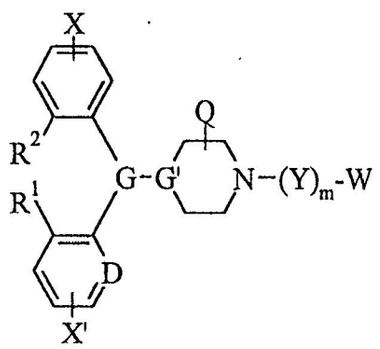
La Figura 6 muestra una síntesis alternativa del compuesto **8**.

La Figura 7 muestra la síntesis del compuesto 50.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos

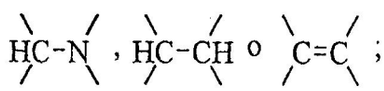
En un aspecto, la presente invención comprende compuestos de fórmula I, incluyendo los isómeros geométricos, los enantiómeros, los diastereoisómeros, racematos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I

en la que:

X y X′ son, independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, trifluorometilo o $-(Y')_{m'}-W'$;

G y G′, juntos, forman  ;

D es –CH= o =N-;

R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno o juntos son $-(CH_2)_n-$, siendo n igual a 0, 1, 2 ó 3;

m y m′ son, independientemente, 0 ó 1;

Y e Y′ son $-L^1-$ o $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, siendo t 0 ó 1;

L^1 es alquileno, alquenileno, alquinileno, o uno de los anteriores en los que uno o

465

más metilenos están reemplazados por -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N(Q)- o -$N(R^3)$-;

L^2 es (a) alquileno, alquenileno, alquinileno, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N(Q´)-, o -$N(R^4)$-, o (b) -L^4-C(O)-N(Q´)- o -L^4(Q´)-, o (c) un enlace directo;

L^3 es (a) alquileno, alquenileno, alquinileno, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N(Q´´)-, o -$N(R^5)$-, o (b) un enlace directo;

L^4 es alquileno;

V es (a) un areno divalente, un heteroareno divalente, o un heterociclo saturado divalente cuando t es 0, o (b) un areno trivalente o un heteroareno trivalente cuando t es 1;

Q, Q´ y Q´´ son, independientemente, hidrógeno, -AC(O)OR^6, o -AC(O)NR^6R^7;

W y W´ son, independientemente, -N(OM)C(O)$N(R^8)R^9$, -$N(R^8)$C(O)N(OM)R^9, -N(OM)C(O)R^8, -C(O)N(OM)R^8, -C(O)NR^8R^9, O –C(O)OR^8, con la condición de que al menos uno de W y W' es –N(OM)C(O)$N(R^8)R^9$, -$N(R^8)$C(O)N(OM)R^9, o -N(OM)C(O)R^8 o -C(O)N(OM)R^8;

Z es –N(OM´)C(O)$N(R^{10})R^{11}$, -$N(R^{10})$C(O)N(OM´)R^{11}, -N(OM´)C(O)R^{11}, -A´C(O)N(OM´)R^{11}, -A´C(O)$NR^{10}R^{11}$, -A´C(O)OR^{10}

A y A´ son, independientemente, un enlace directo, alquileno, alquenileno, alquinileno, iloalquilarilo, iloarilalquilo, o diiloalquilareno o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados con -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$- y/o uno o más metilenos están reemplazados por =N-;

M y M´ son, independientemente, hidrógeno, un catión farmacéuticamente aceptable o un grupo saliente desde el punto de vista metabólico; y

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-

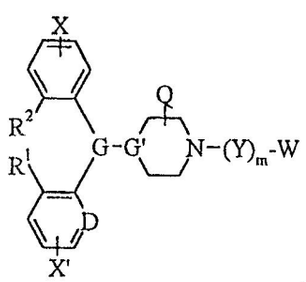
466
470

y/o uno o más metilenos están reemplazados por =N-;

con la condición de que, a diferencia de los oxígenos unidos a los azufres en -S(O)- y -$S(O)_2$-, cuando uno o más metilenos están reemplazados con -O-, -NH-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$- y cuando uno o más metilidenos están reemplazados con =N-, dicha sustitución no origina dos heteroátomos unidos covalentemente entre sí;

y con la condición adicional de que cuando m es 0, W es $-C(O)N(OM)R^8$, $-C(O)NR^8R^9$ o $-C(O)OR^8$.

Con preferencia, los compuestos de la presente invención son aquellos que tienen la fórmula **I'**:



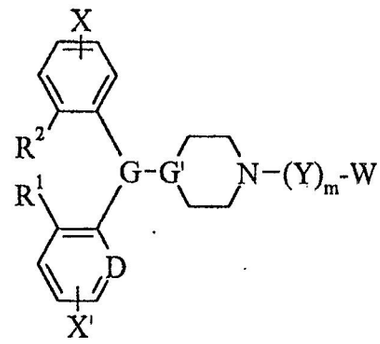
I'

y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que cada una de las variables es como se han definido antes, salvo que:

X y X' son, independientemente, -H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, o trifluorometilo; y

W es $-N(OM)C(O)N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)N(OM)R^9$ o $-N(OM)C(O)R^8$ o $-C(O)N(OM)R^8$.

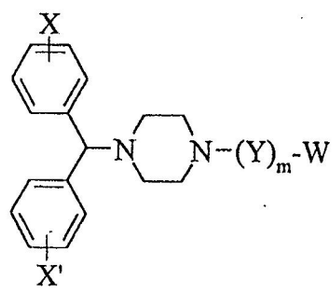
En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención vienen dados por la fórmula **I''**:



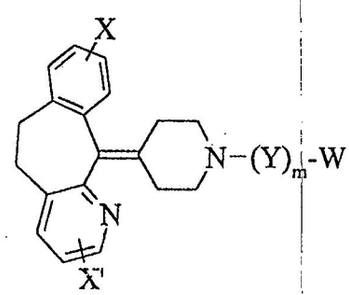
I''

y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que cada una de las variables es como se han definido antes.

En otras realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula **I** están representados por las siguientes fórmulas, **II** y **III**:



II



III

y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que cada una de las variables es como se han definido antes.

Realizaciones más preferidas de los compuestos de fórmula **II** y **III** y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que cada una de las variables es como se han definido antes, salvo porque:

1. X es -Cl, X' es hidrógeno, m es 0 y W es $-C(O)N(OM)R^3$;

2. X es -Cl, X′ es hidrógeno, m es 1, y W es $-N(OH)C(O)NH_2$;

3. X es -Cl, X′ es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^1-$, siendo L^1 alquinileno, iloalcoxi o iloalcoxilquilo;

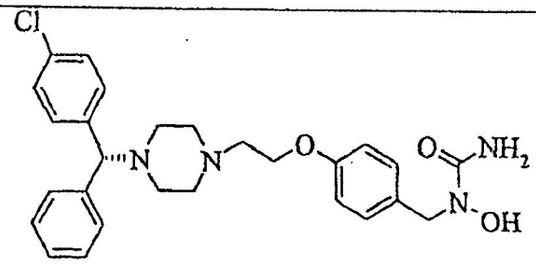
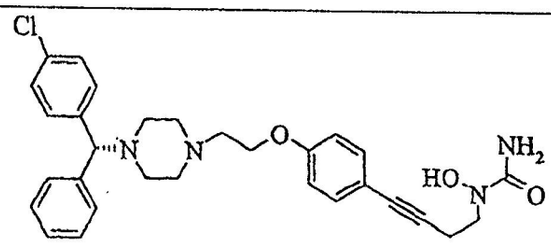
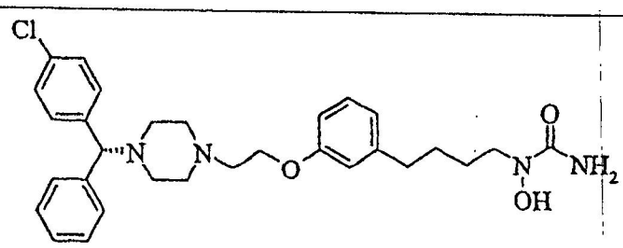
4. X es -Cl, X′ es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^2-V-L^3-$, t es 0, V es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, L^2 es iloalcoxi y L^3 es alquileno, alquenileno o alquinileno;

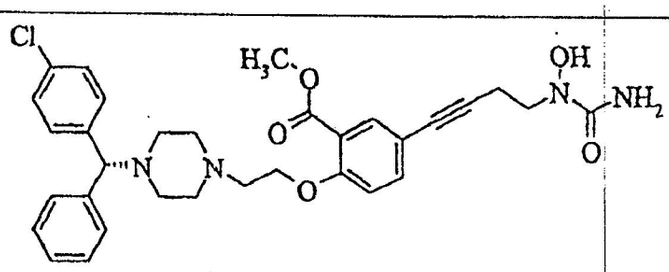
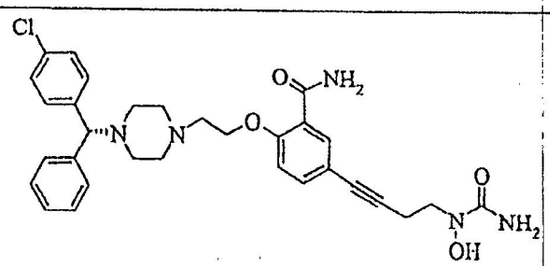
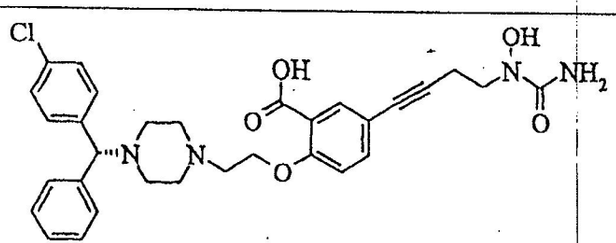
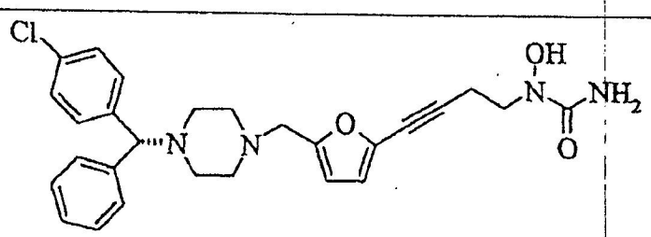
5. X es -Cl, X′ es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^2-V-L^3-$, t es 0, L^2 es 2,5-furileno, L^2 es alquileno y L^3 es alquileno, alquenileno o alquinileno; o

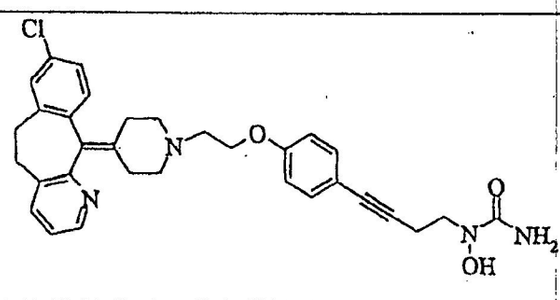
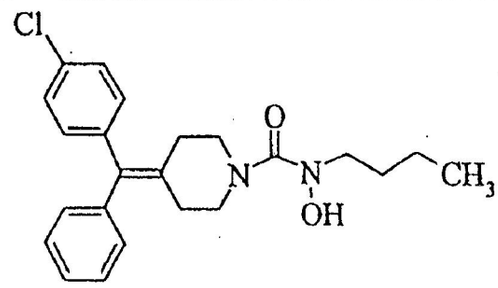
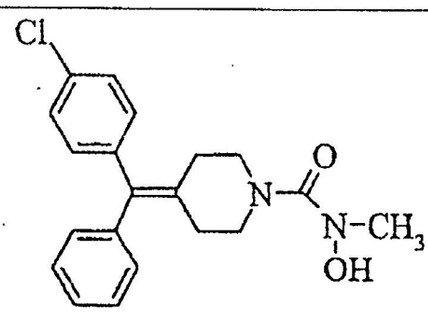
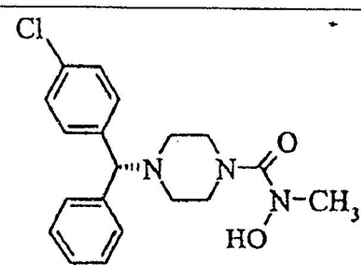
6. X es -Cl, X' es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^2-V(Z)_t-L^3$, t es 1, L^2 es iloalcoxi, V es heteroareno trivalente, Z es $-AC(O)NR^3R^4$ o $-AC(O)OR^3$ y W es $-N(OH)C(O)NH_2$.

Los compuestos de la invención incluyen:

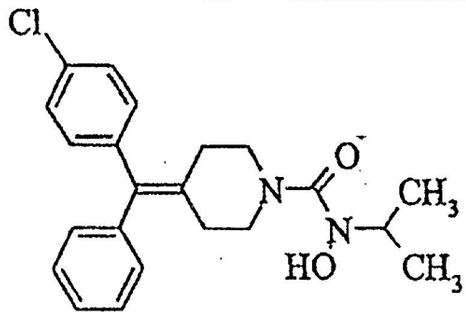
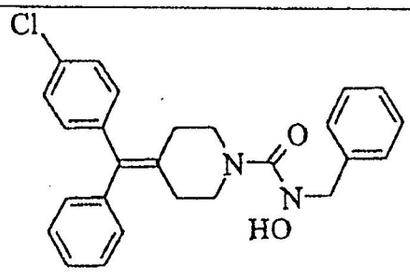
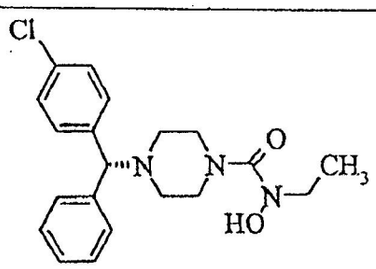
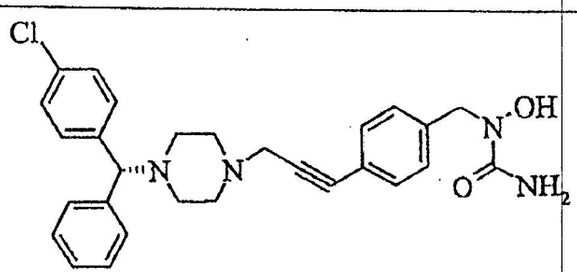
969

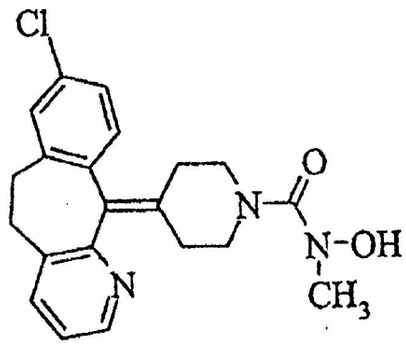
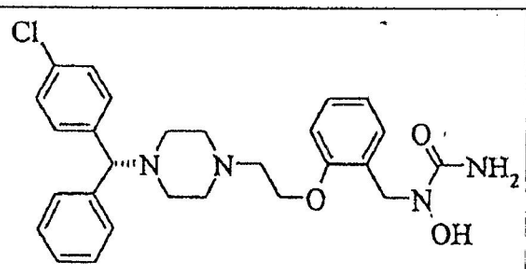
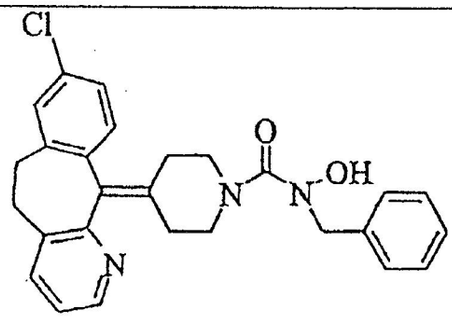
Comp. nº	Estructura y nombre
1	 N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]metil}amino-N-hidroxiamida
2	 N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)fenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
3	 N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]butil}amino-N-hidroxiamida

Comp. nº	Estructura y nombre
4	 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]benzoato de metilo
5	 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]benzamida
6	 ácido 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]benzoico
7	 N-{4-[5-({4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}metil) (2-furil)]but-3-inil}amino-N- hidroxiamida

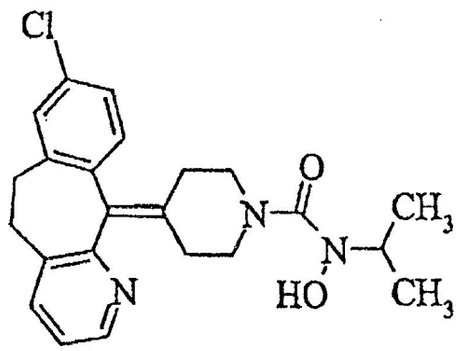
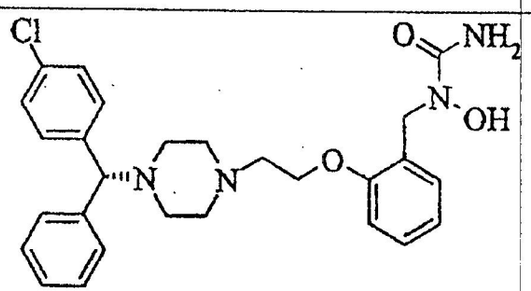
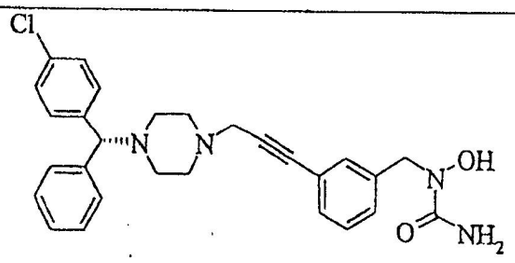
Comp. nº	Estructura y nombre
8	 amino-N-[4-(4-{2-[4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil]etoxi}fenil)but-3-inil]-N-hidroxiamida
9	 N-butil-{4-[(4-clorofenil)fenilmetilen]piperidil}-N-hidroxicarboxamida
10	 {4-[(4-clorofenil)fenilmetilen]piperidil}-N-hidroxi-N-metilcarboxamida
11	 {4-[((1R)(4-clorofenil)fenilmetilen]piperidil}-N-hidroxi-N-metilcarboxamida

472
476

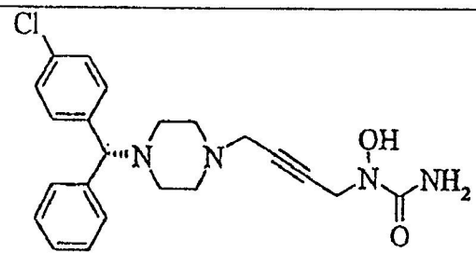
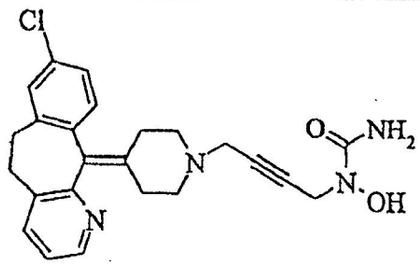
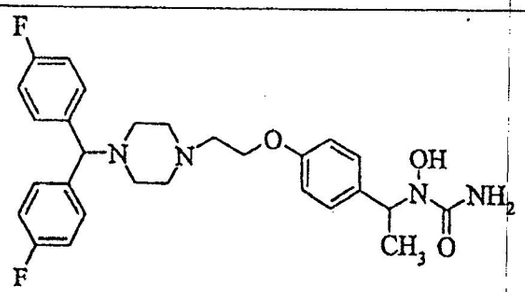
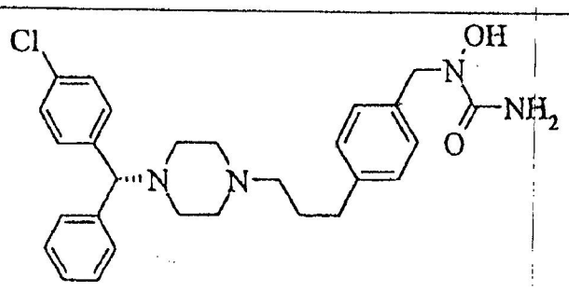
Comp. nº	Estructura y nombre
12	 {4-[(4-clorofenil)fenilmetilen]piperidil}-N-hidroxi-N-(metiletil)carboxamida
13	 {4-[(4-clorofenil)fenilmetilen]piperidil}-N-hidroxi-N-bencilcarboxamida
14	 {4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetilen]piperazinil}-N-etil-N-hidroxicarboxamida
15	 N-{[4-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}prop-1-inil)-fenil]metil}amino-N-hidroxiamida

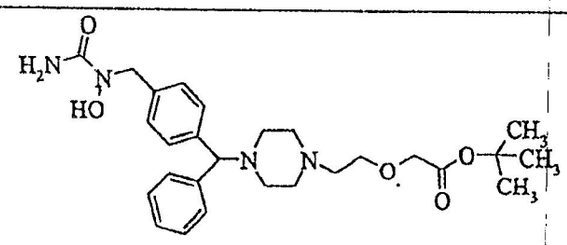
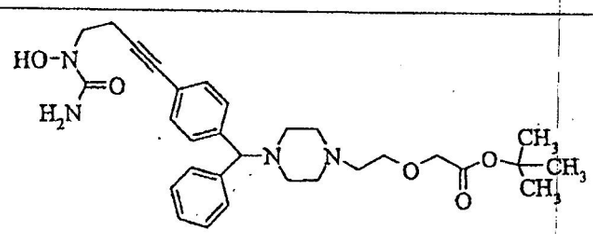
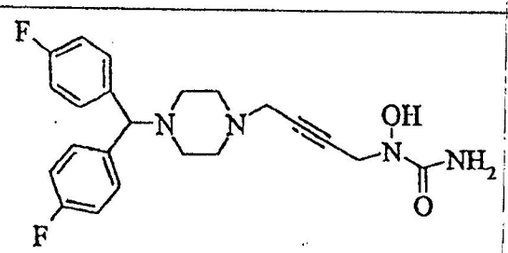
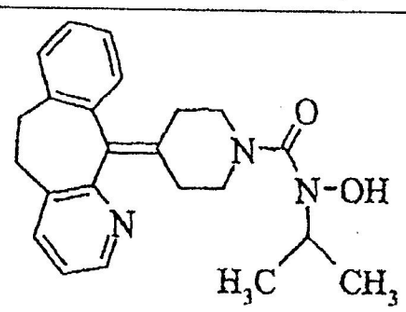
Comp. nº	Estructura y nombre
16	 [4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil]-N-hidroxi-N-metilcarboxamida
17	 N-{[3-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]metil}-amino-N-hidroxiamida
18	 [4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil]-N-hidroxi-N-bencilcarboxamida

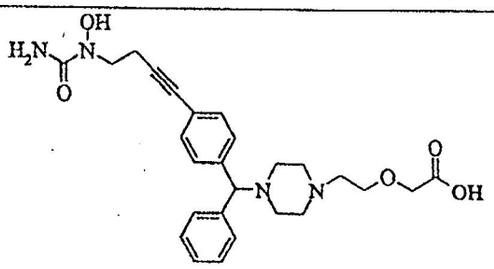
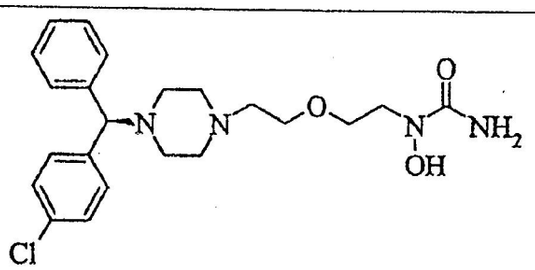
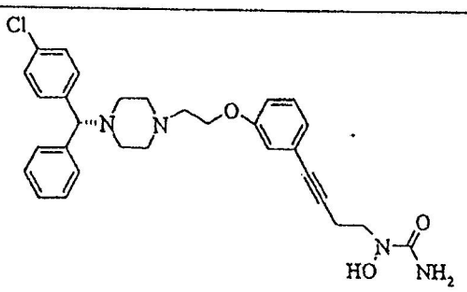
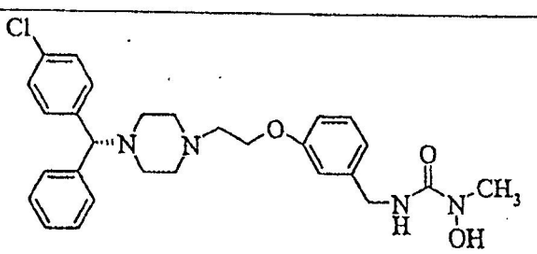
474
478

Comp. nº	Estructura y nombre
19	 [4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil]-N-hidroxi-N-(metiletil)carboxamida
20	 N-{[2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]metil}amino-N-hidroxiamida
21	 N-{[3-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}prop-1-inil)fenil]metil}amino-N-hidroxiamida

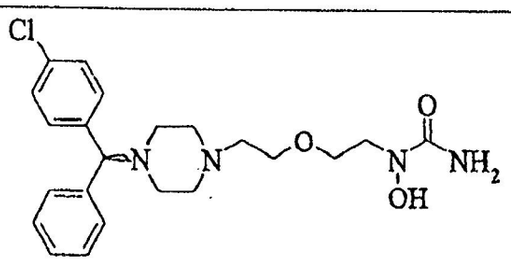
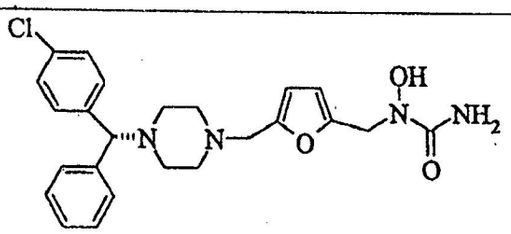
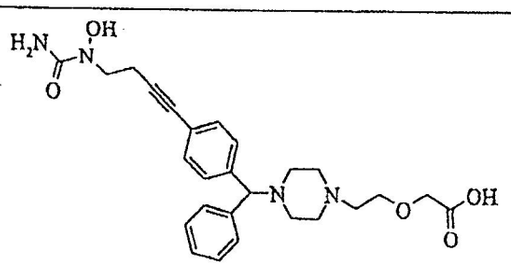
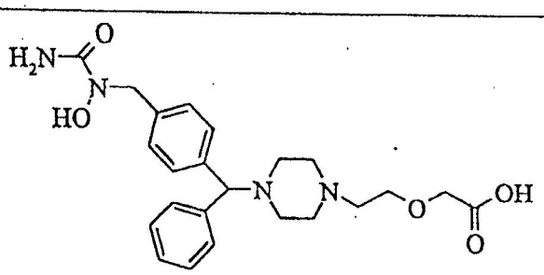
975
479

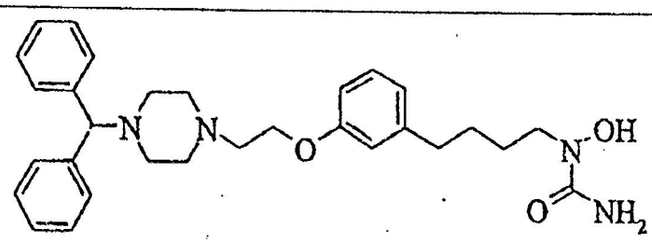
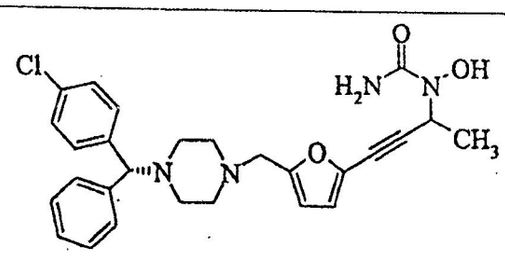
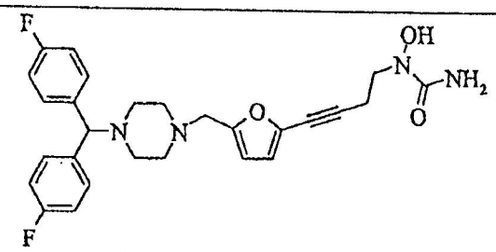
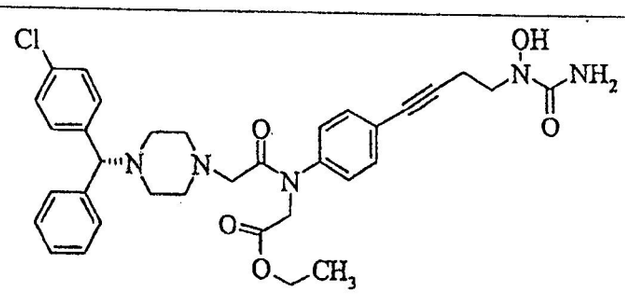
Comp. nº	Estructura y nombre
22	 N-(4-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}but-2-inil)amino-N-hidroxiamida
23	 N-{4-[4-(8-cloro(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[2,3-b][7]anulen-11-iliden))piperidil]but-2-inil}-amino-N-hidroxiamida
24	 amino-N-{[4-(2-{4-[bis(4-fluorofenil)-metil]piperazinil}etoxi)fenil]etil}-N-hidroxiamida
25	 N-{[4-(3-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}propil) fenil]metil}amino-N-hidroxiamida

Comp. nº	Estructura y nombre
26	 2-{2-[4-({4-[(aminohidroxicarbonilamino)metil]fenil}fenilmetil)piperazinil]-etoxi}acetato de terc-butilo
27	 2-{2-[4-({4-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]fenil}fenilmetil)piperazinil]-etoxi} acetato de terc-butilo
28	 amino-N-(4-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]-piperazinil}but-2-inil)-N-hidroxiamida
29	 (4-(5,6-dihidrobenzo[f]piridin[7]anulen-11-iliden)piperidil)-N-hidroxi-N-(metiletil)carboxamida

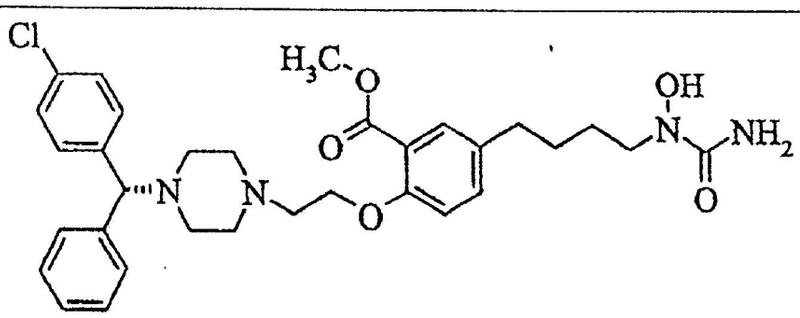
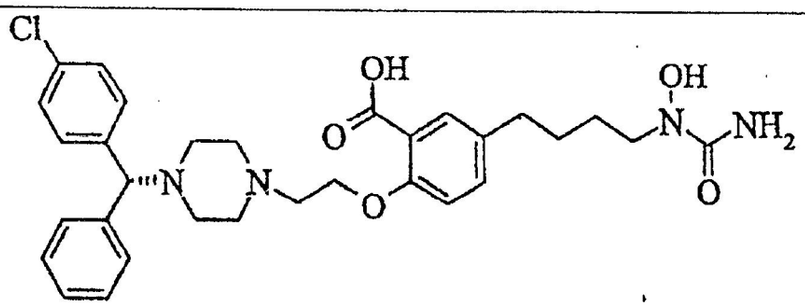
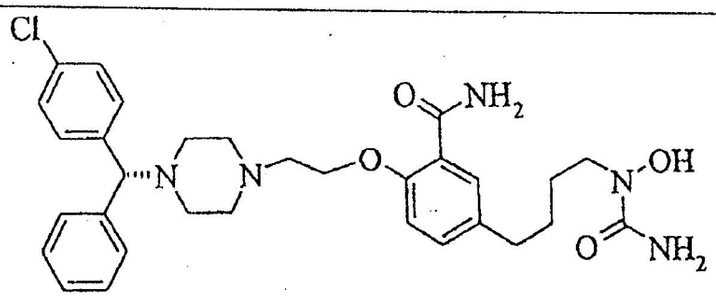
Comp. nº	Estructura y nombre
34	 ácido 2-{2-[4-({4-[4-(aminohidroxicarbonil-amino)but-1-inil]fenil}fenilmetil)-piperazinil]etoxi} acético
35	 N-[2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)etil]amino-N-hidroxiamida
36	 N-{4-[3-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)fenil]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida
37	 N-{[3-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)fenil]metil}(metil(hidroxia-mino))carboxamida

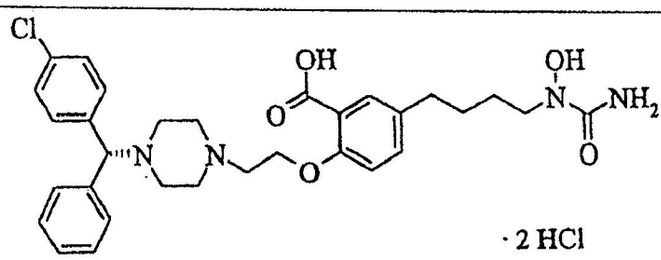
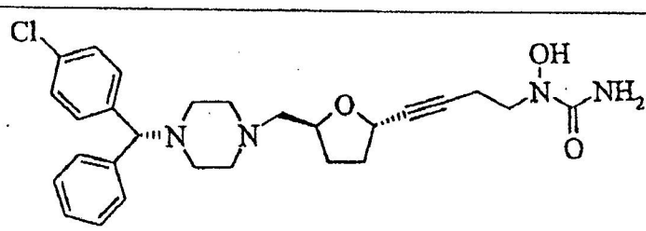
479
483

Comp. nº	Estructura y nombre
38	 N-[2-(2-{4-[(1S)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)etil]amino-N-hidroxiamida
39	 N-{[5-({4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}metil) (2-furil)]metil}amino-N-hidroxiamida
40	 ácido 2-{2-[4-({4-[4-(aminohidroxicarbonil-amino)but-1-inil]fenil}fenilmetil)piperazinil]-etoxi} acético
41	 ácido 2-{2-[4-({4-[(aminohidroxicarbonil-amino)metil]fenil} fenilmetil)piperazinil]-etoxi}acético

Comp. n°	Estructura y nombre
42	 amino-N-[4-(3-{2-[4-(difenilmetil)-piperazinil]etoxi}fenil) butil]-N-hidroxiamida
43	 N-{3-[5-({4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}metil) (2-furil)]-1-metilprop-2-inil}amino-N-hidroxiamida
44	 amino-N-{4-[5-({4-[bis(4-fluorofenil)-metil]piperazinil}metil)(2-furil)]but-3-inil}- N-hidroxiamida
45	 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-N-{4-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]fenil}acetilamino)acetato de etilo

481
485

Comp. nº	Estructura y nombre
46	 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]benzoato de metilo
47	 ácido 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)butil]benzoico
48	 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]-piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)butil] benzamida

Comp. nº	Estructura y nombre
49	 · 2 HCl ácido 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)butil]benzoico · 2HCl
50	 N-{4-[5-({4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazinil}metil)(2S,5S)oxolan-2-il]but-3-inil}amino-N-hidroxiamida

Compuestos particularmente preferidos son los listados en la Tabla I, *infra*.

Más preferidos son los compuestos **2, 4, 5, 6 y 30** y los compuestos **1, 7, 8, 3**

44.

Definiciones

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diferentes restos químicos que constituyen los compuestos de la invención y, a no ser que se indique de otro modo, se pretenden aplicar de manera uniforme en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones.

El término alquilo se refiere a un resto alcano lineal, ramificado o cíclico saturado de C_1 a C_6 univalente e incluye de forma específica, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con cualquier grupo apropiado, incluyendo, aunque sin estar limitado a los mismos, R^3 o uno o más restos seleccionados del grupo formado por halo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, protegido o no protegido según sea lo necesario, como es bien conocido por los técnicos en la materia o como se describe, por ejemplo, en Greene, *et al.*, "Protective Groups en Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

El término alcoxi se refiere a un resto alquilo que tiene un terminal –O- con una valencia libre, por ejemplo, CH_3CH_2-O-;

El término iloalcoxi es un alcoxi (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno del resto alquilo proporcionando un radical divalente, por ejemplo, -CH_2CH_2O- o -$CH(CH_3)O$-.

El término iloalcoxialquilo se refiere a un resto dialquil éter divalente que tiene una valencia libre en cada uno de los restos alquilo, siendo dichos restos alquilo iguales o distintos, por ejemplo, -$CH_2CH_2CH_2$-O-CH_2-.

El término alquileno se refiere a un resto alquilo (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno proporcionando un radical divalente, por ejemplo,

$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$.

El término alquenilo se refiere a un hidrocarburo C_2-C_6 lineal o ramificado o, en el caso de C_{5-6}, cíclico, con al menos un doble enlace, opcionalmente sustituido como se ha descrito antes. El término alquenileno se refiere a un resto alquenilo (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno proporcionando un radical divalente, por ejemplo,

$-CH_2CH=CHCH_2-$.

El término alquinilo se refiere a un hidrocarburo de C_2 a C_6 lineal o ramificado con al menos un triple enlace (opcionalmente sustituido como se ha descrito antes) y que incluye de forma específica, acetilenilo, propinilo y $-C\equiv C-CH_2$(alquilo), incluyendo $-C\equiv C-CH_2(CH_3)$.

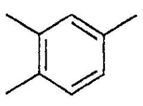
El término alquinileno se refiere a un resto alquinilo (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno proporcionando un radical divalente, por ejemplo, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$.

El término arilo se refiere a un fenilo univalente (preferiblemente), bifenilo o naftilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con cualquier grupo adecuado, incluyendo, aunque sin estar limitado a los mismos, uno o más restos seleccionados del grupo formado por halo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, no protegido o protegido según sea lo necesario, como es bien conocido por un técnico en la materia, por ejemplo, como se describe en Greene, et al., "Protective Groups en Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991 y, preferiblemente, con halo (incluyendo aunque sin limitarse a fluoro), alcoxi (incluyendo metoxi), ariloxi (incluyendo fenoxi), W, ciano o R^3.

Los términos arileno y areno divalente se refieren a un resto arilo (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un hidrógeno proporcionando un radical divalente, por ejemplo,

$-C_6H_4-$.

El término areno trivalente se refiere a un resto arileno (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un grupo hidrógeno proporcionando un radical trivalente, por ejemplo,



El término iloalquilarilo se refiere a un resto arilo sustituido con alquilo divalente en el que existe una valencia abierta sobre el resto alquilo y una sobre el resto arilo, por ejemplo,

$-CH_2-CH_2-C_6H_4-$.

El término iloarilalquilo se refiere a un resto alquilo sustituido con alquilo divalente en el que existe una valencia abierta sobre el resto alquilo y una sobre el resto arilo, por ejemplo,

$-C_6H_4-CH_2-CH_2-$.

El término diilodialquilareno se refiere a un areno divalente, sustituido con dialquilo en el que existe una valencia abierta sobre cada uno de los restos alquilo (que pueden ser iguales o distintos), por ejemplo, $-CH_2-C_6H_4-CH_2CH_2-$.

El término heteroátomo se refiere a O, S, o N.

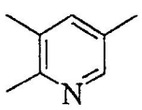
El término heterociclo se refiere a un resto alquilo, alquenilo o alquinilo cíclico como se han definido antes, en los que uno o más átomos de carbono del anillo está reemplazado con un heteroátomo.

Los términos heteroarileno y heteroareno divalente se refieren a un arileno (o heteroareno divalente) que incluye al menos un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno en

436
490

el anillo aromático, que puede estar opcionalmente sustituido como se describe antes para los grupos arilo. Ejemplos no limitantes son pirrileno, furileno, piridileno, 1,2,4-tiadiazolileno, pirimidileno, tienileno, isotiazolileno, imidazolileno, tetrazolileno, pirazinileno, pirimidileno, quinolileno, isoquinolileno, benzotienileno, isobenzofurileno, pirazolileno, indolileno, purinileno, carbazolileno, benzimidazolileno e isoxazolileno.

El término heteroareno trivalente se refiere a un resto heteroarilo (como se ha definido antes) en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno proporcionando un radical trivalente, por ejemplo.



El término halo se refiere a cloro, fluoro, yodo o bromo.

Cuando un grupo metileno de un alquilo, alquileno o alquinilo (o sus radicales homólogos divalentes) está reemplazado por O, -NH-, -S-, -S(O)- o $-S(O)_2-$, puede estar en cualquier posición adecuada en el resto, bien en una posición terminal o interna, por ejemplo, CH_3CH_2-O-, CH_3-O-CH_2-, CH_3CH_2NH- y CH_3NHCH_2-.

Las valencias abiertas en los restos libres descritos en la presente memoria pueden presentarse en uno cualquiera (o más para radicales divalentes) de los átomos del resto. Por ejemplo, el resto alquilo C_3 monovalente incluye propilo e isopropilo. Como otro ejemplo, el resto alquileno C_4 monovalente incluye tetrametileno ($-CH_2(CH_2)_2CH_2-$) y etiletileno ($-CH(CH_2CH_3)CH_2-$).

El término anión orgánico o inorgánico se refiere a un resto orgánico o inorgánico que soporte una carga negativa y se puede usar como parte negativa de una sal.

La expresión "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un resto orgánico o inorgánico que soporte una carga positiva y que se puede administrar combinado con

un agente farmacéutico, por ejemplo, como catión contrario en una sal. Los cationes farmacéuticamente aceptables son conocidos por los técnicos en la materia, e incluyen aunque no quedan limitados a los mismos, sodio, potasio y amonio cuaternario.

El término "grupo metabólicamente retirable" se refiere a un resto que puede retirarse *in vivo* de la molécula a la que está unido e incluye, aunque no queda limitado a un anión orgánico e inorgánico, un catión farmacéuticamente aceptable, acilo (por ejemplo, (alquil)C(O), incluyendo acetilo, propionilo y butirilo), alquilo, fosfato, sulfato y sulfonato.

El término inhibidor de la 5-lipoxigenasa se refiere a un compuesto que inhibe la enzima a 30 μM o menos.

Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión sales o complejos farmacéuticamente aceptables se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos antes identificados y presentan unos efectos mínimos o toxicológicos indeseados mínimos. Ejemplos de tales sales incluyen, aunque no quedan limitados a las mismas, las sales por adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos se pueden administrar además como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los técnicos en la materia, que incluyen, de forma específica, la sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR^+Z^-$, en la que R es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un ion contrario, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benciloato y difenilacetato).

488 192

El término derivado farmacéuticamente activo se refiere a cualquier compuesto que después de administrarse a un receptor, pueda proporcionar, directa o indirectamente, los compuestos descritos en la presente memoria.

Esquemas de síntesis

Los esquemas de síntesis mostrados en las Figs. 1-6 ilustran la forma de preparar los compuestos de la invención. Los técnicos en la materia podrán modificar de forma rutinaria y/o adaptar los siguientes esquemas para sintetizar cualquier compuesto de la invención.

Composiciones farmacéuticas, procedimientos de tratamiento y administración

Los compuestos de la invención son útiles como agentes antiinflamatorios, antirinitis, antialérgicos, antihistamínicos, brondodilatadores y antiespasmódicos y son particularmente útiles en el tratamiento de asma y rinitis. Los compuestos presentan esta actividad biológica actuando como antagonistas del receptor H1 de la histamina, inhibiendo la enzima 5-lipoxigenasa o presentan una doble actividad, es decir, actúa como antagonista del receptor H1 de la histamina y como inhibidor de 5-lipoxigenasa.

Los sujetos que necesiten tratamiento para un trastorno inducido por leucotrienos y/o inducido por histamina (con preferencia, asma) se pueden tratar administrando al paciente una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos anteriormente identificados o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables o una de sus sales en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para reducir la formación de radicales oxígeno. Los materiales activos se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica, en forma líquida, de crema, gel o sólida, por un pulverizador bucal o nasal o en aerosol.

El compuesto activo está inmerso en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para liberar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz sin provocar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida de compuesto activo para todos los trastornos anteriormente citados

489 493

varía en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 300 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente, de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kg de peso corporal del receptor y día. Una dosis típica tópica varía 0,01–3% peso/peso en un vehículo adecuado. El intervalo de dosis eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables se puede calcular en base al peso de compuesto parental a liberar. Si el derivado presenta actividad por sí mismo, la dosis eficaz se puede estimar como antes usando el peso del derivado o por cualquier otro medio conocido por los técnicos en la materia.

Los procedimientos de la invención comprenden la administración a un mamífero (preferiblemente un ser humano) que padece un trastorno inducido por leucotrieno y/o inducido por histamina (preferiblemente, asma y rinitis) de una composición farmacéutica según la invención en una cantidad suficiente para aliviar el trastorno. El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosis unitaria, incluyendo, aunque sin estar limitadas a una que contenga de 1 a 3000 mg, preferiblemente, de 5 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria. Una dosis oral de 1-500, preferiblemente, de 10 a 250, más preferiblemente de 25 a 250 es normalmente conveniente.

El ingrediente activo se administrará para conseguir las concentraciones máximas en plasma de compuesto activo de aproximadamente 0,001–30 μM, preferiblemente de aproximadamente 0,01–10 μM. Esto se puede conseguir, por ejemplo, por inyección intravenosa de una solución o formulación del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o en un medio acuoso o administrarse como una píldora de gran tamaño del ingrediente activo.

La concentración de compuesto activo en la composición de fármaco dependerá de las velocidades de absorción, distribución, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los técnicos en la materia. Se apreciará que los valores de dosis también variarán en función de la gravedad del trastorno a aliviar. Se

490 494

sobreentiende además que para cualquier sujeto dado, se pueden ajustar las pautas de dosificación en el tiempo, conforme a la necesidad individual y al criterio profesional del encargado de la administración o supervisión de la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en la presente son meramente ejemplares y no pretenden limitar el alcance o la puesta en práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en una serie de pequeñas dosis a administrar en diferentes intervalos de tiempo.

Las composiciones orales incluirán por lo general un diluyente o vehículo inerte y comestible. Estos se pueden incluir en cápsulas de gelatina o compactarse en forma de comprimidos. A efectos de la administración oral terapéutica, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Como parte de la composición, se pueden incluir agentes ligantes farmacéuticamente compatibles y/o adyuvantes.

Los comprimidos, pastillas, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un ligante como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente como almidón o lactosa, un agente dispersante como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante como estearato de magnesio o Sterores; un suavizante como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante como sacarosa o sacarina, o un agente aromatizante como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido como un aceite graso. Además, las formas de dosis unitaria pueden contener diversos materiales adicionales que modifican la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos.

El compuesto activo o la sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse como componente de un elixir, suspensión, jarabe, agua, goma de

491 495

mascar o forma similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, colorantes y pigmentos y aromas.

El compuesto activo o los derivados farmacéuticamente aceptables o sus sales, pueden mezclarse además con otros materiales que no imparten la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada, como antibióticos, antifúngicos, otros antiinflamatorios o compuestos antivirales.

Las soluciones o suspensiones usadas para la administración parenteral, intradérmica, subcutánea, intravenosa o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril como agua para inyectables, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerol, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos como alcohol bencílico o metilparaben; antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelatantes como ácido etilendiaminatetraacético; tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad como el cloruro sódico o la dextrosa. La preparación parenteral puede presentarse en forma de ampollas, jeringas desechables o viales de varias dosis realizados en vidrio o plástico.

Si se administra por vía intravenosa, los vehículos preferidos son solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS).

En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto frente a una rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de liberación microencapsulados. Se pueden usar polímeros biocompatibles y biodegradables como acetato de viniletileno, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres y poli(ácido láctico). Los procedimientos para preparar tales formulaciones serán evidentes para los técnicos en la materia. Los materiales se pueden obtener además de Alza Corporation (CA) y Guilford Pharmaceuticals (Baltimore, Md.). También pueden ser vehículos farmacéuticamente aceptables suspensiones de liposomas. Estas se pueden

492 496

preparar conforme a procedimientos conocidos por los técnicos en la materia, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos nº 4,522,811 (que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad). Por ejemplo, se pueden preparar formulaciones de liposomas disolviendo los lípidos apropiados (como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidilcolina, arachadoil fosfatidilcolina y colesterol) en un disolvente inorgánico que se evapora posteriormente, dejando una delgada película de lípido secado sobre la superficie del recipiente. Se introduce entonces en el recipiente una solución acuosa de compuesto activo o sus derivados monofosfato, disfosfato y/o trifosfato. El recipiente se agita a mano para desprender el material líquido de las paredes del recipiente y dispersar los agregados lipídicos, formando de este modo una suspensión de liposomas.

Los ejemplos siguientes se presentan a efectos meramente ilustrativos y no pretenden, ni se considerarán limitantes de la invención en modo alguno. Los técnicos en la materia apreciarán que se pueden realizar variaciones y modificaciones de rutina en los siguientes ejemplos, sin apartarse del alcance y espíritu de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil) fenilmetil] piperazinil} etoxi) fenil]metil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto 1, Figura 1)

Alcohol 4-(2-bromoetoxi)bencílico (compuesto **101**)

Se añadió carbonato potásico (2,67 g, 19,32 mmol) a una solución de alcohol 4-hidroxibencílico (2,0 g, 16,11 mmol) en DMF (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió 1,2-dibromoetano (3,03 g, 16,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 20 horas más y luego se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se evaporó proporcionando un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3:1 de hexano/acetato de etilo)

proporcionando **101** (1,7 g, 45,7%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,64 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,30 (d, 2H).

Alcohol 4-{2-[4-((1R)(4-clorofenil)fenilmetil)piperazinil]etoxi}bencílico (compuesto **103**)

A una solución de **101** (205 mg, 0,89 mmol), [(1R)(4-clorofenil) fenilmetil]-piperazina (**102**) (230 mg, 0,80 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se añadió trietilamina (122,0 mg, 1,21 mmol). La reacción se agitó a 50° C durante 20 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **103** (330 mg, 94,1%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,45 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,28 (m, 6H), 7,39 (m, 5H).

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}-etoxi)fenil]metilo} fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (compuesto **104**)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (174,1 mg, 0,86 mmol) a una solución agitada de **103** (330 mg, 0,76 mmol), fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (251,6 mg, 0,92 mmol) y trifenilfosfina (225,2 mg, 0,86 mmol) en THF (8 ml) a 0° C. Después de la adición, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **104** (410 mg, 78,4%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,47 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,20 (m, 5H), 7,26 (m, 6H), 7,40 (m, 10H).

N-{[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)fenil]metil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto **1**)

Se colocó una solución de **104** (410 mg, 0,59 mmol) en metanol (15 ml) en un recipiente con tapa a rosca y se enfrió hasta -78° C con un baño de hielo seco-acetona. A este recipiente se añadió NH_3 (2-3 ml) líquido y se cerró herméticamente. Se retiró

entonces el baño de hielo seco-acetona y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo en el baño de hielo seco-acetona y se liberó la presión. El recipiente se abrió y se evaporó el disolvente. El compuesto 1 se separó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 19:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) (215 mg, 73,2%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,42 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,22 (s ancho, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,36 (m, 5H).

Ejemplo 2

Preparación de N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil] piperazinil}etoxi)fenil]but-3-inil}-amino-*N-hidroxiamida (compuesto 2, Figura 2)*

4-(2-Bromoetoxi)-1-yodobenceno (compuesto **105**)

Se añadió carbonato potásico (12,6 g, 91,17 mmol) a una solución de 4-yodofenol (10,0g, 45,45 mmol) en DMF (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió 1,2-dibromoetano (17,07 g, 90,91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas y luego se extinguió con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se evaporó proporcionando un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano) proporcionando **105** (2,7 g, 18,2%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 3,63 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 6,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

4-[4-(2-Bromoetoxi)fenil]but-3-in-1-ol (compuesto **106**)

Se añadió trietilamina (45 ml) a una mezcla de **105** (2,7 g, 8,26 mmol), 3-butin-1-ol (696,3 mg, 9,94 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,15 g, 1,64 mmol) y yoduro cuproso (317,1 mg, 1,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **106** (1,3 g, 58,6%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,70 (m, 4H), 3,65 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R) (4-Clorofenil)fenilmetil)piperazinil)etoxi] fenil} but-3-in-1-ol (compuesto **107**)

Se añadió trietilamina (871,2 mg, 8,63 mmol) a una solución de **106** (1,5 g, 5,58 mmol), [(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazina (**102**) (1,6 g, 5,59 mmol) en DMF (15 ml). La reacción se agitó a 50°C durante 20 horas, se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **107** (2,6 g, 98,1%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,42 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,35 (m, 6H).

N-{4-[4-(2-(4-((1R) (4-Clorofenil) fenilmetil) piperazinil) etoxi) fenil] but-3-inil} fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (compuesto **108**)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (721,4 mg, 3,57 mmol) a una solución agitada de **107** (1,5 g, 3,16 mmol), fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (1,05 g, 3,85 mmol) y trifenilfosfina (937,1 mg, 3,57 mmol) en THF (35 ml) a 0° C. Después de la adición, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **108** (1,4 g, 60,6%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2,44 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 4,10 (m, 4H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,18 (m, 5H), 7,30 (m, 8H), 7,37 (m, 8H).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R) (4-clorofenil) fenilmetil] piperazinil} etoxi) fenil] but-3-inil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto **2**)

Se colocó una solución de 108 (1,4 g, 1,92 mmol) en metanol (50 ml) en un recipiente con tapa a rosca y se enfrió hasta -78° C con un baño de hielo seco-acetona. Se añadió a este recipiente NH_3 líquido (6 ml) y se cerró herméticamente. Se retiró

496 500

entonces el baño de hielo seco-acetona y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo en el baño de hielo seco-acetona y se liberó la presión. El recipiente se abrió y se evaporó el disolvente. El Compuesto 2 se separó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 19:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) (580 mg, 56,9%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,45 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,22 (s, 1H), 5,25 (s ancho, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,36 (m, 6H).

Ejemplo 3

Preparación de N-{4-[4-(2-{4-[(1R) (4-clorofenil) fenilmetil] piperazinil} etoxi) fenil]butil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto 3, Figura 3)

4-[4-(2-Bromoetoxi)fenil]butan-1-ol (compuesto **109**)

Se trató por hidrogenación sobre paladio al 10% en carbón (130 mg) en un balón a presión durante 7 horas una solución de **106** (1,3 g, 4,83 mmol) en metanol (15 ml). El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó proporcionando **109** (1,31 g, 99,2%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 1,65 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 3,66 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,10 (d, 2H).

4-{4-[2-(4-((1R) (4-Clorofenil) fenilmetil) piperazinil) etoxi] fenil} butan-1-ol (compuesto **110**)

Se añadió trietilamina (762,3 mg, 7,55 mmol) a una solución de **109** (1,3 g, 4,76 mmol) y [(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazina (**102**) (1,39 g, 4,86 mmol) en DMF (12 ml). La reacción se agitó a 50°C durante 16 horas, se añadió agua y se extrajo la reacción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta un aceite, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **110** (2,42 g, 104%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 1,65 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,62 (m, 6H), 2,81 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 8,02 (s ancho, 1H).

497 501

N-{4-[4-(2-(4-((1R) (4-Clorofenil) fenilmetil) piperazinil) etoxi) fenil] butan-1-[illegible] fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (compuesto **111**)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (724,0 mg, 3,58 mmol) a una solución agitada de **110** (1,5 g, 3,14 mmol), fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (1,05 g, 3,85 mmol) y trifenilfosfina (938,0 mg, 3,58 mmol) en THF (35 ml) a 0°C. Después de la adición, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **111** (1,58 g, 68,7%).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R) (4-clorofenil) fenilmetil] piperazinil} etoxi) fenil] butil}-amino-N-hidroxiamida (compuesto **3**)

Se colocó una solución de **111** (1,58 g, 2,16 mmol) en metanol (50 ml) en un recipiente de tapa a rosca y se enfrió hasta -78° C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió a este recipiente amoníaco líquido (6 ml) y se cerró herméticamente. Se retiró entonces el baño de hielo seco-acetona y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo en un baño de hielo seco-acetona y se liberó la presión. El recipiente se abrió y se evaporó el disolvente. El Compuesto **3** se separó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 19:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) se purificó adicionalmente por recristalización usando acetato de etilo-hexano como disolvente (550 mg, 47,4%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 1,60 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,35 (m, 5H).

Ejemplo 4

Preparación de 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]benzoato de metilo (compuesto 4, Figura 4), 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino) but-1-inil] benzamida (compuesto 5, Figura 4) y ácido 2-

498
502

(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil] piperazin-il} etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-inil]benzoico (compuesto 6, Figura 5)

4-yodofenol, acetato de metilo (compuesto **112**)

Se añadieron unas pocas gotas de ácido sulfúrico a una solución de ácido 5-yodosalicílico (5,0 g, 18,94 mmol) en metanol (100 ml). La reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. El disolvente de reacción (metanol) se evaporó hasta un pequeño volumen y se añadió agua, extrayéndose a continuación con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ al 10%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del epígrafe (3,5 g, 66,5%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 3,96 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H).

2-Hidroxi-5-(4-hidroxibut-1-inil)benzoato de metilo (compuesto **113**)

Se añadió trietilamina (40 ml) a una mezcla de **112** (2,0 g, 7,19 mmol), 3-butin-1-ol (655,2 mg, 9,35 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,0 g, 1,42 mmol) y yoduro cuproso (276,3 mg, 1,45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando 113 (1,6 g, 101,3%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,68 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H).

2-(2-Bromoetoxi)-5-(4-hidroxibut-1-inil)benzoato de metilo (compuesto **114**)

Se añadió carbonato potásico (1,51 g, 10,91 mmol) a una solución de **113** (1,6 g, 7,27 mmol) en DMF (8 ml) . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió 1,2-dibromoetano (5,47 g, 29,09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas y luego se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se evaporó proporcionando un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo) proporcionando **114** (710 mg, 29,8%): RMN

499 503

de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,70 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H).

2-(2-{4-[(1R)(4-Clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-(4-hidroxibut-1-inil)benzoato de metilo (compuesto **115**)

Se añadió trietilamina (139,0 mg, 1,38 mmol) a una solución de **114** (300,0 mg, 0,92 mmol), [(1R)(4-clorofenil) fenilmetil] piperazina (**102**) (262,4 mg, 0,92 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a 50°C durante 20 horas, se añadió agua y la reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) proporcionando **115** (510 mg, 102,4%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,44 (m, 4H), 2,68 (m, 6H), 2,90 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,38 (m, 5H), 7,49 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

N-{4-[4-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil] piperazinil}etoxi)-3-(metoxicarbonil)fenil] but-3-inil} fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (compuesto **116**)

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (78,2 mg, 0,68 mmol) a una solución agitada de **115** (320,0 mg, 0,60 mmol), fenoxicarbonilaminofenoxiformiato (198,4 mg, 0,73 mmol) y trifenilfosfina (55,7 mg, 0,21 mmol) en THF (2 ml) a 0° C. Después de la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 de hexano/acetato de etilo) dando **116** (350 mg, 73,9%): RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,42 (m, 4H), 2,65 (m, 6H), 2,90 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,15 (m, 4H), 4,21 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,25 (m, 8H), 7,40 (m, 12H), 7,82 (s, 1H).

2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonil-amino)but-1-inil]benzoato de metilo (compuesto **4**) y 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxicarbonilamino)but-1-

504

inil]benzamida (compuesto **5**)

Se colocó en un recipiente con tapón a rosca una solución de **116** (350 mg, 0,44 mmol) en metanol (20 ml) y se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió a este recipiente amoníaco líquido (3 ml) y se cerró herméticamente. Se retiró entonces el baño de hielo seco y acetona y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió de nuevo en el baño de hielo seco-acetona y se liberó la presión. El recipiente se abrió y se evaporó el disolvente. El Compuesto **4** se separó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 9:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) en forma de sólido blanco. La mezcla del compuesto **5** y **4** se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 9:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) proporcionando compuesto **4** adicional (31 mg en total) y compuesto **5** (que contenía aproximadamente un 5% de compuesto **4**). El compuesto **5** se separó posteriormente del compuesto **4** por recristalización usando acetato de etilo-hexano como disolvente (35 mg).

Compuesto **4**: RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,45 (m, 4H), 2,70 (m, 6H), 2,90 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,21 (s, 1H), 5,34 (s ancho, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,37 (m, 5H), 7,43 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H).

Compuesto **5**: RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 2,40 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,20 (m, 3H), 5,42 (s ancho, 2H), 5,80 (s ancho, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,36 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,75 (s ancho, 1H).

Ácido 2-(2-{4-[(1R)(4-clorofenil)fenilmetil]piperazinil}etoxi)-5-[4-(aminohidroxi-carbonilamino)but-1-inil]benzoico (compuesto **6**)

Se colocó en un matraz de fondo redondo el compuesto **4** (30 mg, 0,05 mmol). A este matraz se añadió KOH 1M/CH_3OH (0,30 ml, 0,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió HCl 1M/éter (0,30 ml, 0,30 mmol) y la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 9:1 de CH_2Cl_2/CH_3OH) dando **6** como un sólido

blanco (9 mg, 31,4%): RMN de ^1H (CD_3OD) δ 2,56 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,96 (m, 4H), 3,10 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,34 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,44 (m, 6H).

Ejemplo 5

Protocolo de ensayo de unión de H1R a CHO-K1

Este ensayo se usa corrientemente para medir la capacidad de un compuesto para actuar como ligando de unión al receptor H1 de la histamina. Como este ensayo emplea receptores H1 humanos clonados, puede proporcionar una buena aproximación de lo que puede esperarse cuando se administra un compuesto a seres humanos.

Los detalles del procedimiento de ensayo son los siguientes. Se desarrollan hasta confluencia en placas de cultivo de tejidos células CHO-K1 que expresan el receptor H1 humano clonado. Las células se recogen usando tampón D-PBS (JRH Biosciences), se mantienen a 4°C, y se centrifugan para sedimentar las células (4°C, 500g, 10 min). El sedimento final de células se homogeneiza y se resuspende usando tampón Tris/sacarosa (Tris 20 mM, sacarosa 250 mM, pH 7,4 a 4°C). Se almacenan alícuotas de la preparación de membrana a -70 °C.

El día del ensayo, se descongela la preparación de membrana y se centrifuga (rotor TLA100.3, 4°C, 15 min, 23,000 rpm). El sedimento se resuspende en tampón Tris/sacarosa inicialmente y seguidamente se diluye adicionalmente según va siendo necesario usando tampón de ensayo A (Na/KPO_4 50 mM , $MgCl_2$ 2 mM , 0,5% (p/v) de BSA, pH 7,5).

Para el ensayo de unión, se incuban durante 3 horas a 37°C en una placa de polipropileno de 96 pocillos la preparación de membrana, el compuesto de ensayo y ^3H-pirilamina (2 nM final) en tampón A con 1% (v/v) de DMSO final. Se determina la unión no específica en presencia de pirilamina 10 µM. Para recoger la placa de 96 pocillos sobre una placa filtrante GF/B previamente tratada con PEI al 0,1% (v/v) se usa un recolector de 96 pocillos. La placa se recuenta en un contador Packard Topcounter

552 506

después de añadir líquido de centelleo Microscint 20 (Packard). Se calcula entonces para estos recuentos la K_i de cada compuesto en el receptor H1 de la histamina. Los resultados se muestran en la Tabla 1, *infra*.

Ejemplo 6

Inhibición de la producción de LTB_4 en sangre humana completa

Este ensayo examina la capacidad de un compuesto para inhibir la producción de leucotrieno B_4 en sangre humana, estimulada por ionóforo de calcio. Puesto que la producción de leucotrieno B_4 está inducida por la activación de la enzima 5-lipoxigenasa, este ensayo predice la capacidad de un compuesto para inhibir la enzima 5-lipoxigenasa humana.

El procedimiento para este ensayo es como sigue. Se extrae sangre de voluntarios humanos normales en tubos heparinizados. Se pipetea 1 ml de sangre heparinizada en un tubo de polipropileno de 1,5 ml. Se añaden a estas muestras diferentes concentraciones de compuesto de ensayo (5 µl) disueltos en DMSO o 5 µl de DMSO como control vehículo. Estas muestras se incuban en un baño de agua a 37°C durante 15 minutos. Se añaden entonces a cada muestra 5 µl del ionóforo de calcio A23187 (a una concentración final de 50 µM), que se agitan con vórtice y se colocan de nuevo en el baño de agua durante 30 minutos. Las muestras se centrifugan entonces a 2500 rpm durante 10 min. a 4°C. Se traspasan 50 µl del sobrenadante a tubos Eppendorf previamente enfriados que contenían 950 µl tampón de inmunoensayo enzimático (EIA). Se usa un estuche EIA disponible comercialmente (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI Arbor) para medir seguidamente la producción de LTB4 en las muestras. Se comparan entonces los niveles de LTB_4 producidos en la muestra de control con vehículo con los que se ha añadido el compuesto de ensayo. A partir esto, se calcula la inhibición porcentual de la producción de LTB_4 para cada concentración de compuesto y se determina la IC_{50} para la inhibición de la producción de LTB_4 para cada compuesto de ensayo. Los resultados se presentan en la Tabla 1, *infra*.

503
507

TABLA I

Comp. N°	CHOH1 K_I (nM)	HWB IC_{50} (nM)
1	24	1515
15	260	1681
17	23	2041
19	40	9767
21	220	5768
22	12	4222
24	130	3626
2	380	267
25	10	2444
28	94	2657
30	58	251
31	15	2101
35	8	1473
36	10	287
37	7	253
39	4	1714
7	150	650
42	36	412
3	15	254
8	7	263
44	550	142
5	135	85
4	420	94
6	4	6589
46	120	122
48	35	106
49	2	2742

504
508

Ejemplo 7

Actividad antihistaminérgica in vivo

Se obtienen cobayos Hartley machos de los Laboratorios Charles River con un peso corporal de 350 - 400 gramos. Se mide la inhibición de la actividad de la histamina por el procedimiento Konzett y Rössler (*Naonyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmakol.* **195**, 71-74 (1940). Los cobayos anestesiados se someten a ventilación artificial. Se registra la presión endotraqueal. Se induce una broncoconstricción por sucesivas inyecciones intravenosas de histamina. Los compuestos de ensayo se administran por vía oral en una suspensión de metilcelulosa al 1% en puntos fijados antes de la administración de histamina.

Los resultados (Tabla 2) muestran la inhibición porcentual de la broncoconstricción inducida por histamina por los compuestos seleccionados en varios puntos después de la dosificación oral. Se considera significativa una inhibición igual o superior al 50%.

Tabla 2

Comp. nº	Dosis de compuesto de ensayo	Tiempo (en horas)	Inhibición (%)
1	5mg/kg	3 horas	56%
2	2 mg/kg	3 horas	62%
2	2 mg/kg	6 horas	66%
30	2 mg/kg	3 horas	66%
30	2 mg/kg	6 horas	73%
36	2 mg/kg	3 horas	80%
36	2 mg/kg	6 horas	92%
7	2 mg/kg	3 horas	86%
7	2 mg/kg	6 horas	91%

505 509

Comp. nº	Dosis de compuesto de ensayo	Tiempo (en horas)	Inhibición (%)
8	2 mg/kg	3 horas	65%
44	2 mg/kg	3 horas	81%
44	2 mg/kg	6 horas	89%

De esta tabla puede apreciarse que los compuestos de la presente invención poseen una buena actividad con respecto a su capacidad para inhibir la broncoconstricción inducida por histamina. Además, varios compuestos administrados en una única dosis poseen una actividad antihistaminérgica de larga duración. Por ejemplo, 7, en una dosis de 2 mg/kg, inhibe la broncoconstricción inducida por histamina en un 91% incluso 6 horas después de la dosificación.

Estos experimentos indican también que los compuestos ensayados tienen biodisponibilidad oral.

Ejemplo 8

Actividad inhibidora de la 5-Lipoxigenasa in vivo

Se obtienen cobayos Hartley machos de los Laboratorios Charles River con un peso corporal de 350 - 400 gramos. Los compuestos se preparan a un volumen de [1-2 mg/ml] en metilcelulosa al 1% para la dosificación oral. Los animales se separan en grupos de cinco (5). Cada ensayo incluye un grupo de control dosificado con vehículo. Cada grupo de animales se dosifica con vehículo o compuestos mediante sonda nasogástrica. Se deja que los animales descansen durante una, tres o seis horas después de la dosificación. Los animales de control se dejan descansar durante tres horas. En los tiempos apropiados, se anestesian los animales con Uretano a 1,5 g/kg, ip. Se extrae sangre en una jeringa heparinizada por punción cardíaca.

La sangre (0,5 ml) se divide en alícuotas en tubos Eppendorf de 1,5 ml marcados por separado. Cada muestra se carga con 5 µl de ácido araquidónico [15 mM] y se coloca en un baño de agua a 37°C durante cinco minutos. Después de los cinco minutos,

se estimula la sangre con 5 µl de A23187 (ionóforo de calcio) [5 mM] y se mantiene en baño de agua durante otros 30 minutos. Después de los treinta minutos, se retiran las muestras de sangre del baño de agua y se centrifugan a 14,000 rpm durante 2 minutos. El plasma se lleva a un tampón EIA y se lleva a cabo un ensayo EIA según las instrucciones del fabricante (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI Arbor).

Los resultados (Tabla 3) muestran la inhibición porcentual de la 5-lipoxigenasa para los compuestos seleccionados en varios tiempos después de la dosificación oral. Se considera significativa una inhibición superior al 50%.

Tabla 3

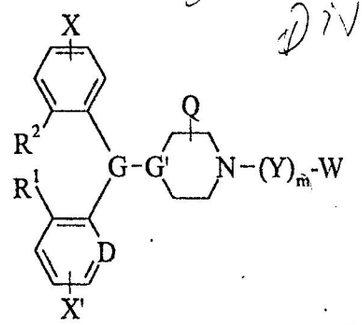
Compuesto nº	Dosis	Tiempo (horas)	Inhibición (%)
1	2 mg/kg	1 hora	62%
2	2 mg/kg	6 horas	80%
30	2mg/kg	1 hora	70%
30	2mg/kg	6 horas	94%
36	2 mg/kg	1 hora	80%
7	2 mg/kg	1 hora	88%
8	2 mg/kg	1 hora	88%

De la tabla se puede observar que los compuestos de la presente invención poseen una buena actividad en lo referente a su capacidad para inhibir la enzima 5-lipoxigenasa. Además, varios de los compuestos administrados en una única dosis poseen actividad inhibidora de la 5-lipoxigenasa de larga duración. Por ejemplo, **30** en una dosis de 2 mg/kg, inhibe la actividad de la 5-lipoxigenasa en un 94% incluso después de 6 horas de la administración oral.

Estos experimentos indican también que los compuestos ensayados tienen biodisponibilidad oral.

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula I´:



I´

y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

en la que:

X y X´ son, independientemente -H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi o trifluorometilo;

G y G´, juntos, forman $\overset{\diagdown}{\underset{\diagup}{HC-N}}$, $\overset{\diagdown}{\underset{\diagup}{HC-CH}}$ o $\overset{\diagdown}{\underset{\diagup}{C=C}}$;

D es –CH= o =N-;

R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno o juntos son $-(CH_2)_n-$, siendo n igual a 0, 1, 2 ó 3;

m es 0 ó 1;

Y es $-L^1-$ o $-L^2-V(Z)_t-L^3-$, siendo t 0 ó 1;

L^1 es alquileno, alquenileno, alquinileno, o uno de los anteriores en los que uno de los metilenos está reemplazado por -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q)- o $-N(R^3)-$;

L^2 es (a) alquileno, alquenileno, alquinileno, o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -N(Q´)- o $-N(R^4)-$, o (b) $-L^4-C(O)-N(Q')-$ o $-L^4(Q')-$, o (c) un enlace directo;

L^3 es (a) alquileno, alquenileno, alquinileno, o uno de los anteriores en los que

uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N(Q´´)-, o -$N(R^5)$-, o (b) un enlace directo;

L^4 es alquileno

V es (a) un areno divalente, un heteroareno divalente, o un heterociclo saturado divalente cuando t es 0, o (b) un areno trivalente o un heteroareno trivalente cuando t es 1;

Q, Q´ y Q´´ son, independientemente, hidrógeno, -AC(O)OR^6, o -AC(O)NR^6R^7;

W es -N(OM)C(O)N(R^8)R^9, -N(R^8)C(O)N(OM)R^9, -N(OM)C(O)R^8, -C(O)N(OM)R^8;

Z es –N(OM´)C(O)N(R^{10})R^{11}, -N(R^{10})C(O)N(OM´)R^{11}, -N(OM´)C(O)R^{10}, -A´C(O)N(OM´)R^{10}, -A´C(O)N$R^{10}R^{11}$ O -A´C(O)OR^{10}.

A y A´ son, independientemente, un enlace directo, alquileno, alquenileno, alquinileno, iloalquilarilo, iloarilalquilo, o diiloalquilareno o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados con -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$- y/o uno o más metilenos están reemplazados por =N-;

M y M´ son, independientemente, hidrógeno, un catión farmacéuticamente aceptable o un grupo saliente desde el punto de vista metabólico; y

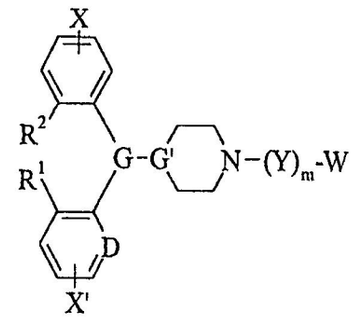
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo o uno de los anteriores en los que uno o más metilenos están reemplazados por -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$- y/o uno o más metilenos están reemplazados por =N-;

con la condición de que, a diferencia de los oxígenos unidos a los azufres en -S(O)- y -$S(O)_2$-, cuando uno o más metilenos están reemplazados con -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$- y cuando uno o más metilidenos están reemplazados con =N-, dicha sustitución no origina dos heteroátomos unidos covalentemente entre sí;

y con la condición adicional de que cuando m es 0, W es -C(O)N(OM)R^8, -C(O)NR^8R^9 o –C(O)OR^8.

509
63

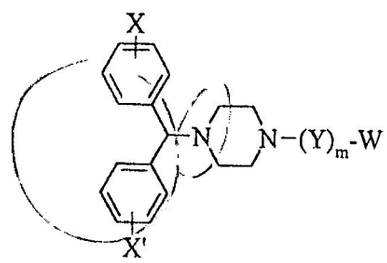
2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula **I''**:



I''

y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

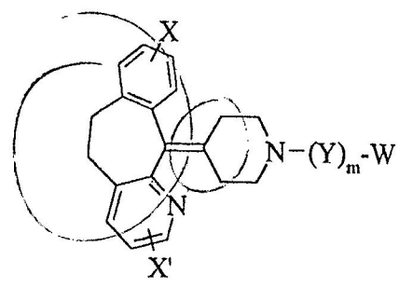
3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula **II**:



II

y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula **III**:



III

y los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en el que X es -Cl, X′ es hidrógeno, m es 0 y W es $-C(O)N(OH)R^3$.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en el que X es -Cl, X′ es hidrógeno, m es 1 y W es $-N(OH)C(O)NH_2$.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en el que X es -Cl, X′ es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^1-$, siendo L^1 alquinileno, iloalcoxi o iloalcoxialquilo.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en el que X es -Cl, X′ es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^2-V-L^3-$, t es 0, V es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, L^2 es iloalcoxi y L^3 es alquileno, alquenileno o alquinileno.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en el que X es -Cl, X′ es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^2-V-L^3-$, t es 0, V es 2,5-furileno, L^2 es alquileno y L^3 es alquileno, alquenileno o alquinileno.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, en el que X es -Cl, X′ es hidrógeno, m es 1, Y es $-L^2-V-L^3-$, t es 1, L^2 es iloalcoxi, V es heteroareno trivalente, Z es $-AC(O)NR^3R^4$ o $-AC(O)OR^{13}$ y W es $-N(OH)C(O)NH_2$.

11. Un compuesto seleccionado del grupo formado por los compuestos **2, 4, 5, 6** y **30**.

12. Un compuesto seleccionado del grupo formado por los compuestos **1, 7, 8, 36** y **44.**

13. Una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un procedimiento para inhibir simultáneamente procesos biológicos inducidos por leucotrienos y por histamina, comprendiendo el procedimiento, administrar a un sujeto que necesite dicha inhibición, una cantidad, eficaz para inhibir los leucotrienos y la histamina, de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

15. Un procedimiento para tratar asma, comprendiendo el procedimiento administrar

a un paciente que sufre asma una cantidad de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, suficiente para reducir o eliminar el asma.

512
516

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de piperazinas 1,4-sustituidas, piperidinas 1,4-sustituidas y 4-alquilidenilpiperidinas 1-sustituidas. Los compuestos de la invención son inhibidores duales que tienen propiedades de inhibición de los leucotrienos, así como propiedades antihistamínicas. Los compuestos de la invención son útiles para tratar asma y rinitis. También se proporcionan procedimientos para inhibir el asma y la rinitis, administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad de los compuestos, eficaz para aliviar el asma y la rinitis.

513
517

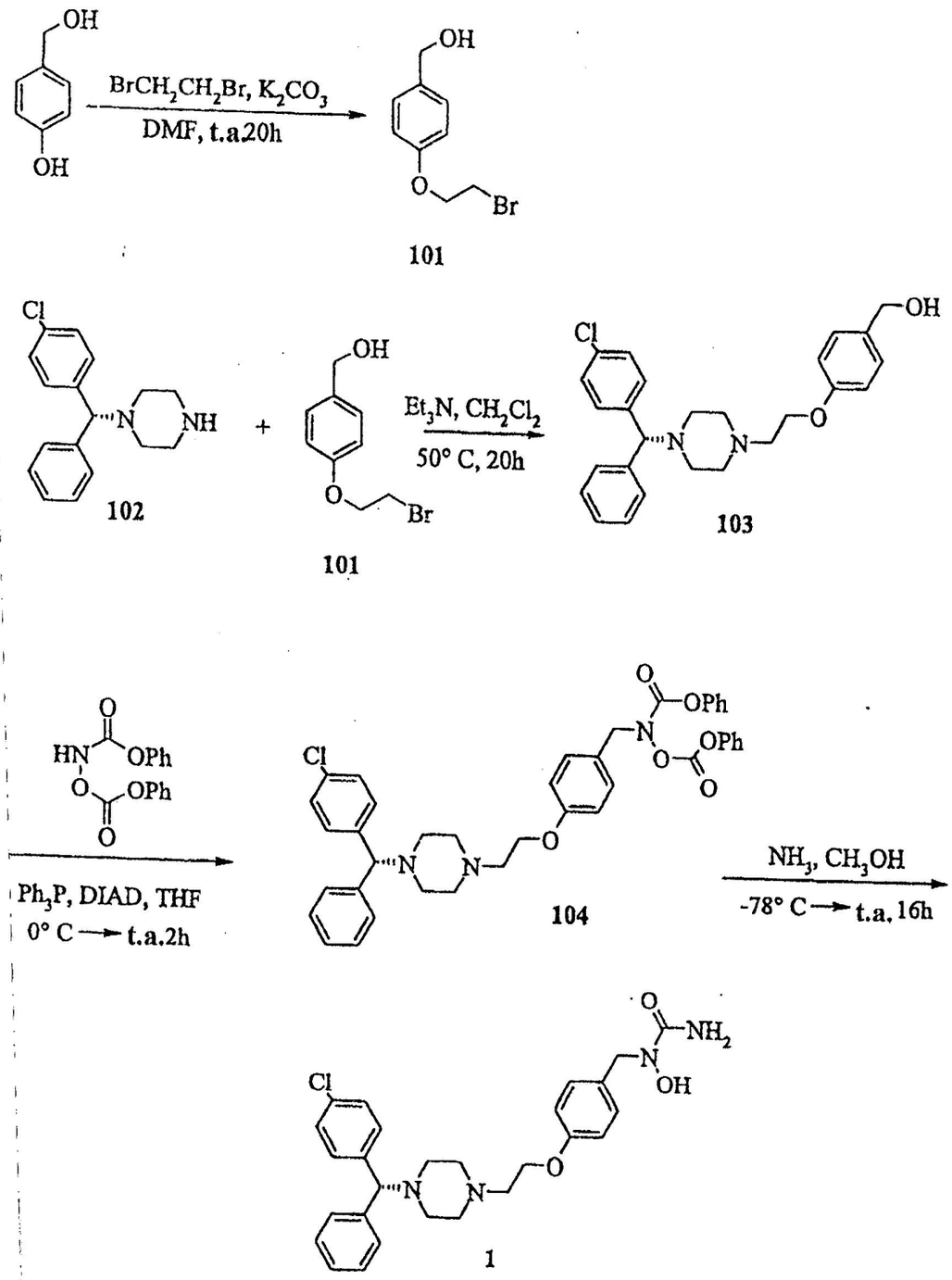

OH
OH
BrCH2CH2Br, K2CO3
DMF, t.a.20h
OH
O
Br
101
Cl
N
NH
102
+
OH
O
Br
101
Et3N, CH2Cl2
50° C, 20h
Cl
OH
N
N
O
103
HN
OPh
O
OPh
O
Ph3P, DIAD, THF
0° C → t.a.2h
O
OPh
N
O
OPh
O
Cl
N
N
O
104
NH3, CH3OH
-78° C → t.a. 16h
O
NH2
N
OH
Cl
N
N
O
1

Fig. 1

514 518

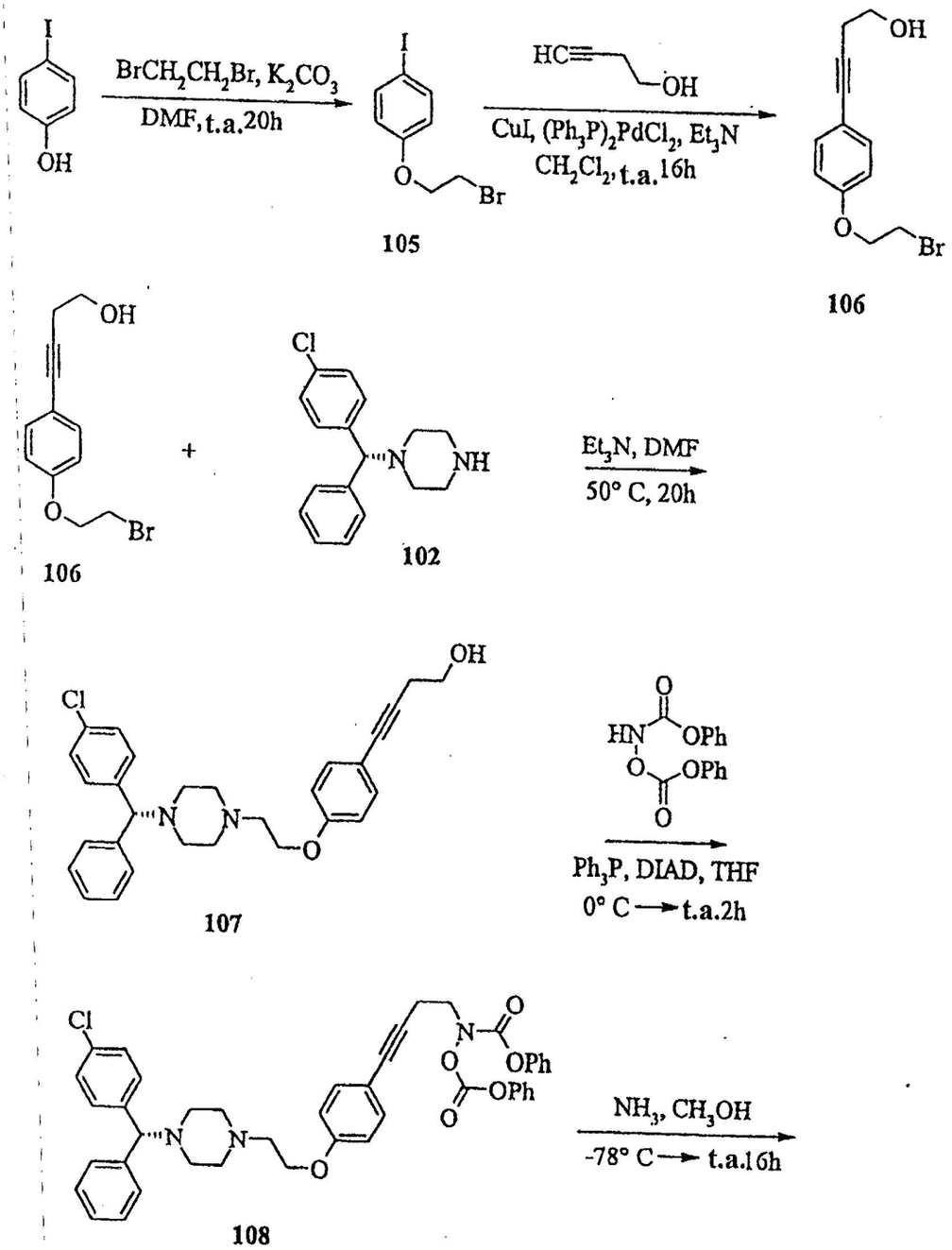
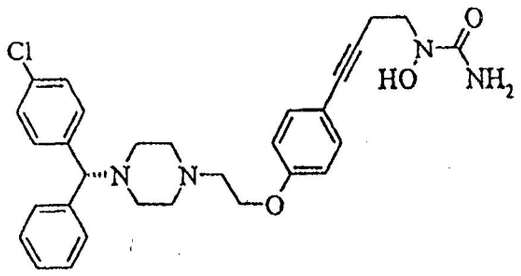

BrCH2CH2Br, K2CO3
DMF, t.a. 20h
105
HC≡C—OH
CuI, (Ph3P)2PdCl2, Et3N
CH2Cl2, t.a. 16h
106
106
102
Et3N, DMF
50° C, 20h
107
HN
O
OPh
OPh
O
Ph3P, DIAD, THF
0° C → t.a. 2h
108
NH3, CH3OH
-78° C → t.a. 16h

Fig. 2



2

Fig. 2 (cont.)

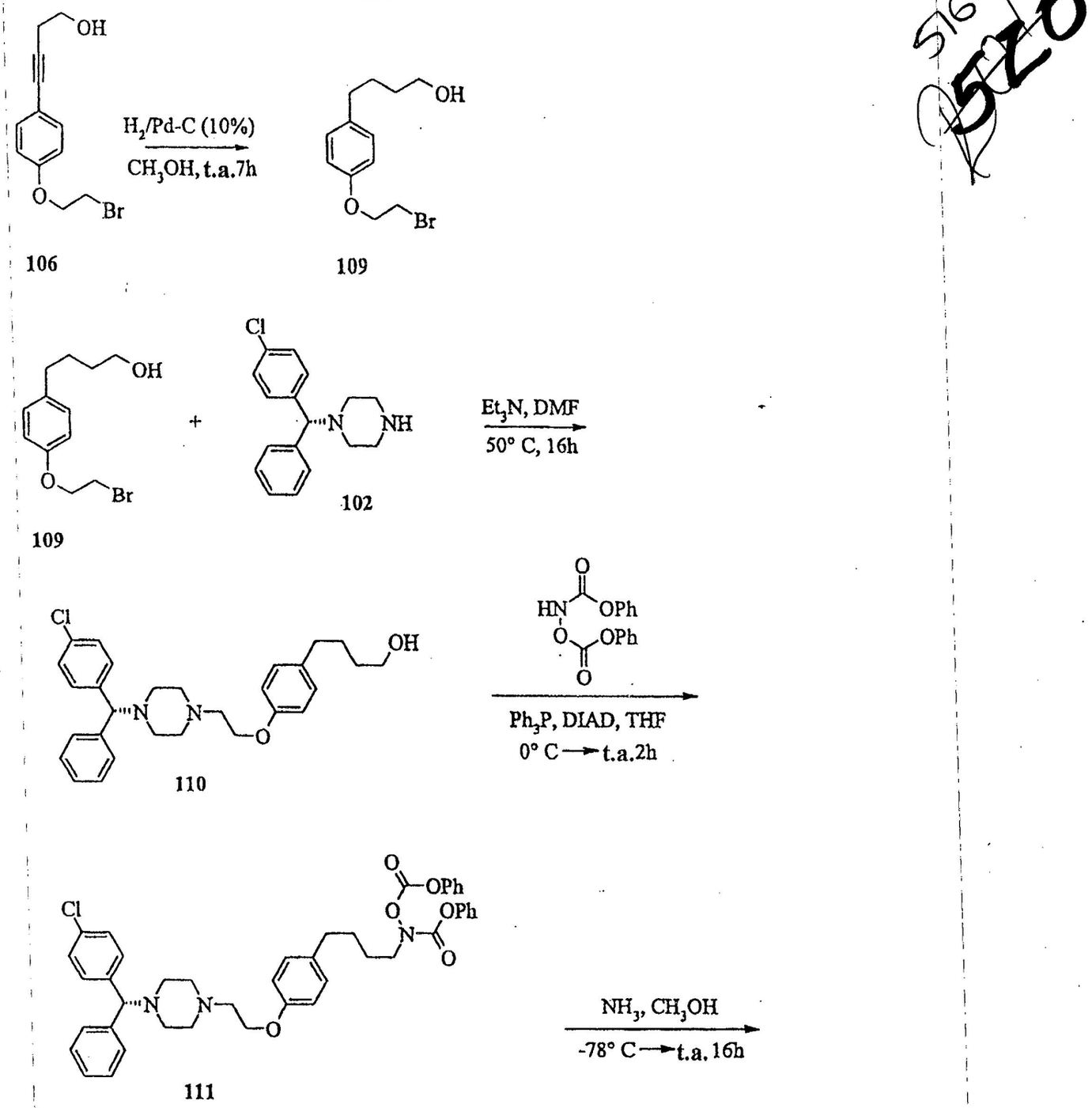
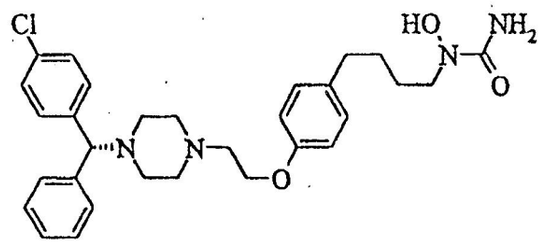

OH
H2/Pd-C (10%)
CH3OH, t.a.7h
Br
106
109
Cl
NH
Et3N, DMF
50° C, 16h
102
HN
OPh
Ph3P, DIAD, THF
0° C → t.a.2h
110
NH3, CH3OH
-78° C → t.a. 16h
111

Fig. 3



3

Fig. 3 (cont.)

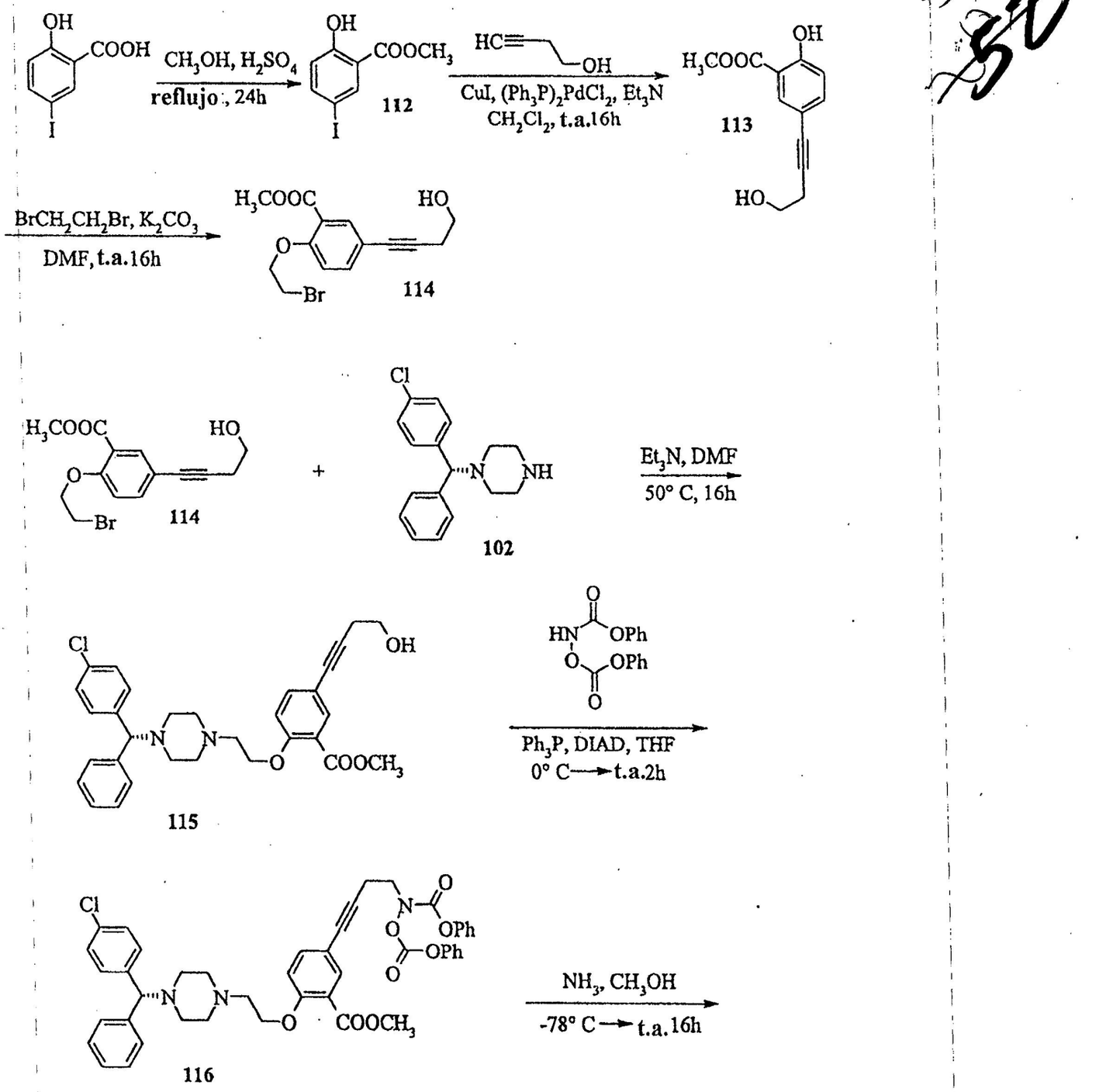

OH
COOH
I
CH3OH, H2SO4
reflujo, 24h
OH
COOCH3
I
112
HC≡
OH
CuI, (Ph3P)2PdCl2, Et3N
CH2Cl2, t.a.16h
H3COOC
OH
113
HO
BrCH2CH2Br, K2CO3
DMF, t.a.16h
H3COOC
HO
O
Br
114
H3COOC
HO
O
Br
114
+
Cl
N
NH
102
Et3N, DMF
50° C, 16h
Cl
OH
N
N
O
COOCH3
115
HN
OPh
O
OPh
O
Ph3P, DIAD, THF
0° C → t.a.2h
Cl
N
O
OPh
O
OPh
O
N
N
O
COOCH3
116
NH3, CH3OH
-78° C → t.a.16h

Fig. 4

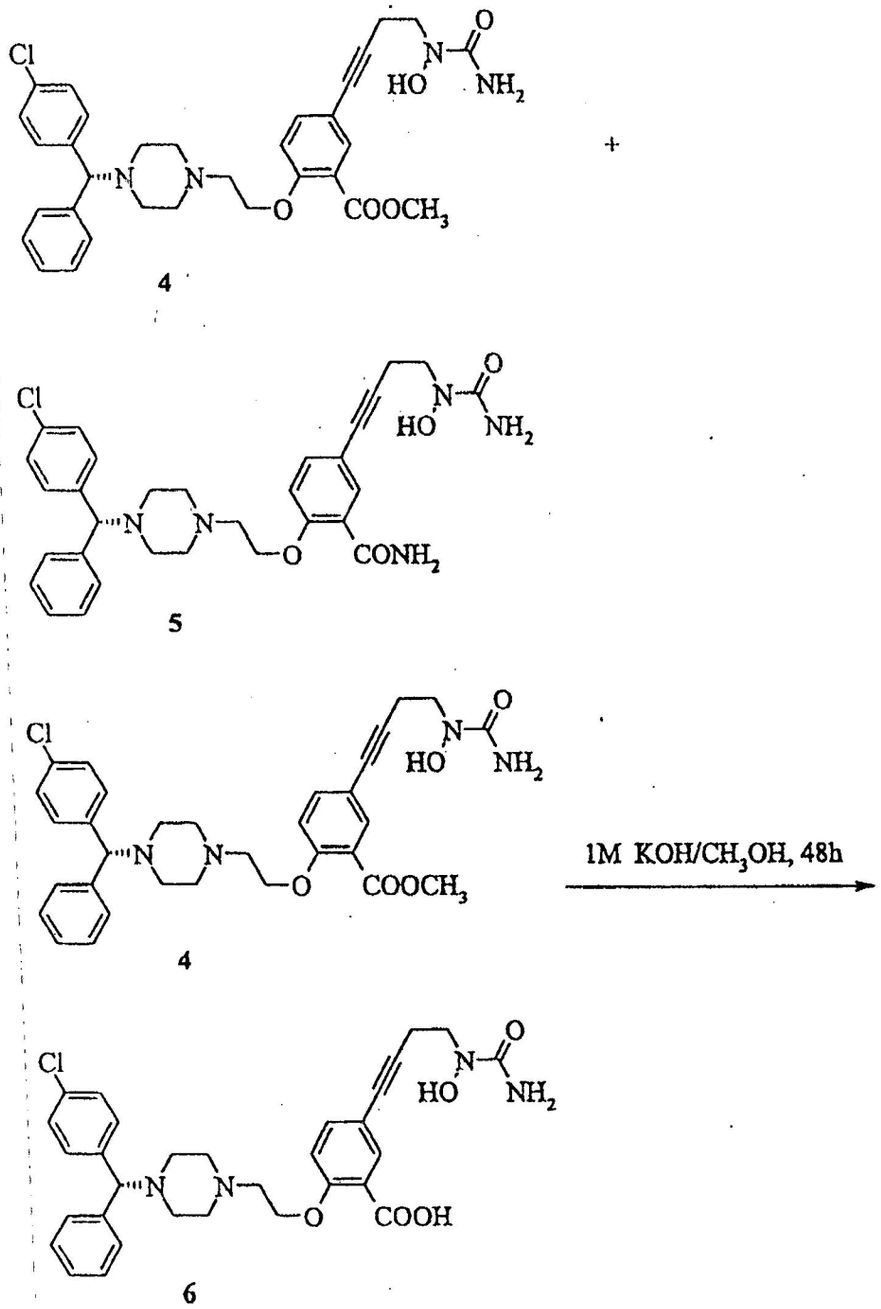
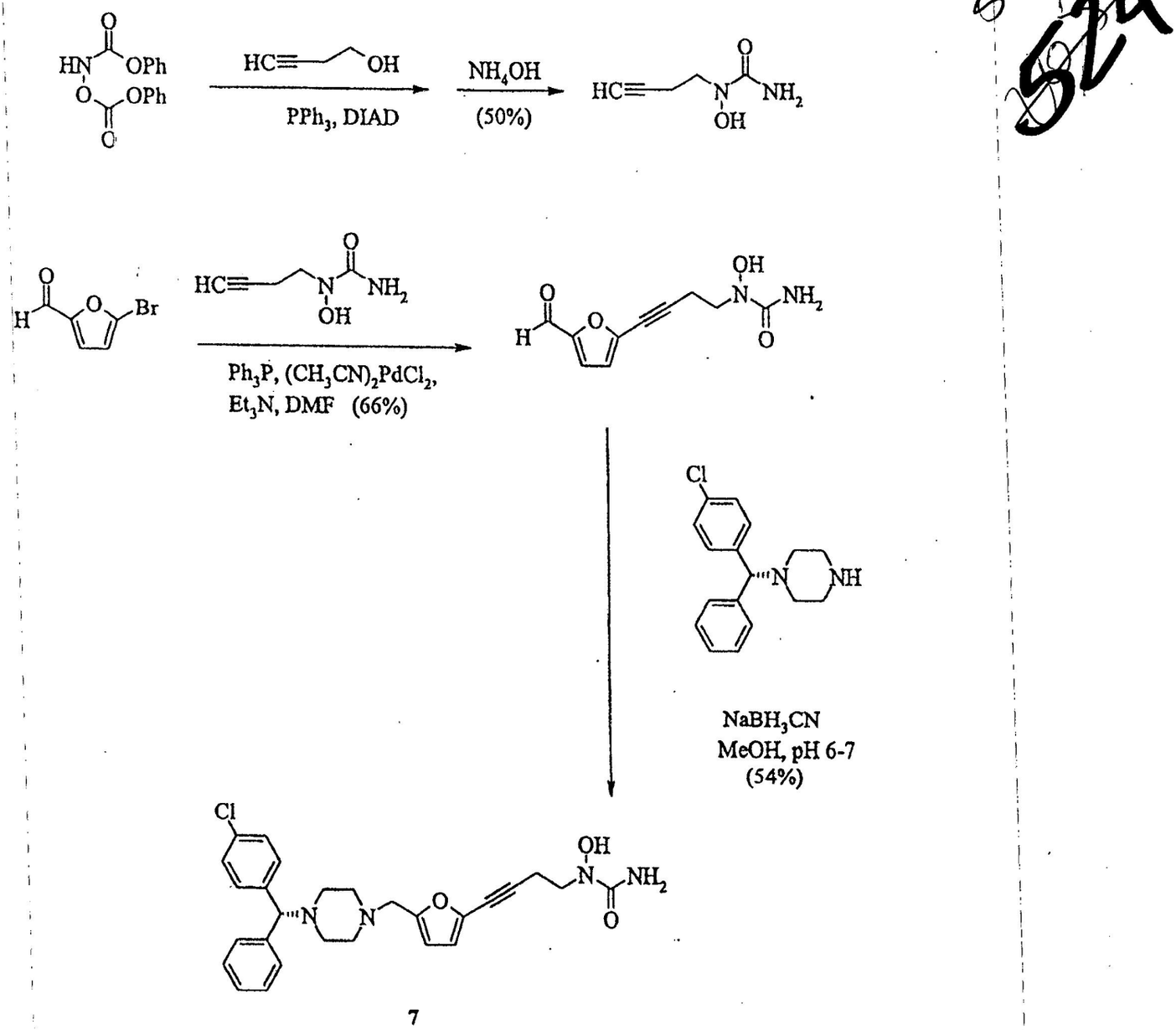


Fig. 4 (cont.)


HC≡
OH
PPh3, DIAD
NH4OH
(50%)
NH2
OH
Br
Ph3P, (CH3CN)2PdCl2,
Et3N, DMF (66%)
Cl
NH
NaBH3CN
MeOH, pH 6-7
(54%)

7

Fig. 5

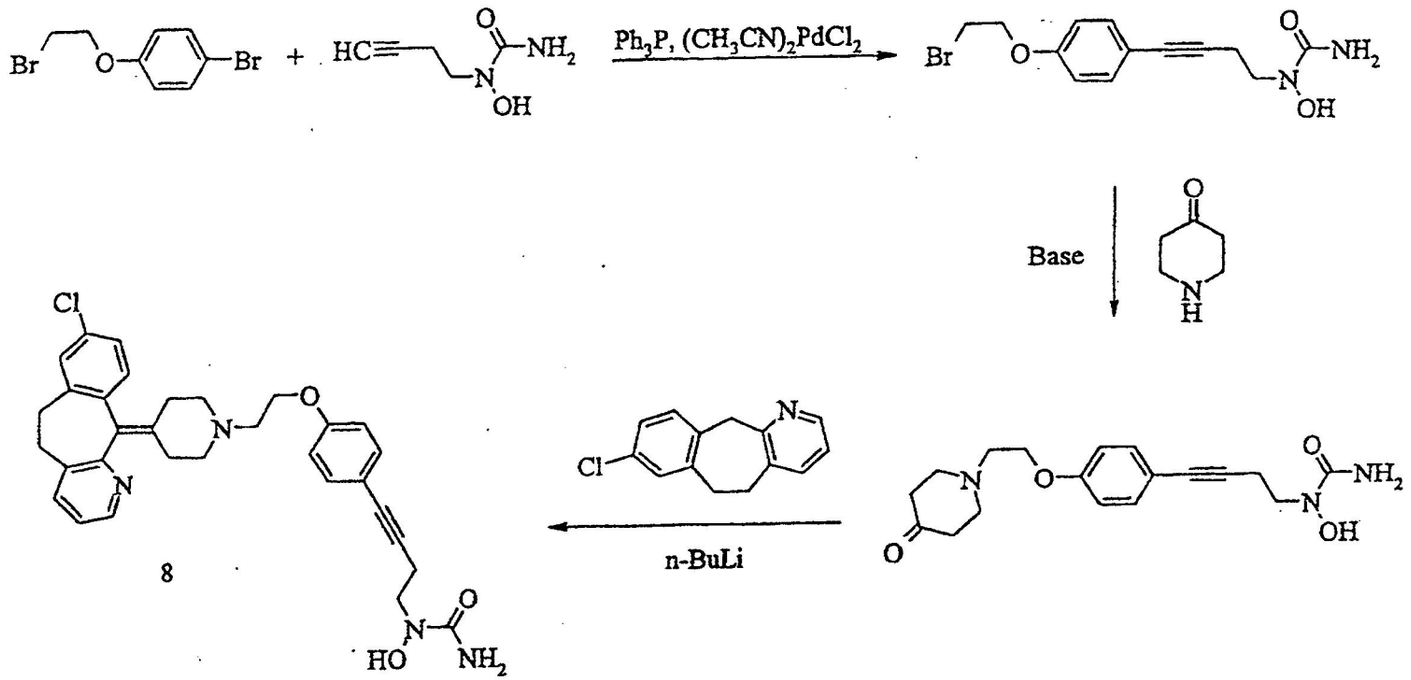

Br
O
Br
+
HC
O
NH2
N
OH
Ph3P, (CH3CN)2PdCl2
Br
O
O
NH2
N
OH
Base
O
N
H
Cl
N
O
N
8
HO
N
O
NH2
Cl
N
n-BuLi
O
N
O
O
NH2
N
OH

Fig. 6

522
526

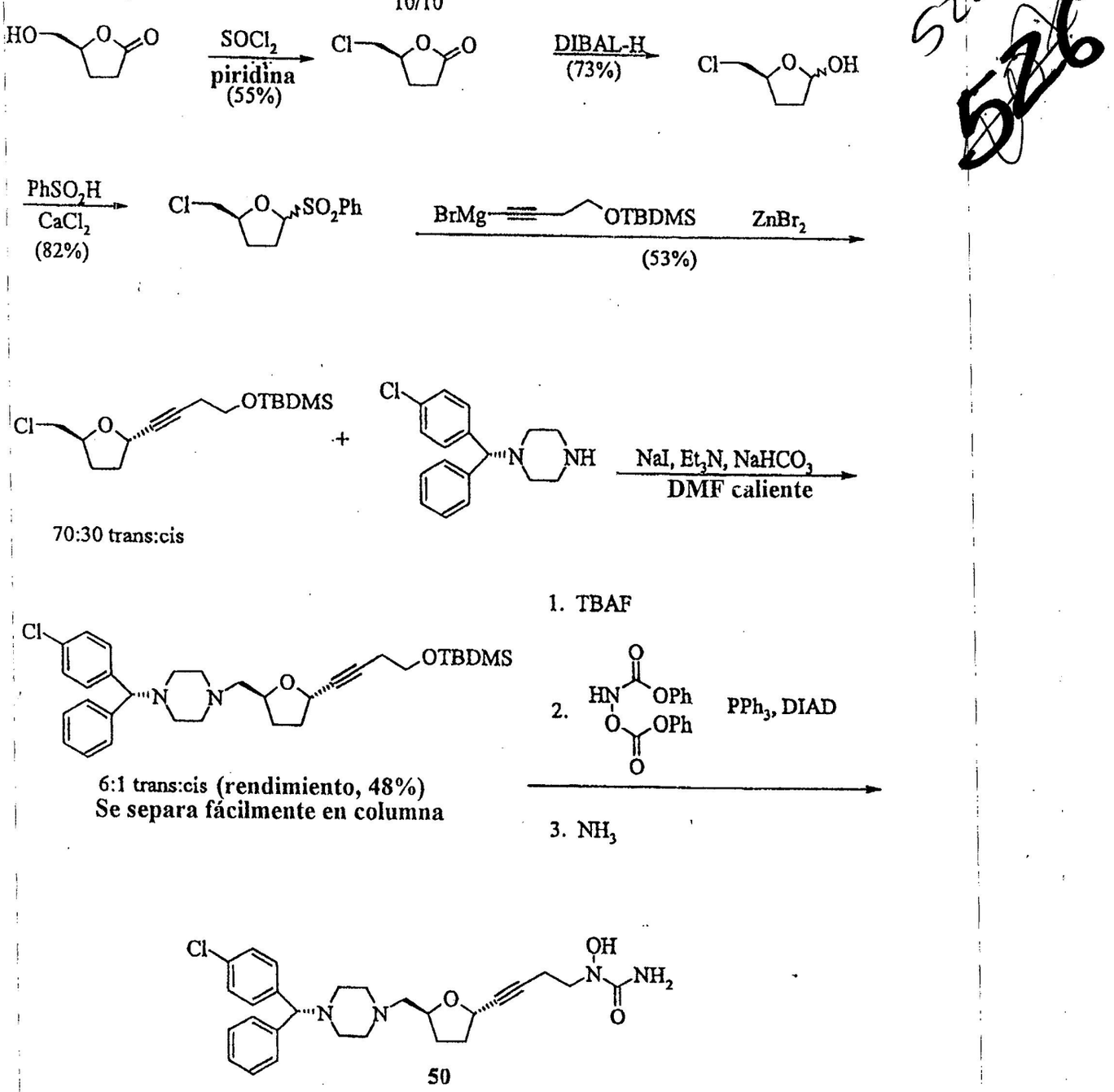

HO
SOCl2
piridina
(55%)
Cl
DIBAL-H
(73%)
OH
PhSO2H
CaCl2
(82%)
SO2Ph
BrMg
OTBDMS
ZnBr2
(53%)
70:30 trans:cis
NaI, Et3N, NaHCO3
DMF caliente
1. TBAF
2.
PPh3, DIAD
3. NH3
6:1 trans:cis (rendimiento, 48%)
Se separa fácilmente en columna
NH2
50

Fig. 7

AS: 94475

1A 52 529

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

2. *has been signed by:* Jacqueline S. Ferragut

3. *acting in the capacity of:* Notary Public

4. *bears the seal/stamp of:*
the State of Massachusetts, whose commission expires on Sep 3, 2010

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts

6. *the:* 30 September, 2004

7. *by:* the Secretary of the Commonwealth

8. *No.:* 1021261

9. *Seal/stamp:* ***Great Seal of the Commonwealth***

10. *Signature:*

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



prepared by DGittens

AS: 94 475

3

16.76.6 (Div)

Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692
Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned Xiong Cai; Timothy Lewis

acting as Inventors

of the invention titled "COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATMENT OF ASTHMA, ALLERGY AND INFLAMMATORY DISORDERS"

with domicile in Belmont, MA (US); Marlborough, MA (US) (respectively)

hereby declare that they assign all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia:

Appln. No.

to UCB S.A.

domiciled in Brussels, Belgium

The assignors and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 13 day of July of 200 4

Xiong Cai Timothy Lewis

Signature of Assignor

Signature of Assignee

JACQUELINE S. FERRAGUT
NOTARY PUBLIC
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
MY COMM. EXPIRES SEPT. 3, 2010

DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESION

El(los) Suscrito(s) Xiong Cai; Timothy Lewis

en calidad de Inventores

de la invención titulada

con domicilio en Belmont, MA (EU); Marlborough, MA (EU) (respectivamente)

declaran por el presente documento que ceden todos los derechos de propiedad que le correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia:

Sol. No.

a UCB S.A.

domiciliada en Bruselas, Bélgica

El cedente y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de de 200_

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

Allen NORRIS
Proxy and legal representative

525
509

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 26th day of July 2004 of personally appeared before me
N. Allen NORRIS
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the Proxy and Legal Representative

of UCB S.A.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Assignment document: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Belgium (Brussels)
under date of July 26th, 2004.

and that he ~~(she)~~ who grants the present Assignment document is its Representative.

Matthieu DERYNCK
Notaire associé - Geassocieerde notaris
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Brussel

Matthieu DERYNCK Notaire associé à Bruxelles Geassocieerde notaris te Brussel

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

On this 13 day of July of 2004
personally appeared before me Xiong Cai; Timothy Lewis

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Jacqueline S. Ferragut
Notary Public (Seal)

JACQUELINE S. FERRAGUT NOTARY PUBLIC MY COMM. EXPIRES SEPT. 3 2004 COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de UCB S.A.

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este documento de Cesión; que el sello estampado por él al pie de tal Cesión, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente documento de Cesión es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de
compareció(eron) ante mí Xiong Cai; Timothy Lewis

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Belgique
2. Le présent acte public a été signé par: Derynck, Matthieu
3. agissant en qualité de: Notaire
4. est revêtu du sceau / timbre de: Notaire
   Bruxelles

Attesté

5. A Bruxelles 6. Le: 27/07/2004
7. par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coöpération au Développement
8. sous le n°: **9805040727312880**
9. Sceau/timbre:
10. Signature:

C. Melard

526
530

TRADUCCION OFICIAL NO.718/2004-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972

DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESION

Los suscritos:

XIONG CAI Y TIMOTHY LEWIS

Actuando en calidad de INVENTORES

DE LA INVENCIÓN TITULADA: COMPUESTOS Y METODOS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA, ALERGIA Y DESORDENES INFLAMATORIOS

Con domicilio en:

Belmont, MA (US); Marlborough, MA (US) respectivamente, declaran por el presente documento que ceden todos los derechos de propiedad que les correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud en Colombia:

Sol. No.

A:

UCB S.A

Domiciliada en: Bruselas, Bélgica

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

DADO Y FIRMADO EL 13 DE JULIO DE 2004.

FIRMA DE LOS CEDENTES:

FIRMADO: XIONG CAI

FIRMADO: TIMOTHY LEWIS

FIRMA DEL CESIONARIO:

FIRMADO: ALLEN NORRIS, APODERADO Y REPRESENTANTE LEGAL

DOCUMENTO AUTENTICADO POR JACQUELINE S. FERRAGUT, NOTARIO PUBLICO DE MASSACHUSETTS. HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No. 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

527
531

TRADUCCION OFICIAL NO.718/2004-.

ESTADO DE MASSACHUSETTS
WILLIAM FRANCIS GALVIN, SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: JACQUELINE S. FERRAGUT

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO PUBLICO

4. LLEVA EL SELLO DE: ESTADO DE MASSACHUSETTS CON COMISIÓN HASTA EL 3 DE SEPTIEMBRE DE 2010.

CERTIFICADO

5. EN: BOSTON, MASSACHUSETTS

6. EL: 30 DE SEPTIEMBRE DE 2004

7. POR: SECRETARIO DE ESTADO

8. BAJO EL NO.: **1021261**

9. SELLO: ESTADO DE MASSACHUSETTS

10. FIRMADO POR: WILLIAM FRANCIS GALVIN, SECRETARIO DE ESTADO

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No. 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

TRADUCCION OFICIAL NO.718/2004-.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

A LOS 20 DIAS DEL MES DE JULIO DE 2004, COMPARECIO ANTE MI **ALLEN NORRIS** A QUIEN CONOZCO Y DE QUIEN ME CONSTA QUE FIRMO EL ANTERIOR DOCUMENTO, Y DEBIDAMENTE JURAMENTADO DECLARO Y DIJO QUE ES EL APODERADO Y REPRESENTANTE LEGAL DE: **UCB S.A.**, SOCIEDAD LEGALMENTE CONSTITUIDA PARA UN PERIODO DE DURACIÓN QUE AUN NO HA TERMINADO; QUE EL DECLARANTE ESTA AUTORIZADO POR DICHA COMPAÑÍA PARA CONFERIR ESTA CESIÓN; QUE EL SELLO ESTAMPADO POR ÉL AL PIE DE TAL CESIÓN EN NOMBRE Y REPRESENTACIÓN DE LA EXPRESADA COMPAÑÍA ES EL SELLO OFICIAL DE ELLA; Y QUE EL OBJETO PARA EL CUAL SE CONFIERE ESTE INSTRUMENTO ESTA COMPRENDIDO DENTRO DEL DE LA SOCIEDAD.

EL SUSCRITO NOTARIO HACE CONSTAR QUE TUVO A LA VISTA LAS PRUEBAS DE LA EXISTENCIA DE LA SOCIEDAD.

BÉLGICA (BRUSELAS), CON FECHA DE 26 DE JULIO DE 2004.

Y QUE QUIEN CONFIERE EL PRESENTE DOCUMENTO DE CESION ES SU REPRESENTANTE.

FIRMADO: MATTHIEU DERYNCK, NOTARIO ASOCIADO DE BRUSELAS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

A LOS 13 DIAS DEL MES DE JULIO DE 2004 PERSONALMENTE COMPARECIERON ANTE MI XIONG CAI Y TIMOTHY LEWIS, A QUIENES CONOZCO Y ME CONSTA QUE SON LAS PERSONAS FIRMANTES DEL DOCUMENTO QUE PRECEDE Y QUIENES DECLARAN QUE OTORGAN EL MISMO PARA LOS FINES Y PROPOSITOS QUE EN EL SE EXPRESAN.

FIRMADO: JACQUELINE S. FERRAGUT, NOTARTIO PUBLICO, ESTADO DE MASSACHUSETTS. HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No. 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

529

TRADUCCION OFICIAL NO.718/2004-.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: BELGICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: DERYNCK MATTHIEU

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE: NOTARIO DE BRUSELAS

CERTIFICADO

5. EN: BRUSELAS

6. EL: 27/07/2004

7. POR: EL SERVICIO PUBLICO FEDERAL DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO EXTERIOR Y COOPERACIÓN PARA EL DESARROLLO.

8. BAJO EL NO.: **9805040727312880**

9. SELLO: SERVICIO PUBLICO FEDERAL DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO EXTERIOR Y COOPERACIÓN PARA EL DESARROLLO.

10. FIRMADO: C. MELARD.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No. 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

94425
83661
1A

534
530

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA – COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

Domiciliado(s) en

Nombre (amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA de Santafé do Bogotá Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar (de las oficianas y autoridades colombianas administrativas judiciales y de policia, en cualquieor instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, disenos industriales, modelos. de utilidad, depósitos de nombres comerciales y ensenans, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, asi como sus prórrogas. renovaciones. anotaciones de traspaso, cambios do nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, córporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policia tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de obtentión o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización do perjuicios, reclamos y observaciones o solicitudes de patentes, disenos industriales, modelos de utilidad en el ejercicio en njorcicto de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravamenes prescritos por la ley;, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general. para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros interesos), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado asi como la facultad de desistir, transigir comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUGUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) UCB, S.A.

domiciled In BRUSELAS, BELGIUM
allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police of offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial design and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties. as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind: to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition: penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models: in the exercise of preventive measure and In other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas an assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to &tic effect, and any measures that they may doom pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf. an to substitute this power in whole or in part and t revoke substitutions. At the same time 1 (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUCLUE and/or HECTO GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) Attorneys) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Brussels, on November 9, 2000

UCB, SA

Signature

Name Henriette VAN CAENEGEM
Title Proxy and Legal Representative

REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA
08 NOV 2004
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

535
331

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mi

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un perfodo de duración que aún no ha terminado; que el declarante esté autorizado por dicha compania para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compania, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento esté comprendido dentro del de la sociadad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

estado de
con facha

y que quien confiere el presente poder es su representante

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 13th day of November 2000 of
personally appeared before me
Henriette Van Caenegem
to me known and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is he proxy and legal representative

of
UCB, S.A. of Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles, Belgium

Which Is legally constituted for a term not yet expire that deponent is authorized by said Company to confer thin Power of Attorney that the seal affixed hereunto by the deponent in the name slid on behalf of said Corporation Is the corporate seal thereof, and that purpose for which this instrument is granted Is included within the corporate purpose of the company

The undersigned Notary Public attests that he has so the documents that prove the existence of the company.

state of Belgium
under date of

and that he (she) who grants the present power attorney is its Representative

---

Public Notary (Seal)

T. VAN HALTEREN
NOTAIRE
Rue de l'Association 30
1000 BRUXELLES

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de comparación(eron)
ante mi

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) decara(n) que otorgan al mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed foregoing document and he (they) declared he (she) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed,

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BEFORE COL... REQUIRED

...SEIS DEL ...HAGO CONSTAR ...QUE HE TENIDO A LA VISTA ...REPUBLICA DE COLOMBIA
08 NOV 2004
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO ...

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
BRUSELAS

536
532

No.924

Bruselas, 16 DE Noviembre DE 2000

El suscrito Cónsul de Colombia en Bélgica, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el señor **C. MELARD**, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley Belga, ejercía a la fecha como Funcionario del Servicio de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores del Reino de Bélgica, y que su firma corresponde a la registrada en este Consulado;

Que la **UCB S.A.** es una entidad constituida de acuerdo con las leyes del Reino de Bélgica y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora **HENRIETTE VAN CAENEGEM** es su representante legal en este país.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

MAURICIO GONZALEZ LOPEZ
Cónsul General de Colombia

Derechos Pagados:
Fondo Rotatorio USD: 15
Impuesto de Timbre USD: 7
Total: USD 22

COMO NOTARIO ... Y SUS DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 NOV 2004
... MALAGON NUÑEZ
NOTARIO ... Y SUS

MINISTERIO DE RELACIONES

4 | 4 9 8 |

Munrio Gonzalez

CUYA FIR

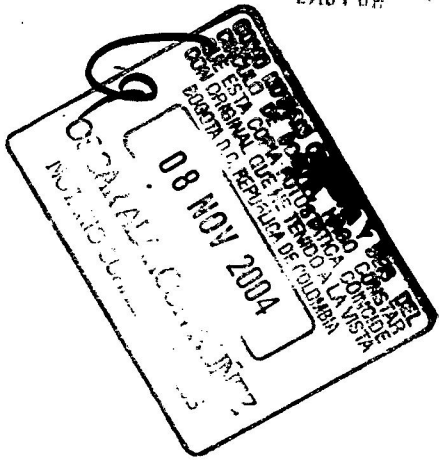
DOCUM

LAS FUA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 FEB 20 A 9:44

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



533

538
534

TRADUCCIÓN OFICIAL DEL INGLES AL ESPAÑOL de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un **PODER** otorgado por UCB S.A. sociedad domiciliada en Allée de la Recherche, 60, B-1070 Bruselas, Bélgica .- al doctor **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, y firmado el 9 de Noviembre de 2000 por Henriette Van Caenegem , Apoderado y Representante Legal de dicha compañía. Las cuales para su identificación se sellan con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.

El texto del poder no se traduce ya que se encuentra en Español.

Un **CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)** fechado 13 de Noviembre de 2000, autenticando la firma de HENRIETTE VAN CAENEGEM, Apoderado y Representante Legal, de la Empresa UCB S.A, y certificando también la existencia de la misma. El certificado se encuentra debidamente firmado y sellado por T. VAN HALTEREN, Notario Público de Bruselas.

El texto del certificado no se traduce ya que se encuentra en Español.

El documento está debidamente sellado y firmado al respaldo así:

EN FRANCES: Un sello de caucho en tinta roja, que dice: Presentado para la legalización de la firma de T VAN HALTEREN quien certifica este documento. Bruselas, 16-11-2000. Por el Ministro de Relaciones Exteriores.- El Funcionario Delegado. Esta certificación se encuentra debidamente sellada y firmada por El Funcionario Delegado del Ministerio de Comercio y Relaciones Exteriores, Sr. C. MELARD.

SELLO REDONDO EN RELIEVE



EN ESPAÑOL: Pegado al documento se aprecia un certificado del Consulado de Colombia en Bélgica identificado con el No. 924 y fechado 16 de Noviembre de 2000, debidamente firmado y sellado por el Cónsul General de Colombia, MAURICIO GONZALEZ LOPEZ, mediante el cual se autentican las firmas de C. MELARD y Henriette VAN CAENEGEM y la constitución de la firma UCB S.A.

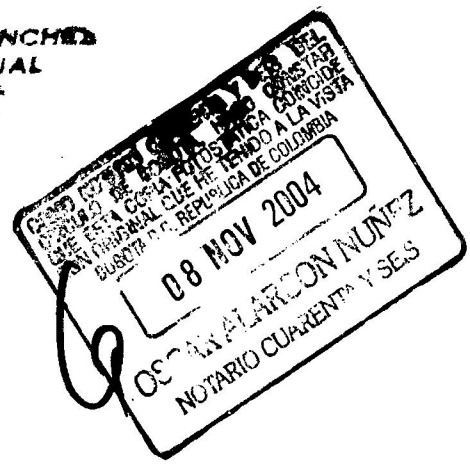
Al respaldo de este documento se aprecian dos sellos de caucho en tinta azul: Uno del Ministerio de Relaciones Exteriores con el número 414981 y el segundo del Jefe de Legalizaciones fechado: 2003 FEB. 20.

TRADUCTORA : MARIA EUGENIA MEDINA DE SÁNCHEZ

FECHA: 26 de febrero de 2003

FIRMA Y SELLO DEL TRADUCTOR

MARIA EUGENIA DE SANCHEZ
TRADUCTORA OFICIAL



REPÚBLICA DE COLOMBIA

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVIRI A

540
536

5562241

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina:	Registraduría		Notaría	X	Consulado		Corregimiento		Insp. de Policía		Código	9795

País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/ó Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D..C NOTARIA 32.

Datos del inscrito

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA ------------	MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

Fecha de la defunción	Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004 Mes 10 Día 30	04:10 PM	A- 2094375.

Presunción de muerte

Juzgado que profiere la sentencia	Fecha de la sentencia
-----------------	Año Mes Día

Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario
Autorización judicial	Certificado Médico X	ANDRES- DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de Identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	[firma]

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de Identificación (Clase y número)	Firma
------------------	------------

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de Identificación (Clase y número)	Firma
------------------	------------

Fecha de inscripción	Nombre y firma del funcionario que autoriza
Año 2004 Mes 11-- Día 02	BLANCA LUCIA VALLEJO RESTREPO. NOTARIA 32

ESPACIO PARA NOTAS

PADRES: ALFON SO CASTRO
MERCEDES- DUQUE.

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

© FESA S.A. NIT. 890.321.151-0

NOTARIA 32
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro civil de defunciones serial indicativo número: 5T622491
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: 01 NOV 2016

NELSON FLOREZ G
SECRETARIO DELEGADO

5AT
537
2005-03-03
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá, DC, 25 de enero de 2005

Apoderado:Hector Goméz Mejia: Oficio: 12257

ASUNTO Radicación: 00-21428
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

◆capitulo descriptivo, folios 230 a 286;
◆capitulo reivindicatorio, folios 287 a 299;
◆1° examen de forma, folios a 85 y 86 ;
◆respuesta técnica al 1° examen de forma, folios 224 y 229;
◆solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con la traducción requerida, folios 91 a 221;
◆2° examen de forma, folio 315;
◆Solicitud del examen de patentabilidad, folios 317 y 318.

Objeto de la invención:

El titulo de la invención es "COMPUESTOS DE PIPERAZINAS 1,4- SUSTITUIDAS, PIPERIDINAS 1,4-SUSTITUIDAS Y 4-ALQUILIDENILPIPERIDINAS 1-SUSTITUIDAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA, ALERGIAS Y TRANSTORNOS INFLAMATORIOS."

El objeto de la presente solicitud se refiere a usar alimentos que contiene contienen natamicina para el tratamiento de aves de corral enfermas de ascitis.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

En primer lugar se debe aclarar, que en el 1° examen de forma se objeto la unidad inventiva, y el interesado rehusó corregir el capitulo reivindicatorio al respecto, simplemente se limito a enviar una copia con los mismos errores originales, sin responder a la objeción de unidad inventiva, durante el tiempo estipulado por la norma para las respuestas al 1° examen de forma.
Luego presenta fuera de dicho periodo estipulado, una divisional que no tiene sentido, ya que contiene nuevamente la misma materia que la originalmente reivindicada, excepto porque a algunos sustituyentes no se le colocan uno o dos significados que originalmente tenía, y que además contiene los mismos defectos formales originales. Por lo cual tal divisional no se acepta, porque realmente posee exactamente los mismos problemas de unidad inventiva que la originalmente presentada.
Es materia de elemental entendimiento, para el tramite de patentes que una divisional, debe contener materia diferente en el capitulo reivindicatorio a la originalmente presentada, y la originalmente presentada debe ser corregida, de tal manera que no contenga la materia de la divisional y que a su vez la materia reivindicada tenga unidad inventiva.

Evaluación de la Unidad de Invención:

Esta solicitud de patente comprende solamente una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que se integra un único concepto inventivo conforme al artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para el presente caso es una invención reclamada con diferentes categorías de reivindicaciones:

-1° invención 1-(diaril-metilino ó metil)piperazino, y sus derivados;
-2° invención 1-(diaril-metilino ó metil)piperidin y sus derivados ;

-3°invención derivados 6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina y sus derivados.
-4°invención derivados 4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]anulen-5-ileden)piperidin también con piperidin.

543
539

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece en su inciso d) que no serán patentables: "*los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales*".

Las reivindicaciones 22 a 24, reclaman un método para tratamiento del cuerpo humano o animal, por lo tanto están inmersas bajo el alcance del artículo 20 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

No se puede emitir un concepto del estado de la técnica porque para cada invención se debe hacer búsquedas independientes.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 03 MAR. 2005

CONCEPTO TÉCNICO N ° **304**	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202012