



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 365**

51 Int. Cl.:

C07D 211/90 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 213/00 (2006.01)

C07D 211/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02796589 .6**

86 Fecha de presentación : **09.12.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1458682**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2004**

54 Título: **Derivados de 1,4-dihidro-1,4-difenilpiridina.**

30 Prioridad: **20.12.2001 GB 0130553**
17.07.2002 GB 0216664

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**
51368 Leverkusen, DE

72 Inventor/es: **Gielen, Heike;**
Li, Volkhart, Min-Jian;
Rosentreter, Ulrich;
Schlemmer, Karl-Heinz;
Allerheiligen, Swen;
Nash, Kevin y
Fitzgerald, Mary

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 271 365 T3

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

DESCRIPCIÓN

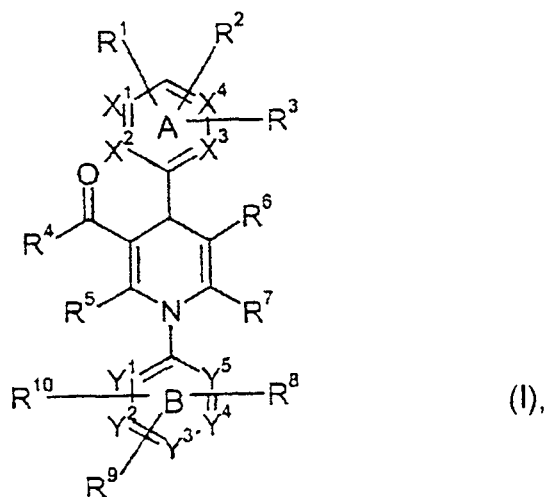
Derivados de 1,4-dihidro-1,4-difenilpiridina.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,4-dihidro-1,4-difenilpiridina, a los procedimientos para su preparación, y a su utilización como medicamentos, especialmente para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

La proteína fibrosa elastina, que incluye un porcentaje apreciable del contenido total de proteínas en algunos tejidos, tales como las arterias, algunos ligamentos y los pulmones, se puede hidrolizar o destruir de otra forma mediante un grupo exclusivo de enzimas clasificadas como elastasas. La elastasa de leucocitos humanos (ELH, EC 3.4.21.37), también conocida como elastasa de neutrófilos humanos (ENH) es una serinproteasa glicosilada fuertemente básica y se encuentra en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares humanos (PMN). ENH se libera de PMN activados y se la ha implicado como causante de la patogénesis de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. ENH es capaz de degradar una amplia variedad de proteínas de matriz que incluyen la elastina, y además de estas acciones en el tejido conectivo, ENH tiene una amplia gama de acciones inflamatorias que incluyen la regulación positiva de la expresión del gen de IL-8, la formación de edema, la hiperplasia de las glándulas de mucus e hipersecrección de mucus. Las enfermedades pulmonares en las que se cree que HNE juega un papel incluyen fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfisema pulmonar, que incluye enfisema inducido por fumar, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y fibrosis cística. También se ha implicado a ENH como un causante de artritis reumatoide, arterioesclerosis, traumatismo cerebral, cáncer y afecciones relacionadas en las cuales está implicada la participación de los neutrófilos. Así, los inhibidores de la actividad ELH pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de numerosas enfermedades inflamatorias, especialmente las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas [R.A. Stockley, *Neutrophils and protease/antiprotease imbalance*, Am. J. Respir. Crit. Care **160**, S49-S52 (1999)].

En el documento WO-A1-01/62946 se han revelado ciertos derivados catiónicos anfifílicos de 1,4-dihidropiridina útiles para la liberación de compuestos que contienen nucleótidos. Se ha sintetizado etil 6-amino-1,4-bis(4-clorofenil)-5-ciano-2-metil-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato y se ha analizado su actividad potencialmente antimicrobiana como se describe en A.W. Erian *et al.*, *Pharmazie* **53** (11), 748-751 (1998).

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometil, alquilo C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , trifluorometoxi, amino, mono- o di-alquilamino C_1-C_6 , acilamino C_1-C_6 , alcoxycarbonilamino C_1-C_6 , carboxilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo o fenilo, en los que alquilo C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , mono- o di-alquilamino C_1-C_6 y acilamino C_1-C_6 se pueden sustituir adicionalmente con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino C_1-C_4 ,

R^4 representa alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo o fenilo,

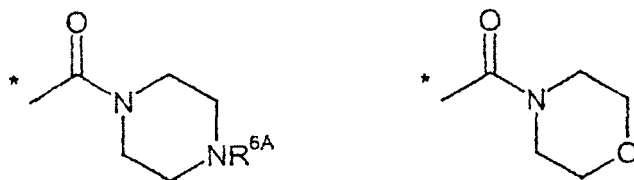
R^5 representa alquilo C_1-C_4 , que se puede sustituir con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino C_1-C_4 ,

ES 2 271 365 T3

R⁶ representa ciano, aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo C₁-C₄, carboxilo o alcóxicarbonilo C₁-C₆, en el que el grupo alcoxi se puede sustituir adicionalmente con un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, mono- y di-alquilamino C₁-C₄,

o

R⁶ representa un resto de la fórmula



10

15

o

en la que R^A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆,

20

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o amino,

X¹, X², X³ y X⁴ representan, independientemente uno de otro, CH o N, en los que el anillo A contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno,

25

e

Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ representan, independientemente uno de otro, CH o N, en los que el anillo B contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

30

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ representa hidrógeno,

35

R², R³, R⁹ y R¹⁰ representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometil, alquilo C₁-C₄, alcanoilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, trifluorometoxi, amino, dialquilamino C₁-C₄, acilamino C₁-C₄, metoxicarbonilamino, tert.-butoxicarbonilamino, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, en los que alquilo C₁-C₄, alcanoilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄ y acilamino C₁-C₄ se pueden sustituir adicionalmente con uno o dos radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino y dietilamino,

40

R⁴ representa metilo, etilo, trifluorometilo o fenilo,

R⁵ representa metilo o etilo,

45

R⁶ representa ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, carboxilo o alcóxicarbonilo C₁-C₄, en el que el grupo alcoxi se puede sustituir adicionalmente con un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, mono- y di-alquilamino C₁-C₄,

50

R⁷ representa hidrógeno, metilo, etilo o amino,

R⁸ representa hidrógeno,

X¹, X² y X³ representan CH,

55

X⁴ representa CH o N,

e

60

Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ representan CH.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en los que

R¹ y R² representan hidrógeno,

65

R³ representa fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometilo, metilo, metoxi o hidroxilo,

ES 2 271 365 T3

R^4 representa metilo o trifluorometilo,

R^5 representa metilo,

5 R^6 representa ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o amino,

10 R^8 y R^9 representan hidrógeno,

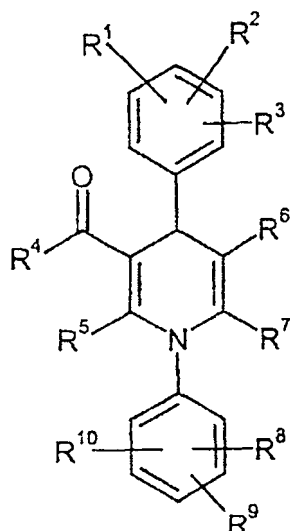
R^{10} representan fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometilo o metilo,

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 representan CH

15 e

Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 representan CH.

20 En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), que tienen la siguiente estructura:



45 y en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , trifluorometoxi, amino, mono- o di-alquilamino C_1-C_6 , acilamino C_1-C_6 , alcoxicarbonilamino C_1-C_6 , carboxilo, alcoxicarbonilo C_1-C_6 o fenilo, en los que alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , mono- o di-alquilamino C_1-C_6 y acilamino C_1-C_6 se pueden sustituir adicionalmente con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino C_1-C_4 ,

R^4 representa alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo o fenilo,

55 R^5 representa alquilo C_1-C_4 ,

R^6 representa ciano, carboxilo o alcoxicarbonilo C_1-C_6 , en el que el grupo alcoxi se puede sustituir adicionalmente con un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino C_1-C_4 ,

60 y

R^7 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o amino.

65 En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R^3 es ciano, que se localiza en posición para respecto del anillo 1,4-dihidropiridina.

ES 2 271 365 T3

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R⁴ es metilo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R⁵ es metilo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R⁶ es metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R⁷ es hidrógeno, metilo o amino.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R¹⁰ es trifluorometilo, que está unido a Y².

Los compuestos de acuerdo con esta invención se pueden presentar también en la forma de sus sales, hidratos y/o solvatos.

En el contexto de la presente invención, se prefieren las sales fisiológicamente aceptables.

Sales fisiológicamente aceptables de acuerdo con la invención son sales no tóxicas que en general son accesibles mediante reacción de los compuestos (I) con una base o un ácido inorgánico u orgánico utilizado convencionalmente para este propósito. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos (I) comprenden sales de metales alcalinos, por ej., sales de litio, potasio y sodio, sales de metales alcalino-térreos como las sales de magnesio y calcio, sales de amonio cuaternario tales como, por ejemplo, sales de trietilamonio, acetatos, sulfonatos de benceno, benzoatos, dicarbonatos, disulfatos, ditartratos, boratos, bromuros, carbonatos, cloruros, citratos, dihidrocloruros, fumaratos, gluconatos, glutamatos, hexilresorcinatos, hidrobromuros, hidroccloruros, hidroxinaftoatos, ioduros, isotionatos, lactatos, lauratos, malatos, maleatos, mandelatos, mesilatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, nitratos, oleatos, oxalatos, palmitatos, pantotenatos, fosfatos, difosfatos, poligalacturonatos, salicilatos, estearatos, sulfatos, succinatos, tartratos, tosilatos, valeratos, y otras sales utilizadas para propósitos medicinales.

Hidratos de los compuestos de la invención o de sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con agua, tales como por ejemplo hemi-, mono-, o dihidratos.

Solvatos de los compuestos de la invención o de sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con solventes.

La presente invención incluye tanto enantiómeros individuales o diastereómeros como los correspondientes racematos o mezclas diastereoméricas de los compuestos de acuerdo con la invención y de sus respectivas sales. Además, de acuerdo con la presente invención están incluidas todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos descritos anteriormente. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en los isómeros individuales mediante procesos cromatográficos. Los racematos se pueden resolver en sus respectivos enantiómeros mediante procesos cromatográficos en fases quirales o por resolución.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, si no se indica de otra forma, tienen en general el siguiente significado:

Alquilo representa, en general, una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo. Lo mismo se aplica a radicales tales como alcoxi, alquilamino, alcocarbonilo y alcocarbonilamino.

Acilo o *Alcanoilo* representan, en general, una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono que tienen una función carbonilo en la posición de unión. Ejemplos no limitantes incluyen formilo, acetilo, n-propionilo, n-butililo, isobutililo, pivaloilo, n-hexanoilo. Lo mismo se aplica a radicales tales como acilamino.

Alquilamino representa un radical alquilamino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente), representado ilustrativa y preferiblemente por metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, tert-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-t-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

Alquilaminocarbonilo representa un radical alquilaminocarbonilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente), representado ilustrativa y preferiblemente por metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, tert-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-

ES 2 271 365 T3

n-propilaminocarbonilo, N-isopropil-N-n-propilaminocarbonilo, N-t-butil-N-metilaminocarbonilo, N-etil-N-n-pentilamino-carbonilo y N-n-hexil-N-metilaminocarbonilo.

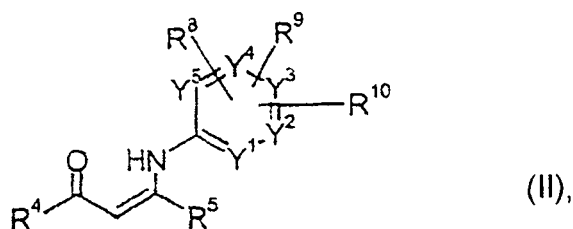
Quando se indique, que X^1 , X^2 , X^3 y X^4 así como Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 representan CH o N, CH indicará también un átomo de carbono del anillo, que se sustituye con un sustituyente R^1 , R^2 , R^3 o R^8 , R^9 y R^{10} , respectivamente.

Un símbolo * próximo a un enlace denota el punto de unión a la molécula.

Las letras A y B se utilizan para designar los distintos anillos y, por propósitos de claridad, no se muestran en todas las estructuras.

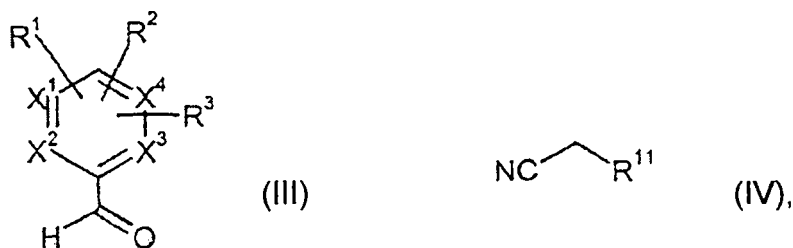
En otra forma de realización, la presente invención está relacionada con procesos para la síntesis de compuestos de fórmula genera (I), caracterizados en que bien

[A] compuestos de la fórmula general (II)



en la que R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} y de Y^1 a Y^5 tienen el significado descrito anteriormente,

están condensados en presencia de una base, en una reacción de tres componentes, con compuestos de las fórmulas generales (III) y (IV)

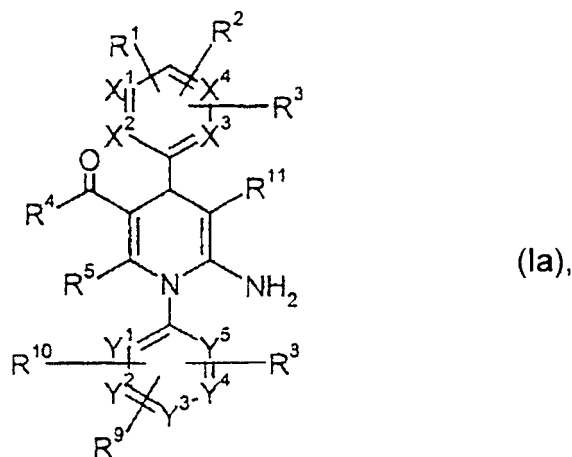


en las R^1 , R^2 , R^3 y de X^1 a X^4 tienen el significado descrito anteriormente,

y

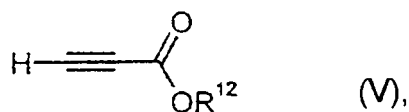
R^{11} representa ciano o alcóxicarbonilo C_1-C_6 ,

para dar compuestos de fórmula general (Ia)



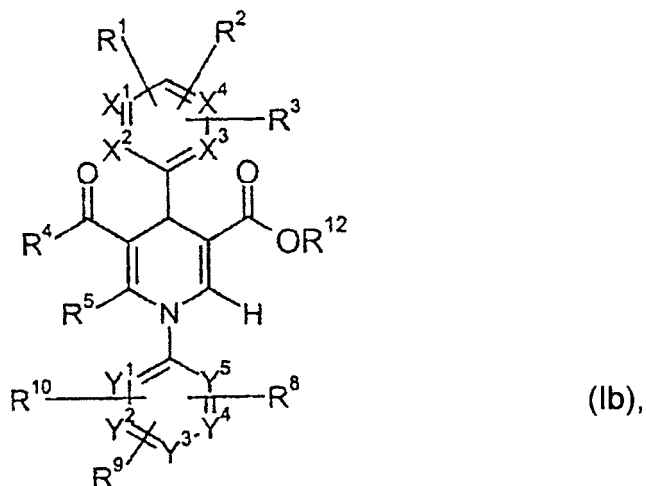
o bien

[B] compuestos de las fórmulas generales (II) y (III) están condensados en presencia de un ácido, en una reacción de tres componentes, con compuestos de la fórmula general (V)



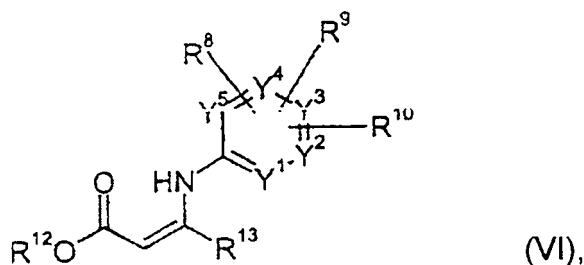
en la que R^{12} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$,

para dar compuestos de la fórmula general (Ib)



o bien

[C] compuestos de la fórmula general (VI)

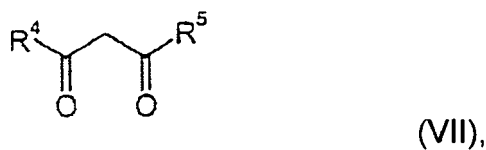


en la que R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} y de Y^1 a Y^5 tienen el significado descrito anteriormente,

y

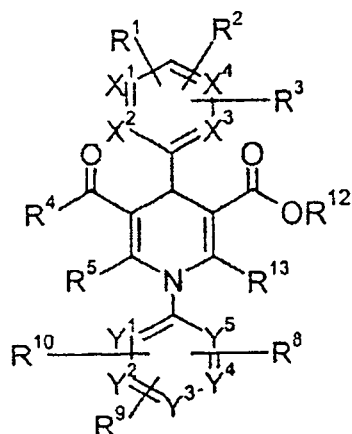
R^{13} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,

están condensados en la presencia de un ácido o una base, en una reacción de tres componentes, con compuestos de las fórmulas generales (III) y (VII)

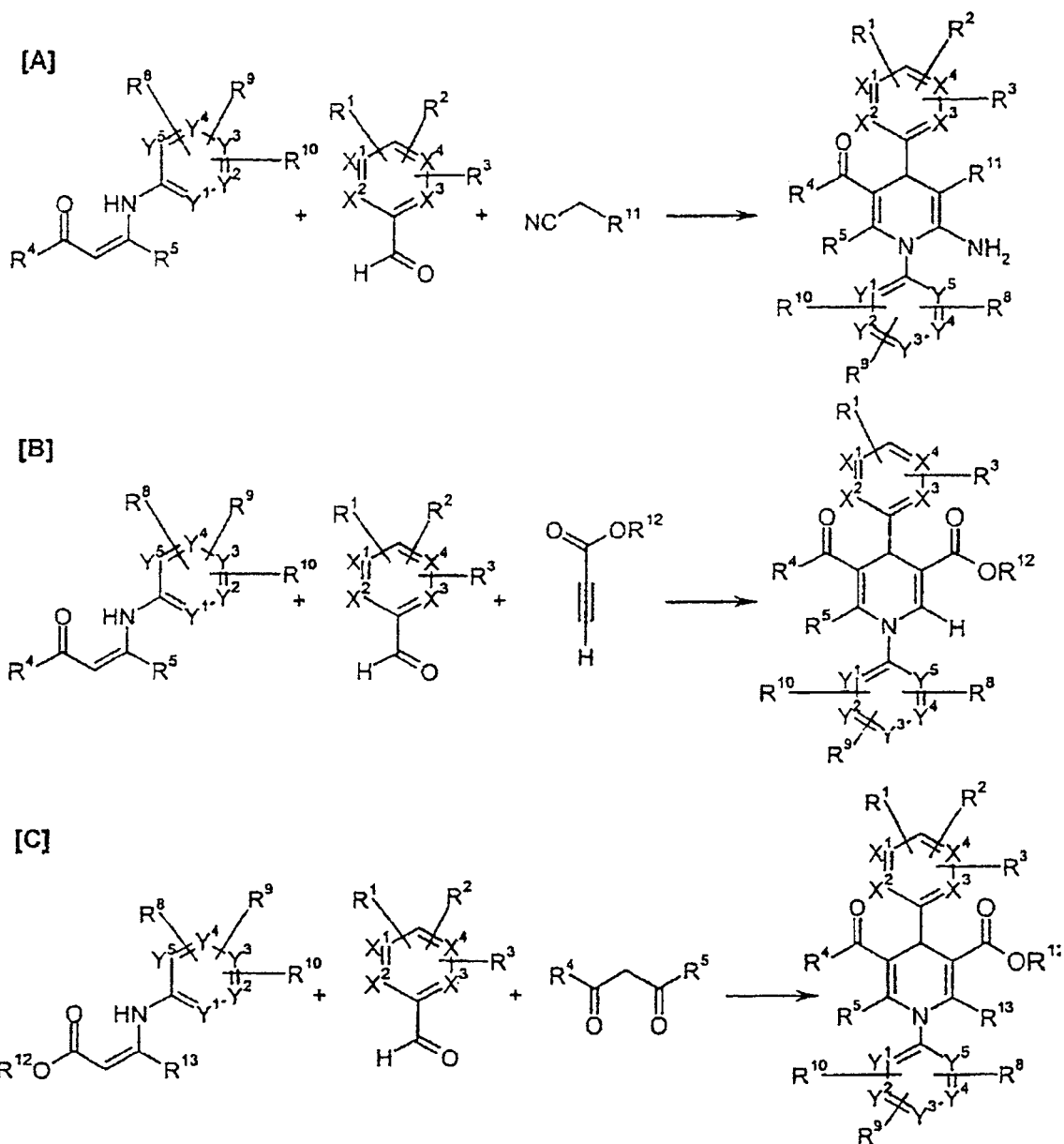


en la que R^4 y R^5 tienen el significado descrito anteriormente,

(lc)



Esquema [A] a [C]



ES 2 271 365 T3

Los solventes apropiados para los procesos [A] a [C] son generalmente los solventes orgánicos habituales que no cambian bajo las condiciones de reacción. Estos incluyen éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, etilacetato, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfoxido, dimetilformamida, o alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o t-butanol, o hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, o hidrocarburos de halógenos tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. Para los procesos [B] o [C] se puede emplear también como solvente ácido acético. También es posible utilizar mezclas de los solventes mencionados anteriormente. Para el proceso [A] se prefiere etanol o una mezcla de n-propanol y dimetilsulfoxido. Para los procesos [B] y [C] se prefiere ácido acético o diisopropil éter.

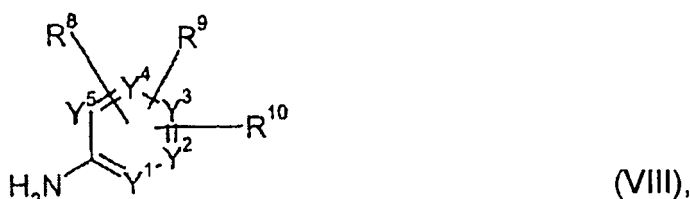
Las bases inorgánicas u orgánicas son generalmente bases apropiadas para los procesos [A] y [C]. Estas incluyen preferiblemente aminas cíclicas, tales como, por ejemplo, piperidina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina o 4-N,N-dimetilaminopiridina, o trialkilaminas (C_1-C_4), tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina. Se da preferencia a piperidina. La cantidad de base empleada es de 0,1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles, respecto a 1 mol de compuesto de fórmula general (II).

Los ácidos inorgánicos u orgánicos son generalmente ácidos apropiados para los procesos [B] y [C]. Estos incluyen preferiblemente ácidos carboxílicos, tales como, por ejemplo, ácido acético o trifluoroacético, o ácidos sulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Se da preferencia a los ácidos acético o trifluoroacético para los procesos [B] y [C]. La cantidad de ácido empleada es de 0,25 a 100 moles, respecto a 1 mol de compuestos de fórmula general (V) y (VII), respectivamente.

Los procesos [A] a [C] se llevan a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de +20°C a +150°C, preferiblemente de +60°C a +130°C.

Los procesos [A] a [C] se llevan a cabo generalmente a presión normal. Sin embargo, también es posible realizarlos a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bares).

Los compuestos de fórmula general (II) se pueden sintetizar por reacción de compuestos de fórmula general (VII) con compuestos de la general (VIII).



en la que R^8 , R^9 , R^{10} y de Y^1 a Y^5 tienen el mismo significado descrito anteriormente,

en presencia de un ácido, tal como los ácidos acético o p-toluenosulfónico, bajo condiciones de eliminación de agua.

Los compuestos de fórmula general (VI) se pueden sintetizar análogamente.

Los compuestos de las fórmulas generales (III), (IV), (V), (VII) y (VIII) se conocen por sí mismos, o se pueden preparar por métodos habituales.

Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibitoria de la elastasa de neutrófilos humanos (ENH) y son por tanto apropiados para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad ENH. Ellos pueden proporcionar así un tratamiento efectivo para los procesos inflamatorios agudos y crónicos, tales como artritis reumatoide, arterioesclerosis, y especialmente enfermedades pulmonares agudas y crónicas, tales como fibrosis de pulmón, fibrosis quística, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), en particular enfisema pulmonar, que incluye el enfisema inducido por fumar, y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC). Ellos pueden proporcionar un tratamiento efectivo de trauma cerebral, cáncer y otras afecciones en las que está involucrada la participación de los neutrófilos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden utilizar por tanto como componentes del compuesto activo para la producción de medicamentos. Para esto, se pueden transformar en formulaciones habituales tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, aerosoles, píldoras, gránulos, jarabes, emulsiones y soluciones de un modo conocido utilizando excipientes o solventes inertes, no tóxicos, apropiados farmacéuticamente. Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan aquí en una cantidad tal que su concentración en la mezcla total es de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso, siendo dependiente la concentración, entre otros, de la correspondiente indicación del medicamento.

ES 2 271 365 T3

Las formulaciones mencionadas anteriormente se producen, por ejemplo, por extensión de los compuestos activos con solventes y/o excipientes que tengan las propiedades anteriores, a los que se tienen que añadir adicionalmente, si es apropiado, emulsionantes o dispersantes y alternativamente un solvente orgánico en el caso de que el solvente sea agua.

La administración se lleva a cabo de una forma habitual, preferiblemente de forma oral, trasdermal o parenteral, por ejemplo perlingual, bucal, intravenosa, nasal o rectalmente o por inhalación.

Para uso humano, en el caso de administración oral, es recomendable administrar dosis de entre 0,001 a 50 mg/kg, preferiblemente de 0,01 mg/kg a 20 mg/kg. En el caso de administración parenteral, tal como, por ejemplo, intravenosa o vía membranas mucosas nasales, bucales o por inhalación, es recomendable utilizar dosis de 0,001 mg/kg a 0,5 mg/kg.

A pesar de esto, si es apropiado, puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente, dependiendo a saber del peso corporal o del tipo de ruta de administración, de la respuesta individual hacia el medicamento, o de la forma de su formulación y del tiempo o intervalo en el que la administración tiene lugar. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos se debe exceder el límite superior mencionado. En el caso de la administración de una cantidad relativamente grande, es recomendable dividir ésta en varias dosis individuales a lo largo del día.

A. Evaluación de la actividad fisiológica

Se puede demostrar el potencial de los compuestos de la invención para inhibir la actividad elastasa de neutrófilos, utilizando, por ejemplo, los siguientes ensayos:

I. Ensayos *in vitro* de la elastasa de neutrófilos humanos (ENH)

Contenido de los ensayos

tampón de ensayo: tampón 0,1 M Hepes-NaOH pH 7,4, 0,5 M NaCl, 0.1% (w/v) albumina de suero bovino;

concentración apropiada (ver a continuación) de ENH (18 U/mg liofilizada, #20927.01, SERVA Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Alemania) en tampón de ensayo;

concentración apropiada (ver a continuación) de sustrato en tampón de ensayo;

concentración apropiada de compuestos bajo análisis diluidos con tampón de ensayo a partir de una solución madre 10 mM en DMSO.

Ejemplo A

Inhibición in vitro de ENH utilizando un péptido fluorogénico como sustrato (detección continua de la señal, formato de análisis 384 MTP)

En este protocolo, se utiliza el sustrato de la elastasa MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (#324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). La solución bajo análisis se prepara mezclando 10 μ l de una dilución de compuesto bajo análisis, 20 μ l de una dilución de enzima ENH (concentración final 8-0,4 μ U/ml, normalmente 2,1 μ U/ml) y 20 μ l de una dilución de sustrato (concentración final 1 μ M-1ml, normalmente 20 μ M), respectivamente. La solución se incuba durante 0-2 horas a 37°C (normalmente una hora). La fluorescencia del AMC liberado debido a la reacción enzimática se mide a 37°C (lector de placas TECAN spectra fluor plus). La tasa de incremento de la fluorescencia (ex. 395 nm, em. 460 nm) es proporcional a la actividad elastasa. Los valores IC_{50} se determinan mediante gráficos RFU-*versus*-[I]. Los valores de K_m y $K_{m(app)}$ se determinan por gráficos Lineweaver-Burk y se convierten a valores K_i por gráficos de Dixon.

En este ensayo, los ejemplos de la preparación tienen valores IC_{50} en el intervalo de 20 nM-20 μ M. Se muestran datos representativos en la tabla 1:

ES 2 271 365 T3

TABLA 1

	Ejemplo No.	IC ₅₀ [nM]
5	3	200
	4	40
10	5	20
	8	330
	10	230
15	12	180
	13	30
20	14	20
	15	120
	17	9000
25	18	30

Ejemplo B

Inhibición in vitro de ENH utilizando elastina insoluble fluorogénica como sustrato (detección discontinua de la señal, formato de ensayo 96 MTP)

En este protocolo se utiliza elastina fluoresceinada como sustrato de la elastasa (#100620, ICN Biomedicals GmbH, Eschwege, Alemania). La solución bajo análisis se prepara mezclando 3 μ l de una dilución del compuesto bajo análisis, 77 μ l de una dilución de enzima ENH (concentración final 0,22 U/ml-2,2 mU/ml, normalmente 21,7 μ U/ml) y 80 μ l de la suspensión de sustrato (concentración final 2 mg/ml). La suspensión se incuba durante 0-16 horas a 37°C (normalment cuatro horas) en condiciones de agitación suave. Para parar la reacción enzimática se añaden 160 μ l de 0,1 M de ácido acético a la solución bajo análisis (concentración final 50 mM). La elastina polimérica fluoresceinada se precipita por centrifugación (3,000 rpm, 10 min en una centrífuga Eppendorf 5804). El sobrenadante se transfiere a un nuevo MTP y se mide la fluorescencia del péptido fluoresceinado liberado debido a la reacción enzimática (lector de placas BMG Fluostar). La tasa de fluorescencia (ex. 490 nM, em. 520 nm) es proporcional a la actividad elastasa. Los valores IC₅₀ se determinan por gráficos RFU *versus* [I].

II. Ensayo *in vitro* de elastolisis de PMN

Este ensayo se utiliza para determinar el potencial elastolítico de las células polimorfonucleares humanas (PMNs) y determinar la proporción de degradación debida a la elastasa de neutrófilos [cf. Z.W. She *et al.*, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 9, 386-392 (1993)].

Se recubren placas de 96 pocillos con 10 mg por pocillo de elastina tritiada en suspensión. Los compuestos bajo análisis y de referencia [ZD-0892 (J. Med. Chem. 40, 1876-1885, 3173-3181 (1997), WO 95/21855) y el inhibidor de la α 1 proteasa (α 1PI) se añaden a los pocillos a las concentraciones apropiadas. Los PMNs humanos se aíslan de sangre venosa periférica de donantes sanos y se resuspenden en medio de cultivo. Los neutrófilos se añaden a los pocillos recubiertos a concentraciones en un intervalo de 1×10^6 a 1×10^5 células por pocillo. Como control positivo del ensayo se utiliza elastasa pancreatica porcina (1,3 μ M), y se utiliza α 1PI (1,2 μ M) como inhibidor positivo de la elastasa de neutrófilos. El control celular son PMNs sin compuesto a cada una de las densidades celulares apropiadas. Las células más compuesto se incuban en un incubador humidificado a 37°C durante 4 horas. Las placas se centrifugan para permitir la recogida del sobrenadante únicamente. El sobrenadante se transfiere en volúmenes de 75 μ l a los pocillos correspondientes de una Lumaplate™ de 96 pocillos (placas que contienen sólido de centelleo). Las placas se secan hasta que no queda líquido visible en los pocillos y se lee durante 3 minutos por pocillo en un contador beta.

La elastolisis de ³H-elastina causa un incremento en cuentas en el sobrenadante. Una inhibición de esta elastolisis muestra un descenso, respecto del control celular, de tritio en el sobrenadante. α 1PI dio una inhibición de 83,46 \pm 3,97% (media \pm s.e.m.) a 1,2 μ M (n = 3 donantes diferentes a 3,6 $\times 10^5$ células por pocillo). Los valores IC₅₀ se obtienen mediante el compuesto de referencia ZD-0892 de 45,50 \pm 7,75 nM (media \pm s.e.m.) (n = 2 donantes diferentes a 3,6 $\times 10^5$ células por pocillo).

ES 2 271 365 T3

Dado que ZD-0892 es un inhibidor selectivo de la elastasa de PMN junto con los datos de la inhibición de α 1PI, estos resultados indican que la mayoría de la degradación de elastina por PMNs se debe a la liberación de elastasa de neutrófilos, y no a otras enzimas elastolíticas tales como las metaloproteasas de matriz (MMPs). Los compuestos de esta invención se evalúan por su actividad inhibitoria en este modelo dependiente de ENH de elastólisis de neutrófilos.

III. Modelo *in vivo* de lesión aguda de pulmón en rata

La instilación de elastasa de neutrófilos humana (ENH) en pulmón de rata provoca un daño agudo en el pulmón. La extensión de esta lesión se puede establecer midiendo la hemorragia en el pulmón.

Las ratas se anestesian con Hypnorm/Hypnovel/agua y se instilan con ENH o solución salina mediante liberación en el pulmón por un micropulverizador. Los compuestos bajo análisis se administran por inyección intravenosa, por sonda gástrica o por inhalación a tiempos establecidos anteriores a la administración de ENH. Los animales se sacrifican por sobredosis de anestésico (pentobarbital sódico) sesenta minutos después de la administración de elastasa y los pulmones se lavaron con 2 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) heparinizada. Se registra el volumen del lavado broncoalveolar (LBA) y las muestras se mantienen en hielo. Cada muestra LBA se centrifuga a 900 rpm durante 10 min a 4-10°C. Se descarta el sobrenadante y el precipitado celular se resuspende en PBS y se centrifuga otra vez. El sobrenadante se descarta de nuevo y el precipitado celular se resuspende en 1 ml de 0,1% bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)/PBS para lisar las células. Las muestras se congelan hasta que se analice el contenido de sangre. Las muestras se descongelan y se mezclan antes del ensayo de hemorragia. Se distribuyen 100 μ l de cada muestra en un pocillo separado de una placa de 96 pocillos de fondo plano. Todas las muestras se analizan por duplicado. Como blanco se incluyen 100 μ l de 0,1% CTAB/PBS. La absorbancia del contenido de los pocillos se mide a 415 nm utilizando un espectrofotómetro. Se construye una curva patrón mediante la medida de la OD a 415 nm de diferentes concentraciones de sangre en 0,1% CTAB/PBS. Los valores del contenido de sangre se calculan por comparación con la curva patrón (incluida en cada placa) y se normaliza respecto del volumen de líquido LAB recogido.

En este modelo de hemorragia inducida por ENH en rata, la actividad inhibidora de los compuestos de esta invención se evalúa intravenosa u oralmente o por inhalación.

B. Ejemplos

Abreviaturas

c	=	concentración
DMSO	=	dimetilsulfóxido
HPLC	=	cromatografía líquida de alta presión
LC-MS	=	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
RMN	=	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
tlc	=	cromatografía en capa fina

Método LC-MS

solvente A: acetonitrilo

solvente B: 0,3 g 30% de HCl/l de agua

horno de la columna: 50°C

columna: Symmetry C18 2,1 x 150 mm

gradiente:	tiempo (min)	%A	%B	flujo (ml/min)
	0	10	90	0,9
	3	90	10	1,2
	6	90	10	1,2

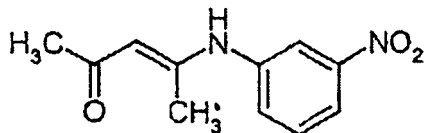
ES 2 271 365 T3

Material de partida

Ejemplo 1A

5 4-[(3-Nitrofenil)amino]-3-penteno-2-ona

10



15 Se disuelven 36,24 g (362 mmoles) de Acetilacetona, 10,00 g (72 mmoles) de 3-nitroanilina y 1,25 g (7,2 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico en 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante toda la noche con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando como eluyente diclorometano.

20 Rendimiento: 12,0 g (75%)

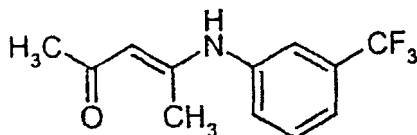
¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ = 2,0 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 5,4 (s, 1H); 7,7 (m, 2H); 8,0 (m, 2H); 12,5 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 2A

25

4-[[3-(Trifluorometil)fenil]amino]-3-penten-2-ona

30



35 Se disuelven 15,53 g (155 mmoles) de Acetilacetona, 5,00 g (31 mmoles) de 3-trifluorometilanilina, y 0,53 g (3,1 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico en 50 ml de tolueno. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante toda la noche con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílice con mezclas ciclohexano/etilacetato como eluentes.

40 Rendimiento: 5,46 g (72%)

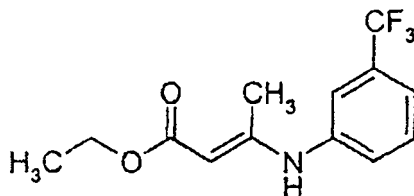
¹H-RMN (200 MHz, DMSO): δ = 2,0 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 5,3 (s, 1H); 7,5 (m, 2H); 12,5 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 3A

45

Etil (2E)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-2-butenato

50



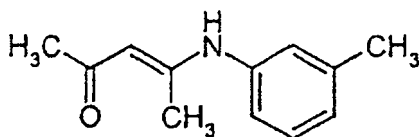
55

60 Se disuelven 4,0 g (31 mmoles) Etil 3-oxobutanoato, 5,0 g (31 mmoles) 3-trifluorometilanilina, y 1,86 g (31 mmoles) de ácido acético en 50 ml de tolueno. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante toda la noche con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílice con mezclas ciclohexano/etilacetato como eluentes.

Rendimiento: 2,28 g (27%)

65 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,2 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 4,8 (s, 1H); 7,5 (m, 4H); 10,4 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 4A

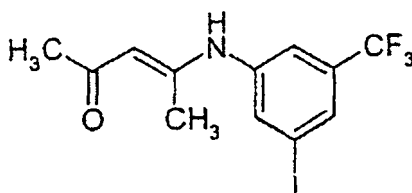
4-[[3-(Metil)fenil]amino]-3-penten-2-ona

Se disuelven 23,36 g (233 mmoles) de Acetilacetona, 5,00 g (47 mmoles) de 3-metilanilina, y 0,8 g (4,7 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico en 50 ml de tolueno. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante toda la noche con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas ciclohexano/etilacetato como eluyentes.

Rendimiento: 7,7 g (87%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): δ = 2,0 (2 s, 6H); 2,3 (s, 3H); 5,2 (s, 1H); 7,0 (m, 3H); 7,2 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 5A

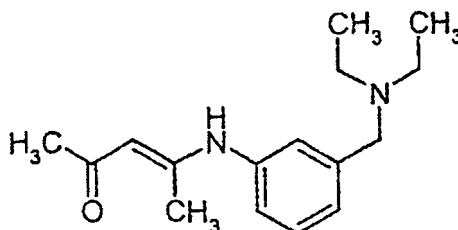
4-[[3-Iodo-5-(trifluorometil)fenil]amino]-3-penten-2-ona

Se disuelven 1,38 g (13,8 mmoles) de Acetilacetona, 3,95 g (13,8 mmoles) de 3-iodo-5-trifluorometil-anilina, y 0,1 g (1,6 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico en 150 ml de tolueno. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 7 h con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtra. El sólido se purifica por recristalización de etanol.

Rendimiento: 1,8 g (34%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): δ = 2,0 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 5,3 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 12,4 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 6A

4-[[3-[(Dietilamino)metil]fenil]-amino]-3-penten-2-ona

Se disuelven 1,00 g (9,99 mmoles) de Acetilacetona, 1,78 g (9,99 mmoles) de 3-[(dietilamino)metil]-anilina, y 0,15 g (2,5 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico en 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante toda la noche con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Se añaden de nuevo 0,05 g (0,83 mmoles) de ácido toluenosulfónico y la mezcla se somete a reflujo durante toda la noche. Como el control de tlc mostró que queda parte de la 3-[(dietilamino)metil]-anilina, se añaden 0,2 g (2 mmoles) de acetilacetona y el reflujo continua durante 4 h. Para hacer que se complete la reacción, se añaden 0,6 ml (9,98 mmoles) de ácido acético y 0,2 g (2 mmoles) de acetilacetona y la mezcla se somete a reflujo durante toda la noche con una trampa Dean-Stark. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas diclorometano/metanol como eluyentes.

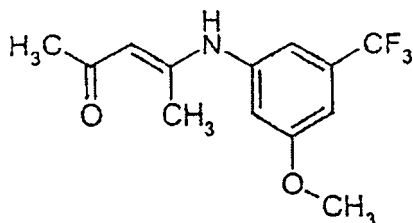
Rendimiento: 1,97 g (76%)

ES 2 271 365 T3

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,0 (t, 6H); 2,0 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 2,5 (q, 4H); 3,5 (s, 2H); 5,2 (s, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,1-7,3 (m, 3H); 12,5 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 7A

4-[[3-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-3-penten-2-ona



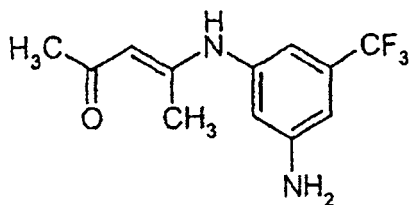
Se disuelven 1,57 g (15,7 mmoles) de Acetilacetona, 3,00 g (15,7 mmoles) de 3-metoxi-5-trifluorometil)anilina, y 0,1 g (1,6 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico en 150 ml de tolueno. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 7 h con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtra. El sólido se purifica por recristalización de etanol.

Rendimiento: 2,8 g (60%)

^1H -RMN (300 MHz, DMSO): δ = 2,0 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 5,3 (s, 1H); 7,1 (m, 3H); 12,4 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 8A

4-[(3-Amino-5-trifluorometilfenil)amino]-3-penten-2-ona



Se disuelven 1,71 g (17,0 mmoles) de Acetilacetona, 3,00 g (17,0 mmoles) de 3-amino-5-(trifluorometil)-fenilamina, y 0,1 g (1,6 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico en 150 ml de tolueno. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante toda la noche con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas ciclohexano/etilacetato como eluyentes.

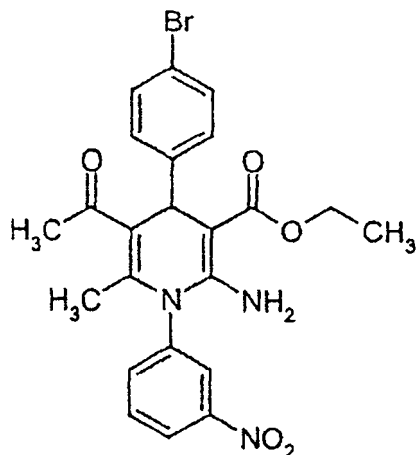
Rendimiento: 0,35 g (8%)

^1H -RMN (200 MHz, DMSO): δ = 2,0 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 5,2 (s, 1H); 5,7 (s, 2 h); 6,5 (m, 2H); 6,6 (s, 1H); 12,4 (s, 1H) ppm.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

5 (±)-Etil 5-acetil-2-amino-4-(4-bromofenil)-6-metil-1-(3-nitrofenil)-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



25 Se disuelven 4,8 g (21,8 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 30 ml de etanol y se añaden 4,0, g (21,8 mmoles) de 4-bromobenzaldehído, 2,47 g (21,8 mmoles) de etil cianoacetato, y 3,71 g (43,6 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

30 Rendimiento: 1,8 g (17%)

35 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,2 (t, 3H); 1,9 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,0 (m, 2H); 4,9 (s, 1H); 6,8 (br.s, 2H); 7,3 (m, 2H), 7,5 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 8,2 (m, 1H); 8,4 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 2

(-)-Etil 5-acetil-2-amino-4-(4-bromofenil)-6-metil-1-(3-nitrofenil)-1,4-di-hidro-3-piridinacarboxilato

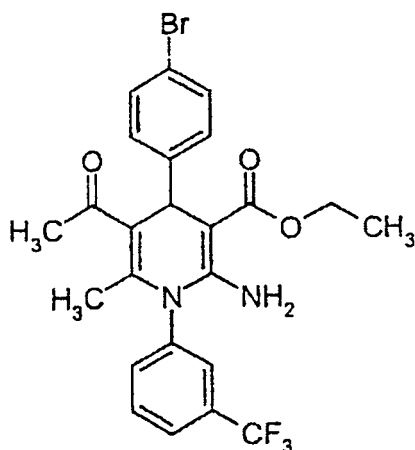
40 Los enantiomeros del Ejemplo 1 se separan por HPLC quiral [poli(N-metacrilóil-L-leucina-1-mentilamida) modificado con silano fijado sobre sílice; columna 250 x 20 mm] con iso-hexano/etilacetato 4:1 como eluyente (20 ml/min).

[α]²⁰ = -97,6° (λ = 589 nm, metanol, c = 456,5 mg/100 ml)

45 ¹H-RMN idéntica al Ejemplo 1.

Ejemplo 3

50 (±)Etil 5-acetil-2-amino-4-(4-bromofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



ES 2 271 365 T3

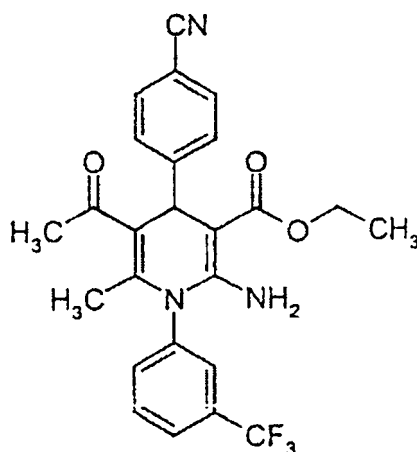
Se disuelven 150 mg (0,62 mmoles) del compuesto del Ejemplo 2A en 2 ml de etanol y se añaden 114 mg (0,62 mmoles) de 4-bromobenzaldehído, 70 mg (0,62 mmoles) de etil cianoacetato, y 105 mg (1,23 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 43 mg (13%)

^1H -RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,2 (t, 3H); 1,8 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,0 (m, 2H); 4,9 (s, 1H); 6,9 (br.s, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 4

(\pm)-Etil 5-acetil-2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



Se disuelven 100 mg de (0,41 mmoles) del compuesto del Ejemplo 2A en 2 ml de etanol y se añaden 54 mg (0,41 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 47 mg (0,41 mmoles) de etil cianoacetato, y 70 mg (0,82 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 26 mg (14%)

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ = 1,2 (t, 3H); 1,8 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,0 (m, 2H); 5,0 (s, 1H); 6,7 (br.s, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 4H); 7,9 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 5 y Ejemplo 6

(+) y (-)-Etil 5-acetil-2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato

Los enantiómeros del Ejemplo 4 se separan por HPLC quiral (poli(N-metacriloyl-L-leucina-l-mentilamida) modificado con silano fijado sobre sílice; columna 250 x 20 mm] con iso-hexano/etilacetato 4:1 como eluyente (20 ml/min).

(+)-Enantiómero (ejemplo 5)

$[\alpha]^{20} = +88,4^\circ$ (λ = 589 nm, metanol, c = 453,5 mg/100 ml)

(-)-Enantiómero (Ejemplo 6):

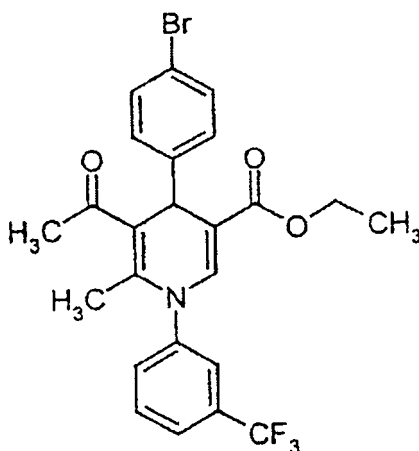
$[\alpha]^{20} = -91,2^\circ$ (λ = 589 nm, metanol, c = 471,5 mg/100 ml)

^1H -RMNs para Ejemplos 5 y 6 es idéntica al Ejemplo 4.

ES 2 271 365 T3

Ejemplo 7

(±)-Etil 5-acetil-4-(4-bromofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



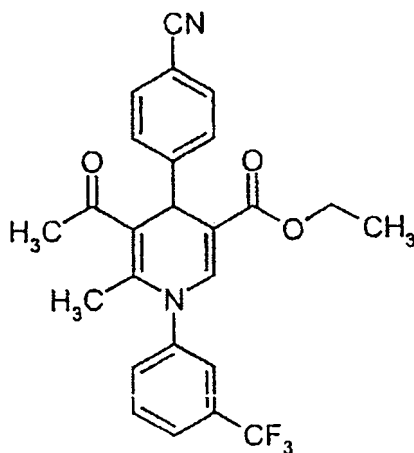
Se disuelven 150 mg (0,62 mmoles) del compuesto del Ejemplo 2A en 2 ml de ácido acético y se añaden 114 mg (0,62 mmoles) de 4-bromobenzaldehído, y 60 mg (0,62 mmoles) de etilpropiolato. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 56 mg (18%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,1 (t, 3H); 1,9 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,1 (m, 2H); 5,0 (s, 1H); 7,3 (m, 3H); 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 8

(±)-Etil 5-acetil-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[trifluorometil]fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



Se disuelven 100 mg (0,41 mmoles) del compuesto Ejemplo 2A en 2 ml de ácido acético y se añaden 54 mg (0,41 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, y 40 mg (0,41 mmoles) de propiolato de etilo. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

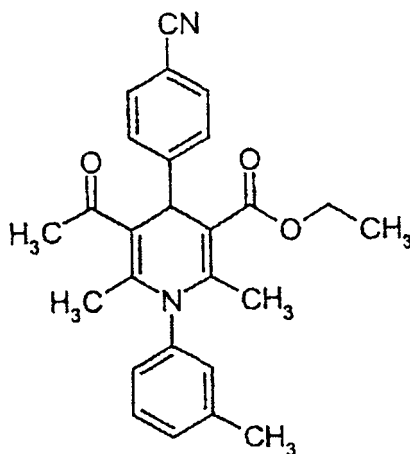
Rendimiento: 20 mg (11%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,1 (m, 2H); 5,1 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 4H); 7,8 (m, 1H); 8,0 (s, 1H) ppm.

ES 2 271 365 T3

Ejemplo 9

(±)-Etil 5-acetil-4-(4-cianofenil)-2,6-dimetil-1-(3-metilfenil)-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



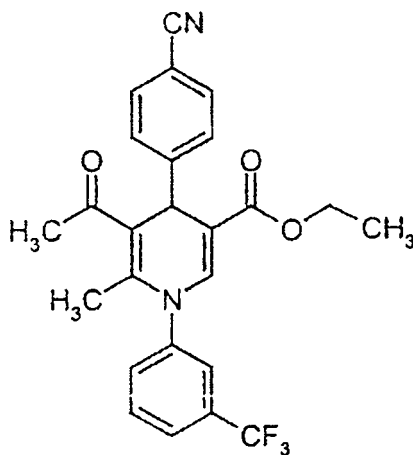
Se disuelven 100 mg (0,46 mmoles) de Etil (2E)-3-[[3-(metil)fenil]amino]-2-butenato, 75 mg (0,57 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 38 mg (0,38 mmoles) de 2,4-pentanediona, y 87 mg (0,76 mmoles) de ácido trifluoroacético en 2 ml de diisopropil éter. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativo.

Rendimiento: 11 mg (7%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,2 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,2 (m, 3H); 2,4 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 1H); 7,0 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,8 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 10

(±)-Etil 5-acetil-4-(4-cianofenil)-2,6-dimetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



Se disuelven 100 mg (0,37 mmoles) del compuesto del Ejemplo 3A, 60 mg (0,46 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 31 mg (0,31 mmoles) de 2,4-pentanediona, y 70 mg (0,61 mmoles) de ácido trifluoroacético en 2 ml de diisopropil éter. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativo.

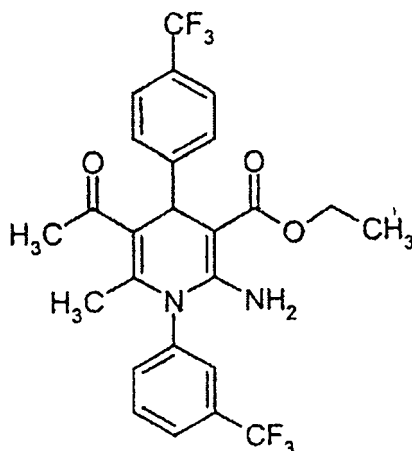
Rendimiento: 7 mg (5%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,2 (t, 3H); 1,9 (s, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,6 (m, 1H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 3H); 7,9 (m, 1H) ppm.

ES 2 271 365 T3

Ejemplo 11

Etil 5-acetil-2-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



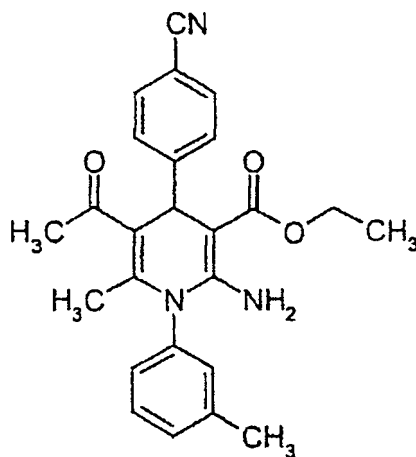
Se disuelven 100 mg (0,41 mmoles) del compuesto del Ejemplo 2A en 2 ml de etanol y se añaden 72 mg (0,41 mmoles) de 4-(trifluorometil)benzaldehído, 47 mg (0,41 mmoles) de cianoacetato de etilo y 70 mg (0,82 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 46 mg (22%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,2 (t, 3H); 1,9 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,0 (m, 2H); 5,0 (s, 1H); 6,8 (br.s, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,7 (m, 3H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 1 H) ppm.

Ejemplo 12

Etil 5-acetil-2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-metilfenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



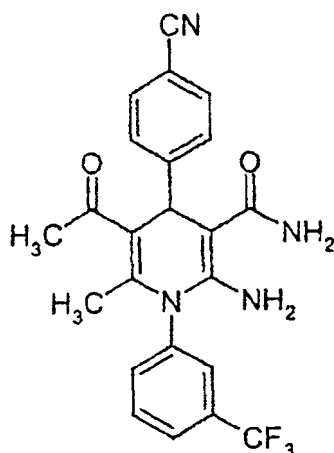
Se disuelven 100 mg (0,53 mmoles) del compuesto del Ejemplo 4A en 2 ml de etanol y se añaden 69 mg (0,53 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 60 mg (0,53 mmoles) de etil cianoacetato y 90 mg (1,06 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 21 mg (10%)

¹H-RMN (200 MHz, DMSO): δ = 1,2 (t, 3H); 1,9 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,0 (m, 2H); 5,0 (s, 1H); 6,7 (br.s, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,8 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 13

5-Acetil-2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarboxamida



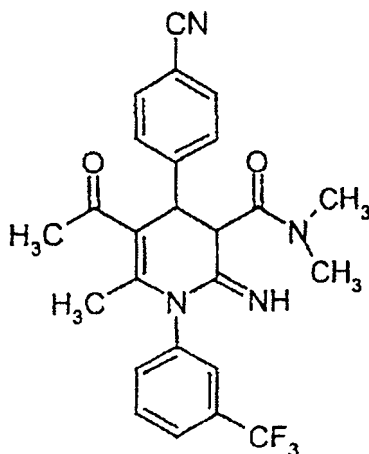
Se disuelven 750 mg (3,08 mmoles) del compuesto del Ejemplo 2A en 5 ml de etanol y se añaden 404 mg (3,08 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 260 mg (3,08 mmoles) de cianoacetamida y 26 mg (0,31 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 160 mg (12%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,8 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,9 (s, 1H); 6,7 (br. s, 2H); 6,9 (br. s, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 1H); 8,0 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 14

5-Acetil-4-(4-cianofenil)-2-imino-N,N,6-trimetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridinacarboxamida



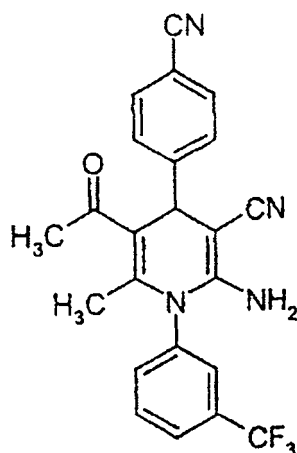
Se disuelven 750 mg (3,08 mmoles) del compuesto del Ejemplo 2A en 5 ml de etanol y se añaden 404 mg (3,08 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 260 mg (3,08 mmoles) de 2-ciano-N,N-dimetilacetamida y 26 mg (0,31 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 88 mg (6%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 2,0 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 2,5 (s, 3H); 2,9 (s, 3H); 4,1 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 3H); 8,2 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 15

5-Acetil-2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarbonitrilo



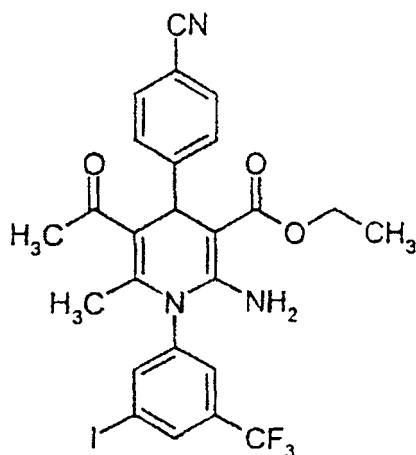
Se disuelven 750 mg (3,08 mmoles) del compuesto del Ejemplo 2A en 5 ml de etanol y se añaden 404 mg (3,08 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 204 mg (3,08 mmoles) de malononitrilo y 26 mg (0,31 moles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 43 mg (3%)

LC-MS: tiempo de retención 3,17 min., $m/z = 423 [M+H]^+$.

Ejemplo 16

Etil 5-acetil-2-amino-4-(4-cianofenil)-1-[3-iodo-5-(trifluorometil)fenil]-6-metil-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



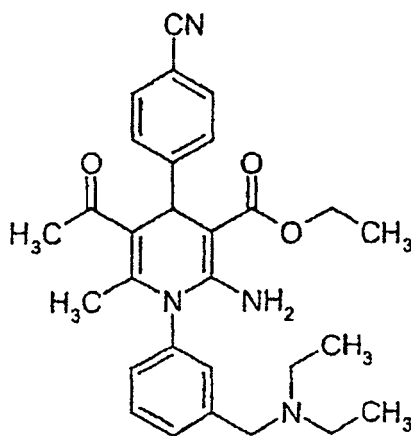
Se disuelven 200 mg (0,54 mmoles) del compuesto del Ejemplo 5A en 2,5 ml de etanol y se añaden 71,1 mg (0,54 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 61,3 mg (0,54 mmoles) de cianoacetato de etilo y 4,6 mg (0,05 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 30 h. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente. El sólido obtenido por cromatografía se disuelve en etanol. Se añade agua hasta que precipita un sólido. La solución se filtra y el solvente del filtrado se elimina mediante vacío.

Rendimiento: 18 mg (5%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 1,1$ (t, 3H); 1,8 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,0 (q, 2H); 4,9 (s, 1H); 6,9 (s, 2H); 7,5 (d, 2H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (s, 1H); 8,1 (s, 1H); 8,2 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 17

Etil 5-acetil-2-amino-4-(4-cianofenil)-1-[3[(dietilamino)metil]fenil]-6-metil-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



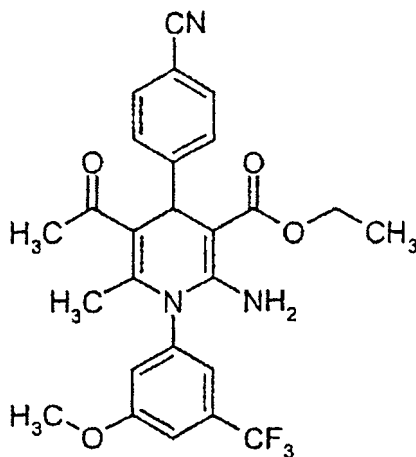
Se disuelven 500 mg (1,92 mmoles) del compuesto del Ejemplo 6A en 3,0 ml de etanol y se añaden 265 mg (1,92 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 217 mg (1,92 mmoles) de cianoacetato de etilo y 49 mg (0,58 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 48 h, se añaden 115 mg (1,34 mmoles) de piperidina y la mezcla se agita bajo reflujo durante 6h más. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativo con acetonitrilo/agua como eluyente.

Rendimiento: 57 mg (5%)

¹H-RMN (200 MHz, DMSO): δ = 1,0 (t, 6H); 1,2 (t, 3H); 1,9 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 2,5 (m, 4H); 3,6 (s, 2H); 4,0 (q, 2H), 5,0 (s, 1H); 6,7 (br. s, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,5 (m, 4H); 7,8 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 18

Etil 5-acetil-2-amino-4-(4-cianofenil)-1-[3-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-6-metil-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



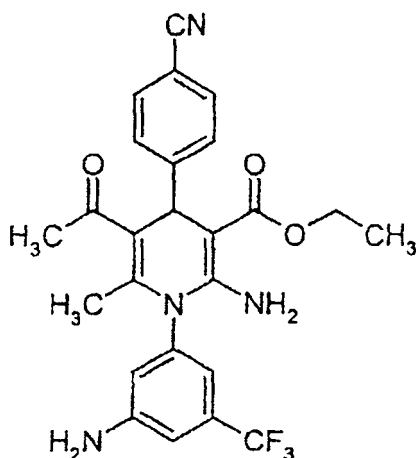
Se disuelven 200 mg (0,73 mmoles) del compuesto del Ejemplo 7A en 2,5 ml de etanol y se añaden 95,9 mg (0,73 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 82,8 mg (0,73 mmoles) de cianoacetato de etilo, y 6,2 mg (0,07 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativo con acetonitrilo/agua como eluyente.

Rendimiento: 59 mg (15%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,2 (t, 3H); 1,9 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (q, 2H); 5,0 (s, 1H); 6,8 (br. s, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (d, 2H); 7,8 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 19

Etil 5'-acetil-2'-amino-6'-metil-1'-[3-amino-5-(trifluorometil)fenil]-4-(4-cianofenil)-6-metil-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato



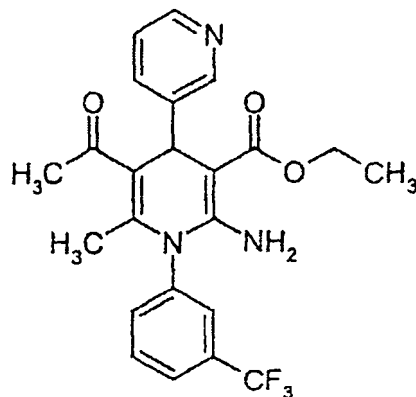
Se disuelven 200 mg (0,77 mmoles) del compuesto del Ejemplo 8A en 2,5 ml de etanol y se añaden 107 mg (0,77 mmoles) de 4-cianobenzaldehído, 87,6 mg (0,77 mmoles) de cianoacetato de etilo, y 20 mg (0,23 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativo con acetonitrilo/agua como eluyente.

Rendimiento: 50,5 mg (12%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,2 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,0 (s, 1H); 6,0 (s, 2H); 6,7 (s, 2H); 6,8 (s, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,7 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 20

Etil 5'-acetil-2'-amino-6'-metil-1'-[3-(trifluorometil)fenil]-1',4'-dihidro-3,4'-bipiridina-3'-carboxilato



Se disuelven 100 mg (0,41 mmoles) del compuesto del Ejemplo 2A en 5 ml de etanol y se añaden 44 mg (0,41 mmoles) de nicotinaldehído, 47 mg (0,41 mmoles) de cianoacetato de etilo y 70 mg (0,82 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante toda la noche. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina mediante vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 19 mg (10%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ = 2,0 (s, 3H); 1,8 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 4,0 (m, 2H); 4,9 (s, 1H); 6,7 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 1H); 8,4 (m, 1H); 8,5 (m, 1H) ppm.

C. Ejemplos operativos relacionados con las composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas como sigue:

5 *Comprimido*

Composición

10 100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación

15 La mezcla del componente activo, lactosa y almidón se granulan con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. Después del secado, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio durante 5 min. La mezcla se moldea utilizando una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido, ver a continuación). La fuerza moldeadora aplicada es normalmente 15 kN.

20 *Suspensión administrada oralmente*

Composición

25 1000 mg de compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano de FMC, Pennsylvania, USA) y 99 g de agua. 10 ml de suspensión oral proporcionan una dosis simple de 100 mg de compuesto de acuerdo a la invención.

Preparación

30 El Rhodigel se suspende en etanol y el componente activo se añade a la suspensión. El agua se añade con agitación. La agitación continua durante aproximadamente 6 h hasta que se completa el hinchado del Rhodigel.

35

40

45

50

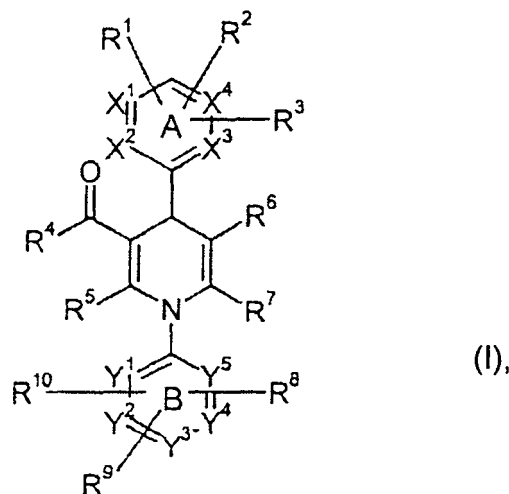
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



en la que

R^1, R^2, R^3, R^8, R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometil, alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_1-C_6 , hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , trifluorometoxi, amino, mono- o di-alquilamino C_1-C_6 , acilamino C_1-C_6 , alcocarbonilamino C_1-C_6 , carboxilo, alcocarbonilo C_1-C_6 o fenilo, en los que alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , mono- o di-alquilamino C_1-C_6 y acilamino C_1-C_6 se pueden sustituir adicionalmente con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino C_1-C_4 ,

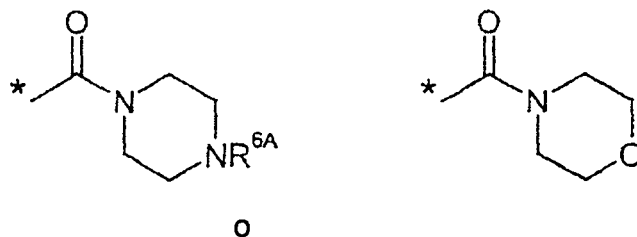
R^4 representa alquilo C_1-C_6 , trifluorometilo o fenilo,

R^5 representa alquilo C_1-C_4 , que se puede sustituir con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino C_1-C_4 ,

R^6 representa ciano, aminocarbonilo, mono- y di- C_1-C_4 -alquilaminocarbonilo, carboxilo o C_1-C_6 -alcocarbonilo, en el que el resto alcoxi se puede sustituir adicionalmente con un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino C_1-C_4 ,

o

R^6 representa un grupo de la fórmula



o

en la que R^A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ,

R^7 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o amino,

X^1, X^2, X^3 y X^4 representan, independientemente uno de otro, CH o N, en los que el anillo A contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno,

e

ES 2 271 365 T3

Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 representan, independientemente uno de otro, CH o N, en los que el anillo B contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno

y sus sales, hidratos y/o solvatos.

5

2. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la reivindicación 1, en la que

R^1 representa hidrógeno,

10 R^2 , R^3 , R^9 y R^{10} representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometil, alquilo C_1-C_4 , alcanoilo C_1-C_4 , hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , trifluorometoxi, amino, dialquilamino C_1-C_4 , acilamino C_1-C_4 , metoxicarbonilamino, tert.-butoxicarbonilamino, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, en los que alquilo C_1-C_4 , alcanoilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 y acilamino C_1-C_4 se pueden sustituir adicionalmente con uno o dos radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino y dietilamino,

15

R^4 representa metilo, etilo, trifluorometilo o fenilo,

R^5 representa metilo o etilo,

20

R^6 representa ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, carboxilo o alcóxicarbonilo C_1-C_4 , en el que el resto alcoxi se puede sustituir adicionalmente con un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxil, metoxi, etoxi, amino, mono- y di-alquilamino C_1-C_4 ,

25

R^7 representa hidrógeno, metilo, etilo o amino,

R^8 representa hidrógeno,

X^1 , X^2 y X^3 representan CH,

30

X^4 representa CH o N,

e

35

Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 representan CH.

3. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

R^1 y R^2 representan hidrógeno,

40

R^3 representa fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometilo, metilo, metoxi o hidroxil,

R^4 representa metilo o trifluorometilo,

45

R^5 representa metilo,

R^6 representa ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,

50

R^7 representa hidrógeno, metilo o amino,

R^8 y R^9 representan hidrógeno,

R^{10} representa fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometilo o metilo,

55

X^1 , X^2 , X^3 y X^4 representan CH

e

60

Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 representan CH.

4. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que R^3 es ciano, que está localizado en posición para respecto del anillo 1,4-dihidropiridina.

65

5. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R^4 es metilo.

6. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R⁵ es metilo.

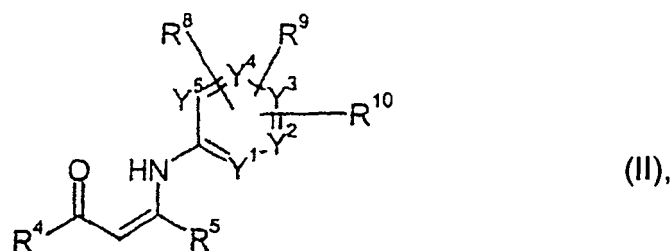
7. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R⁶ es metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

8. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R⁷ es hidrógeno, metilo o amino.

9. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que R¹⁰ es trifluorometilo, que está unido a Y².

10. Procedimientos de síntesis de compuestos de fórmula general (I) como los definidos en las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizados** en que bien

[A] compuestos de la fórmula general (II)



en la que R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰ y de Y¹ a Y⁵ tienen el significado descrito en la reivindicación 1, están condensados en presencia de una base con compuestos de las fórmulas generales (III) y (IV)

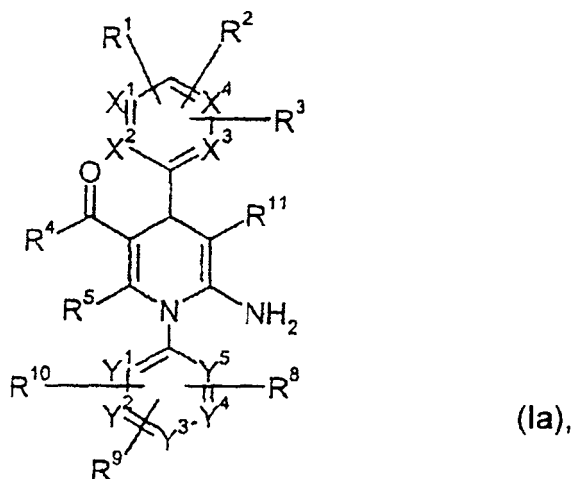


en la R¹, R², R³ y de X¹ a X⁴ tienen el significado descrito anteriormente,

y

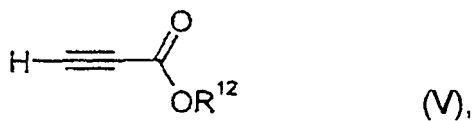
R¹¹ representa ciano o alcoxicarbonilo C₁-C₆,

para dar compuestos de fórmula general (Ia)



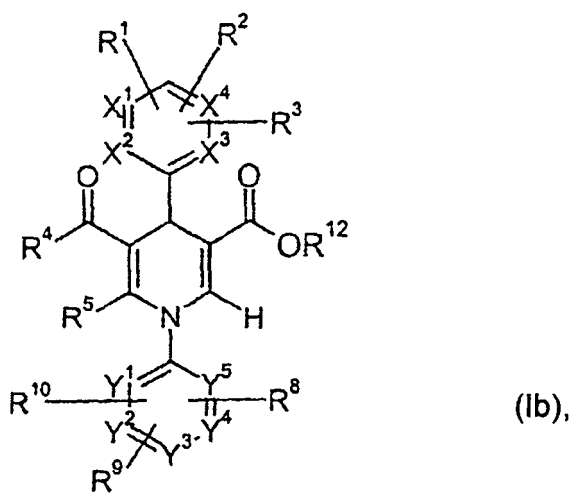
o bien

[B] compuestos de las fórmulas generales (II) y (III) están condensados en la presencia de un ácido con compuestos de la fórmula general (V)



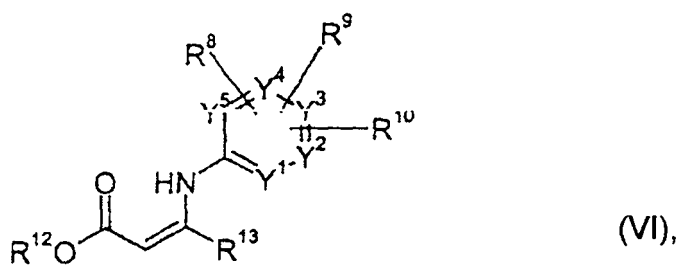
en la que R¹² representa alquilo C₁-C₆,

para dar compuestos de la fórmula general (Ib)



o bien

[C] compuestos de la fórmula general (VI)



en la que R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹² y de Y¹ a Y⁵ tienen el significado descrito en la reivindicación 1,

y

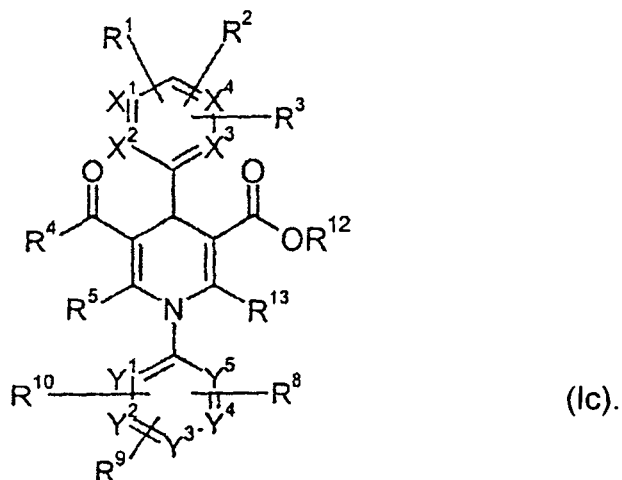
R¹³ representa alquilo C₁-C₄,

están condensados en la presencia de un ácido o una base con compuestos de las fórmulas generales (III) y (VII)



en la que R⁴ y R⁵ tienen el significado descrito en la reivindicación 1,

para dar compuestos de la fórmula general (Ic)



11. La composición que contiene al menos un compuesto de fórmula general (I) como se definió en las reivindicaciones 1 a 9 y un diluyente aceptable farmacológicamente.

12. Una composición de acuerdo a la reivindicación 11 para el tratamiento de los procesos inflamatorios agudos y crónicos.

13. El procedimiento para la preparación de composiciones de acuerdo a las reivindicaciones 11 y 12 **caracterizado** en que los compuestos de fórmula general (I) como se definió en las reivindicaciones 1 a 9 junto con los auxiliares acostumbrados se llevan a una forma de aplicación apropiada.

14. Uso de compuestos de fórmula general (I) como se definió en las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de medicamentos.

15. Uso de acuerdo a la reivindicación 14 para la preparación de medicamentos para el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos.

16. Uso de acuerdo a la reivindicación 15, en el que el proceso es una enfermedad pulmonar obstructiva.