

(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**(73) Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**  
**51368 Leverkusen, DE**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2007**(72) Inventor/es: **Gielen, Heike;**  
**Li, Volkart, Min-Jian;**  
**Rosentreter, Ulrich;**  
**Schlemmer, Karl-Heinz;**  
**Allerheiligen, Swen;**  
**Nash, Kevin y**  
**Fitzgerald, Mary**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2007**(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

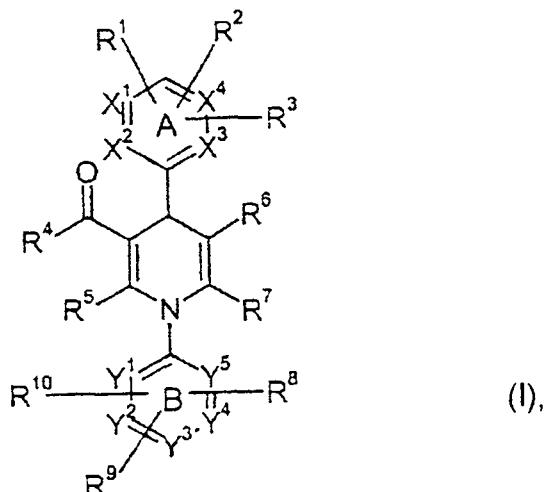
## Derivados de 1,4-dihidro-1,4-difenilpiridina.

5 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

55  $R^1, R^2, R^3, R^8, R^9$  y  $R^{10}$  representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometil, alquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcanoilo  $C_1$ - $C_6$ , hidroxi, alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , trifluorometoxi, amino, mono- o di-alquilamino  $C_1$ - $C_6$ , acilamino  $C_1$ - $C_6$ , alcoxcarbonilamino  $C_1$ - $C_6$ , carboxilo, alcoxi  $C_1$ - $C_6$ -carbonilo 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 60 adicionalmente con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por en hidroxi, 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,

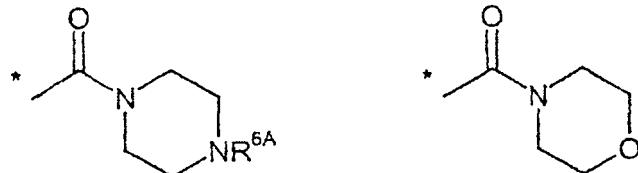
65  $R^5$  representa alquilo  $C_1-C_4$ , que se puede sustituir con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi  $C_1-C_4$ , amino, mono- y di-alkilamino  $C_1-C_4$ .

ES 2 271 365 T3

5 R<sup>6</sup> representa ciano, aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carboxilo o aloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que el grupo alcoxi se puede sustituir adicionalmente con un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, mono- y di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

10 5 o

R<sup>6</sup> representa un resto de la fórmula



o en la que R<sup>A</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

25 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o amino,

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

35 e

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

40 30 En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en la que

45 R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

50 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitrógeno, ciano, trifluorometil, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, amino, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, metoxicarbonilamino, tert.-butoxicarbonilamino, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se pueden sustituir adicionalmente con uno o dos radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino y dietilamino,

55 R<sup>4</sup> representa metilo, etilo, trifluorometilo o fenilo,

60 R<sup>5</sup> representa metilo o etilo,

65 R<sup>6</sup> representa ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, carboxilo o aloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que el grupo alcoxi se puede sustituir adicionalmente con un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxi, metoxi, etoxi, amino, mono- y di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>7</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo o amino,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan CH,

X<sup>4</sup> representa CH o N,

e

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup> e Y<sup>5</sup> representan CH.

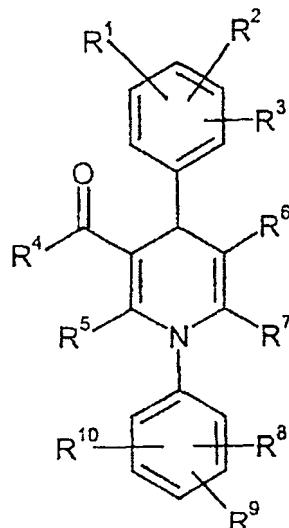
En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en los que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa fluoro, cloro, bromo, nitrógeno, ciano, trifluorometilo, metilo, metoxi o hidroxi,

- R<sup>4</sup> representa metilo o trifluorometilo,
- R<sup>5</sup> representa metilo,
- 5 R<sup>6</sup> representa ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,
- R<sup>7</sup> representa hidrógeno, metilo o amino,
- 10 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan hidrógeno,
- R<sup>10</sup> representan fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometilo o metilo,
- 15 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> representan CH  
e  
Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup> e Y<sup>5</sup> 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:



25 y en la que  
30  
35  
40  
45 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometoxi, amino, mono- o di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aloxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxilo, aloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, mono- o di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se pueden sustituir  
50 adicionalmente con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, mono- y di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

- R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, trifluorometilo o fenilo,
- 55 R<sup>5</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- R<sup>6</sup> representa ciano, carboxilo o aloxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que el grupo alcoxi se puede sustituir adicionalmente con un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, mono- y di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 60 y  
R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o amino.

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

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R<sup>4</sup> es metilo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R<sup>5</sup> es metilo.

En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R<sup>6</sup> es metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

10 En otra realización, la presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R<sup>7</sup> 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 R<sup>10</sup> es trifluorometilo, que está unido a Y<sup>2</sup>.

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

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

25 *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, hidrocloruros, hidroxinaftoatos, ioduros, isotonatos, 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.

30 *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.

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

40 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.

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

50 *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, alcoxcarbonilo y alcoxcarbonilamino.

55 *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-butirilo, isobutirilo, pivaloilo, n-hexanoilo. Lo mismo se aplica a radicales tales como acilamino.

60 *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-etyl-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-t-butil-N-metilamino, N-etyl-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

65 *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-etyl-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-

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

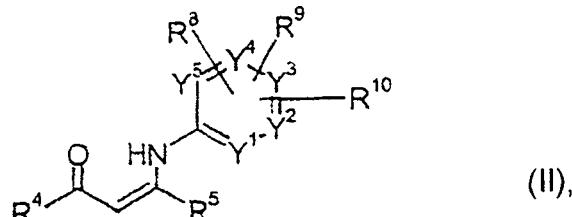
Cuando se indique, que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  así como  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$  e  $Y^5$  representan CH o N, CH indicará también un átomo de carbono del anillo, que se sustituye con un sustituyente  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ , respectivamente.

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.

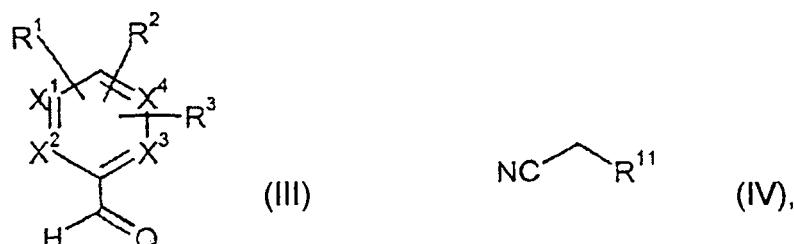
En otra forma de realización, la presente invención está relacionada con procesos para la síntesis de compuestos de fórmula general (I), caracterizados en que bien

[A] compuestos de la fórmula general (II)



25 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,

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

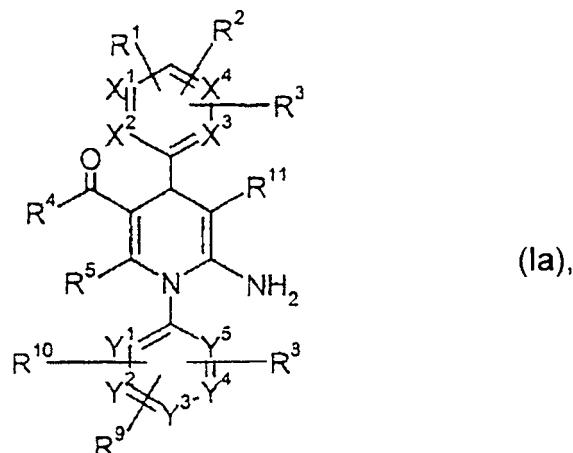


45 en las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y de  $X^1$  a  $X^4$  tienen el significado descrito anteriormente,

y

50  $R^{11}$  representa ciano o alcoxycarbonilo  $C_1-C_6$ ,

55 para dar compuestos de fórmula general (Ia)

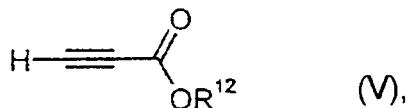


o bien

ES 2 271 365 T3

[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)

5

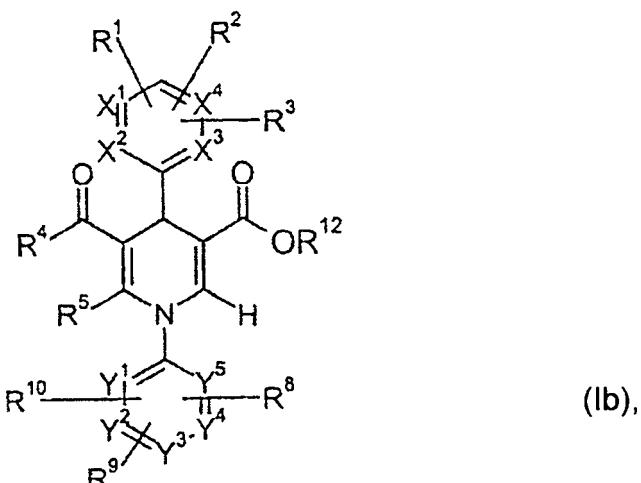


10

en la que R¹² representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>,

para dar compuestos de la fórmula general (Ib)

15



20

25

o bien

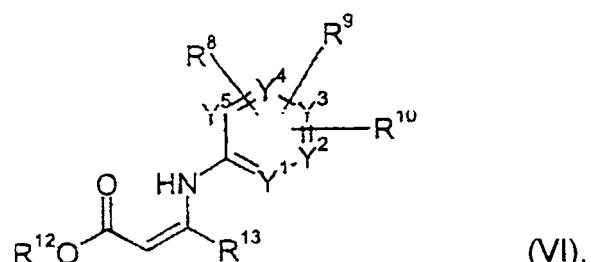
30

[C] compuestos de la fórmula general (VI)

35

40

45



50

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

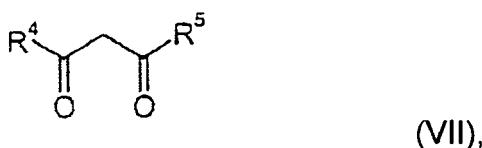
y

R¹³ representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

55

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)

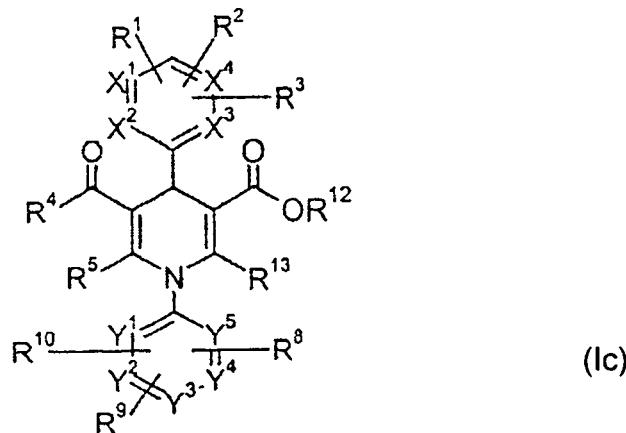
60



65

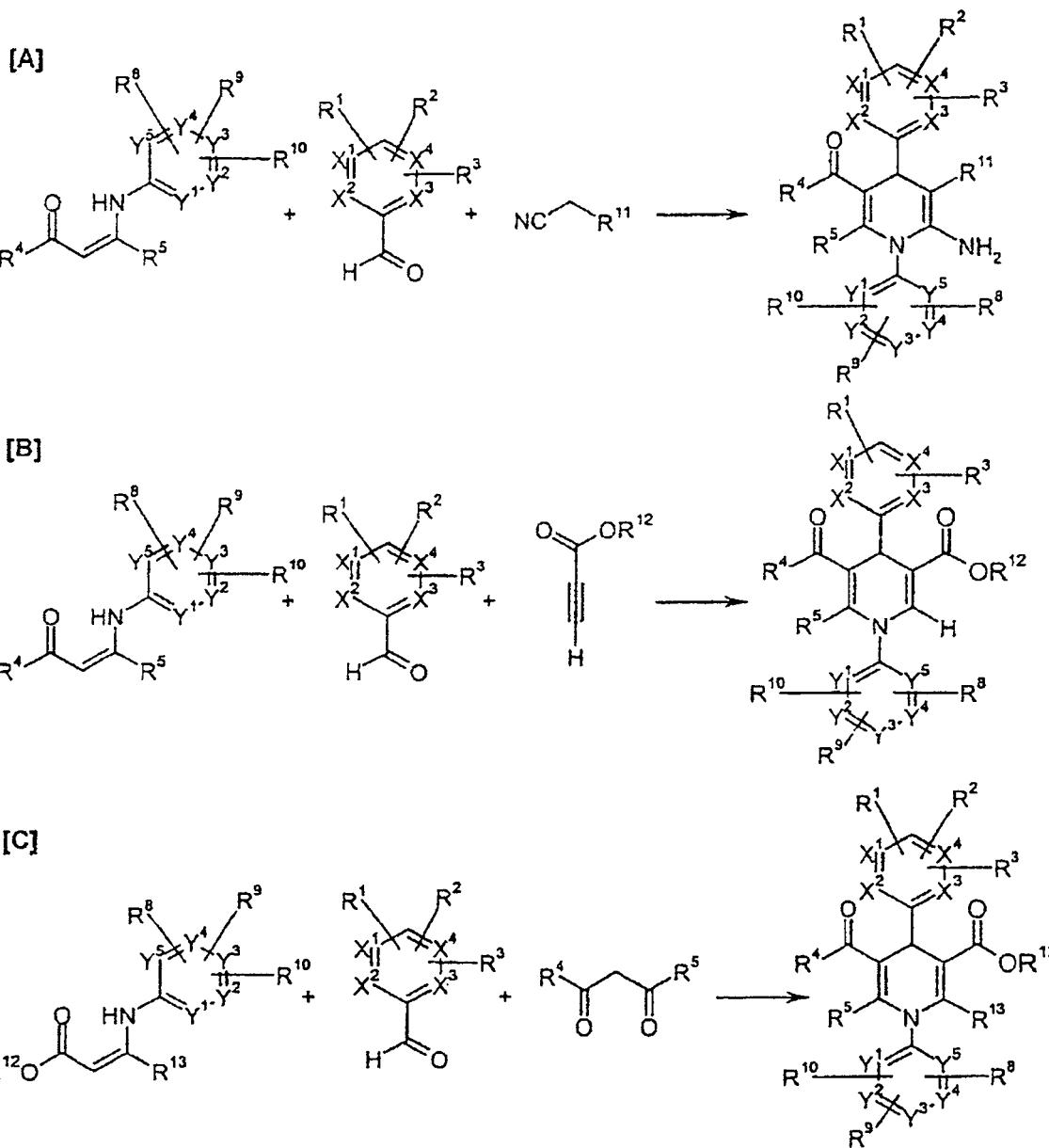
en la que R⁴ y R⁵ tienen el significado descrito anteriormente,

para dar compuestos de la fórmula general (Ic)



El proceso se puede ilustrar por los siguientes esquemas [A] a [C]:

Esquema [A] a [C]



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.

10 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 trialquilaminas ( $C_1$ – $C_4$ ), 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).

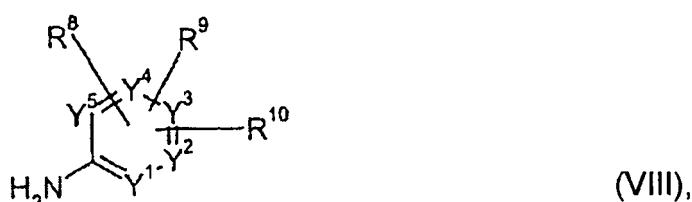
15 Los ácidos inorgánicos u orgánicos son generalmente ácidos apropiados para los procesos [B] y [C]. Estos incluyen preferiblemente ácidos carboxílicos, tales como, por ejemplo, ácido acético o trifluoroacético, o ácidos sulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. 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.

20 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.

25 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).

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

35



40

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

45 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.

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

55 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 cística, 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.

60

65 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20

## A. Evaluación de la actividad fisiológica

25 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)*

30 *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;

35 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;

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

### Ejemplo A

45 *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 50  $\mu$ l de una dilución de compuesto bajo análisis, 20  $\mu$ l de una dilución de enzima ENH (concentración final 8-0,4  $\mu$ U/ml, normalmente 2,1  $\mu$ U/ml) y 20  $\mu$ l de una dilución de sustrato (concentración final 1  $\mu$ M-1ml, normalmente 20  $\mu$ 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<sub>50</sub> se 55 determinan mediante gráficos RFU-versus-[I]. Los valores de K<sub>m</sub> y K<sub>m(app.)</sub> se determinan por gráficos Lineweaver-Burk y se convierten a valores K<sub>i</sub> por gráficos de Dixon.

En este ensayo, los ejemplos de la preparación tienen valores IC<sub>50</sub> en el intervalo de 20 nM-20 $\mu$ M. Se muestran datos representativos en la tabla 1:

60

65

## ES 2 271 365 T3

TABLA 1

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> [nM]
3	200
4	40
5	20
8	330
10	230
12	180
13	30
14	20
15	120
17	9000
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  $\mu$ l de una dilución del compuesto bajo análisis, 77  $\mu$ l de una dilución de enzima ENH (concentración final 0,22 U/ml-2,2 mU/ml, normalmente 21,7  $\mu$ U/ml) y 80  $\mu$ l de la suspensión de sustrato (concentración final 2 mg/ml). La suspensión se incuba durante 0-16 horas a 37°C (normalmente cuatro horas) en condiciones de agitación suave. Para parar la reacción enzimática se añaden 160  $\mu$ 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 IC<sub>50</sub> 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  $\alpha$ 1 proteasa ( $\alpha$ 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  $1 \times 10^6$  a  $1 \times 10^5$  células por pocillo. Como control positivo del ensayo se utiliza elastasa pancreática porcina (1,3  $\mu$ M), y se utiliza  $\alpha$ 1PI (1,2  $\mu$ 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  $\mu$ 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 <sup>3</sup>H-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.  $\alpha$ 1PI dio una inhibición de  $83,46 \pm 3,97\%$  (media  $\pm$  s.e.m.) a 1,2  $\mu$ M ( $n = 3$  donantes diferentes a  $3,6 \times 10^5$  células por pocillo). Los valores IC<sub>50</sub> 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  $\alpha$ 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 elastolisis de neutrófilos.

5

## III. *Módelo 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.

10

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  $\mu$ 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  $\mu$ 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.

15

20

25

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.

30

## B. Ejemplos

### Abreviaturas

35

40

45

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

50

solviente A: acetonitrilo

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

55

horno de la columna: 50°C

columna: Symmetry C18 2,1 x 150 mm

60

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

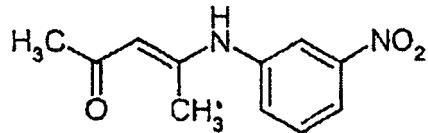
65

*Materiales 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 reflugio 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.

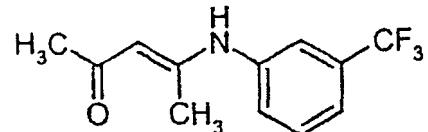
20 Rendimiento: 12,0 g (75%)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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.

## 25 Ejemplo 2A

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 reflugio 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 eluyentes.

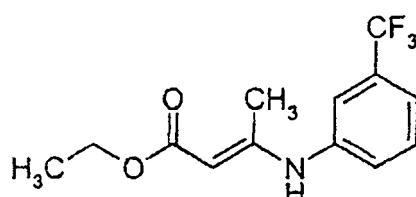
40 Rendimiento: 5,46 g (72%)

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 2,0 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 5,3 (s, 1H); 7,5 (m, 2H); 12,5 (s, 1H) ppm.

## 45 Ejemplo 3A

Etil (2E)-3-{{[3-(trifluorometil)fenil]amino}-2-butenoato}

50



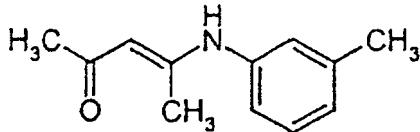
55

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 reflugio 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 eluyentes.

Rendimiento: 2,28 g (27%)

65 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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*

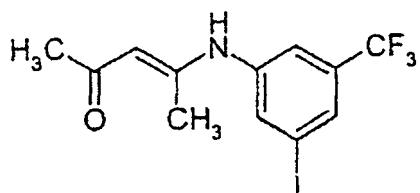
10

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 refljo 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.

15 Rendimiento: 7,7 g (87%)

20  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 2,0 (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*

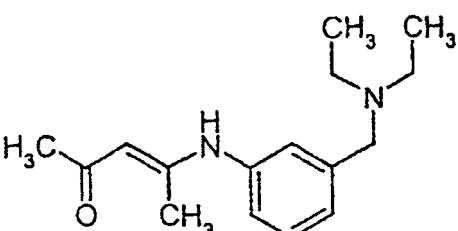
30

35 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 refljo 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.

40 Rendimiento: 1,8 g (34%)

45  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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*

55

60 Se disuelven 1,00 g (9,99 mmoles) de Acetilacetona, 1,78 g (9,99 mmoles) de 3-[(diethylamino)methyl]-anilina, y 0,15 g (2,5 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico en 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción se somete a refljo 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 refljo durante toda la noche. Como el control de tlc mostró que queda parte de la 3-[(diethylamino)methyl]-anilina, se añaden 0,2 g (2 mmoles) de acetilacetona y el refljo 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 refljo 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.

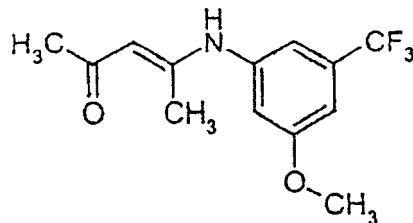
65 Rendimiento: 1,97 g (76%)

## ES 2 271 365 T3

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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

<sup>5</sup> 4-{[3-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino}-3-penten-2-ona



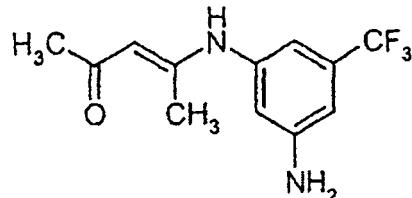
20 Se disuelven 1,57 g (15,7 mmoles) de Acetilacetona, 3,00 g (15,7 mmoles) de 3-metoxi-5-trifluorometil)anilina, y 0,1 g (1,6 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico en 150 ml de tolueno. La mezcla de reacción se somete a refluxo durante 7 h con una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Después de su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

25 Rendimiento: 2,8 g (60%)

<sup>1</sup>H-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

30 4-{[3-Amino-5-trifluorometilfenil]amino}-3-penten-2-ona



45 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 refluxo 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.

50 Rendimiento: 0,35 g (8%)

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

55

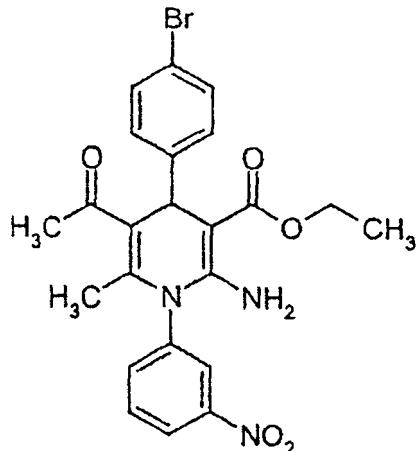
60

65

## Ejemplos de preparación

## Ejemplo 1

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



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-bromobenzaldehido, 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 refluxo 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  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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.

35

## Ejemplo 2

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

40 Los enantiomeros del Ejemplo 1 se separan por HPLC quiral [poli(N-metacriloil-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).

45

$[\alpha]^{20} = -97,6^\circ$  ( $\lambda = 589$  nm, metanol,  $c = 456,5$  mg/100 ml)

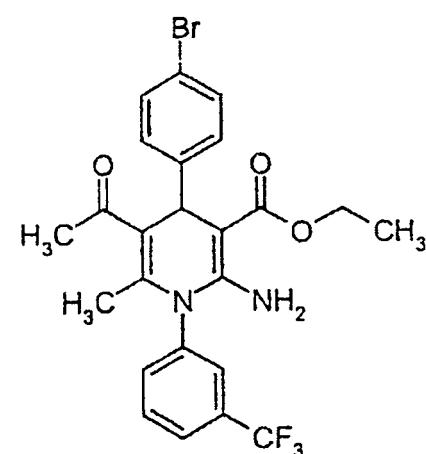
45

$^1\text{H-RMN}$  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-piridinacboxilato

55



60

65

# 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-bromobenzaldehido, 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 5 diclorometano como eluyente.

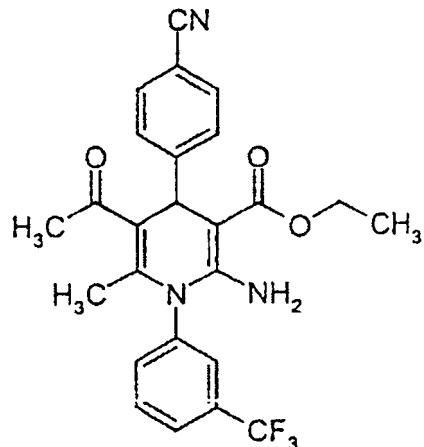
Rendimiento: 43 mg (13%)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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 10 (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-(trifluormetil)-fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacboxilato 15

20



25

30

35 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-cianobenzaldehido, 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.

40 Rendimiento: 26 mg (14%)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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-piridinacboxilato

50 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).

(+)-Enantiomero (ejemplo 5)

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

55

(-)-Enantiomero (Ejemplo 6):

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

60 <sup>1</sup>H-RMNs para Ejemplos 5 y 6 es idéntica al Ejemplo 4.

65

## Ejemplo 7

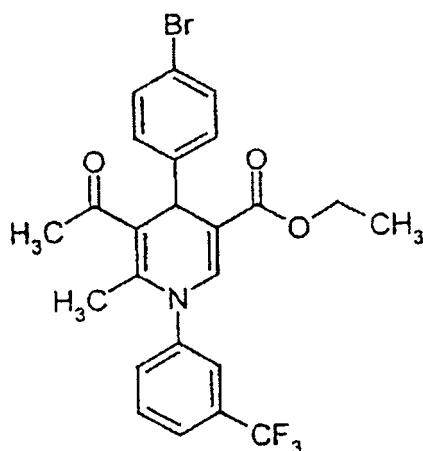
( $\pm$ )-Etil 5-acetyl-4-(4-bromofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacboxilato

5

10

15

20



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-bromobenzaldehido, 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%)

30  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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.

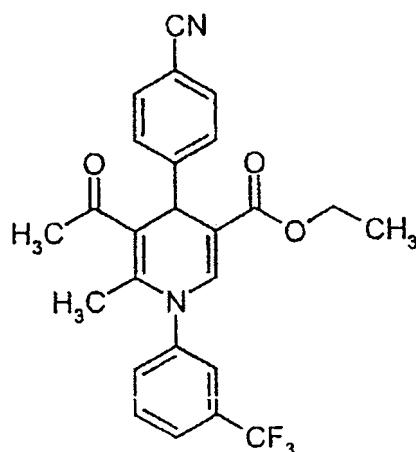
## Ejemplo 8

35 ( $\pm$ )-Etil 5-acetyl-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacboxilato

40

45

50



55 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-cianobenzaldehido, 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.

60 Rendimiento: 20 mg (11%)

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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.

65

## Ejemplo 9

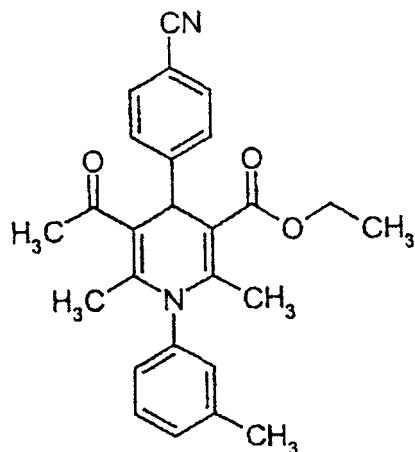
( $\pm$ )-Etil 5-acetyl-4-(4-cianofenil)-2,6-dimetil-1-(3-metilfenil)-1,4-dihidro-3-piridinacboxilato

5

10

15

20



Se disuelven 100 mg (0,46 mmoles) de Etil (2E)-3-{{[3-(metil)fenil]amino}-2-butenoato, 75 mg (0,57 mmoles) de 4-cianobenzaldehido, 38 mg (0,38 mmoles) de 2,4-pantanodiona, 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%)

30  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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.

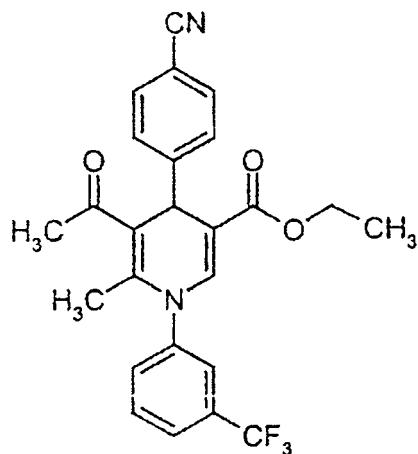
## Ejemplo 10

35 ( $\pm$ )-Etil 5-acetyl-4-(4-cianofenil)-2,6-dimetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacboxilato

40

45

50



55 Se disuelven 100 mg (0,37 mmoles) del compuesto del Ejemplo 3A, 60 mg (0,46 mmoles) de 4-cianobenzaldehido, 31 mg (0,31 mmoles) de 2,4-pantanodiona, 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.

60 Rendimiento: 7 mg (5%)

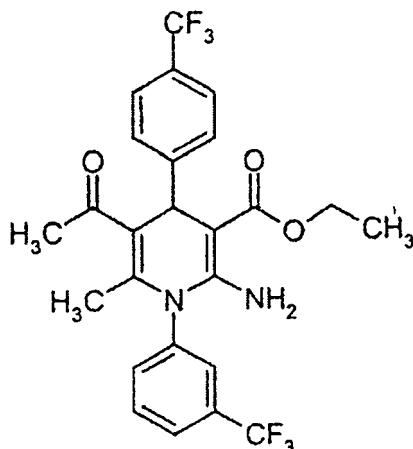
1 $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1,2 (t, 3H); 1,9 (s, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,6 (m, 1H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 3H); 7,9 (m, 1H) ppm.

65

## Ejemplo 11

*Etil 5-acetyl-2-amino-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacboxilato*

5



10

15

20

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)benzaldehido, 47 mg (0,41 mmoles) de cianoacetato de etilo y 70 mg (0,82 mmoles) 25 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%)

30

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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.

35

## Ejemplo 12

*Etil 5-acetyl-2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-metilfenil]-1,4-dihidro-3-piridinacboxilato*

40

45

50

55

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-cianobenzaldehido, 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 60 diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 21 mg (10%)

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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

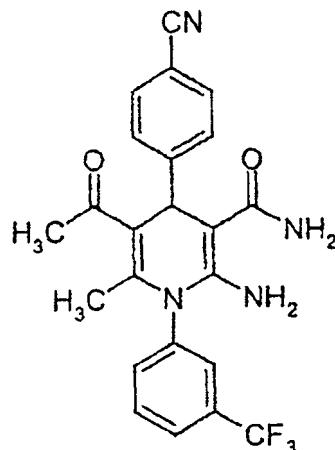
5-Acetyl-2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacboxamida

5

10

15

20



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-cianobenzaldehido, 260 mg (3,08 mmoles) de cianoacetamida y 26 mg (0,31 mmoles) de piperidina. 25 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.

30

Rendimiento: 160 mg (12%)

35

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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.

40

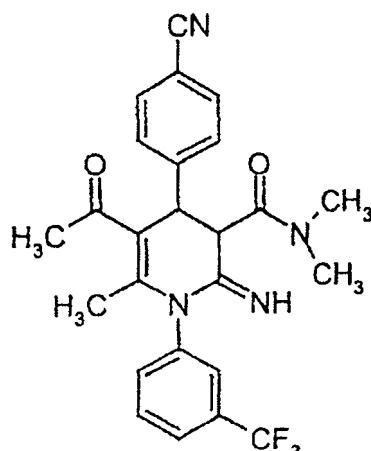
## Ejemplo 14

45

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

50

55



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-cianobenzaldehido, 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. 60

Rendimiento: 88 mg (6%)

65

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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

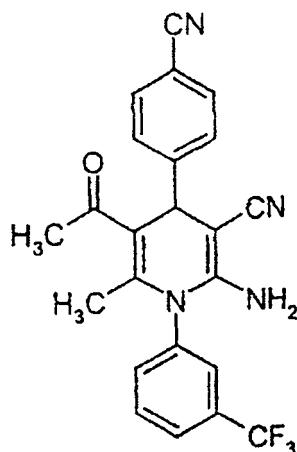
5-Acetyl-2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridinacarbonitrilo

5

10

15

20



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-cianobenzaldehido, 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.

25

Rendimiento: 43 mg (3%)

30

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

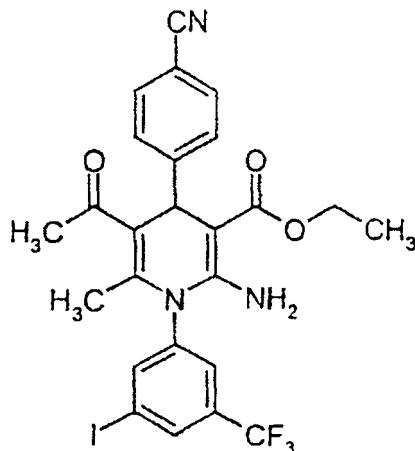
## Ejemplo 16

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

40

45

50



55

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-cianobenzaldehido, 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.

60

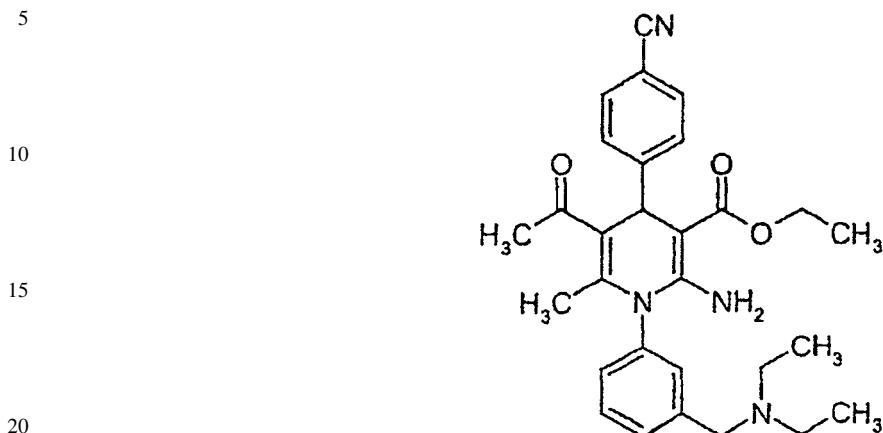
Rendimiento: 18 mg (5%)

65

<sup>1</sup>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[(diethylamino)metil]fenil]-6-metil-1,4-dihidro-3-piridinacboxilato*



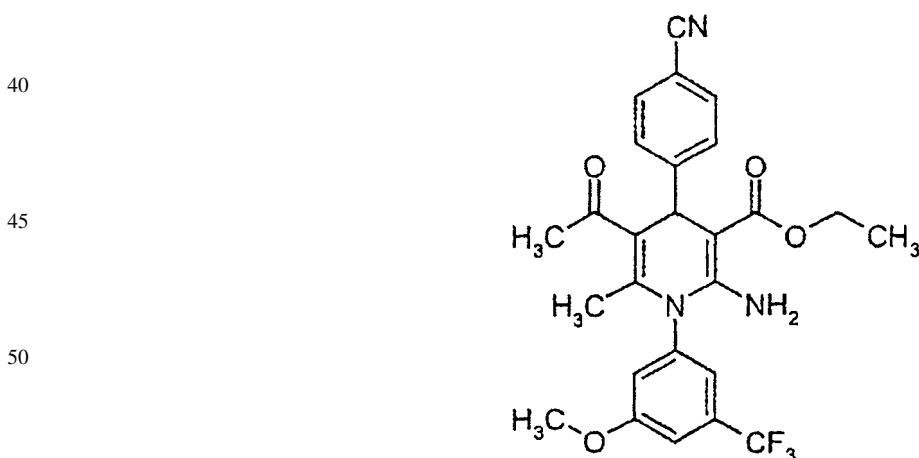
25 Se disuelven 500 mg (1,92 mmoles) del compuesto del Ejemplo 6A en 3,0 ml de etanol y se añaden 265 mg (1,92 mmoles) de 4-cianobenzaldehido, 217 mg (1,92 mmoles) de cianoacetato de etilo y 49 mg (0,58 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 48 h, se añaden 115 mg (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%)

30  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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

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



55 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-cianobenzaldehido, 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.

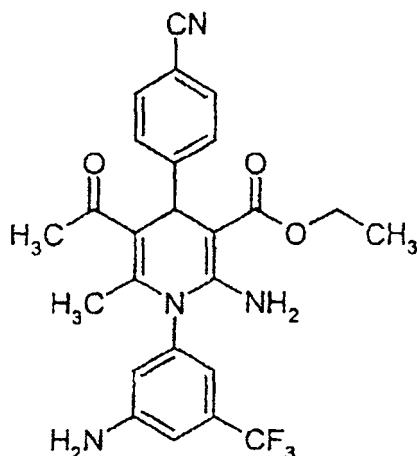
Rendimiento: 59 mg (15%)

60  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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-acetyl-2-amino-1-[3-amino-5-(trifluorometil)fenil]-4-(4-cianofenil)-6-metil-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato*

5



10

15

20

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-cianobenzaldehido, 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.

25

Rendimiento: 50,5 mg (12%)

30

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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.

35

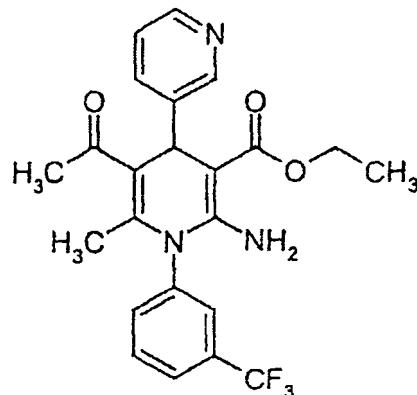
## Ejemplo 20

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

40

45

50



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 nicotinaldehido, 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.

60

Rendimiento: 19 mg (10%)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 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.

65

# ES 2 271 365 T3

## 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

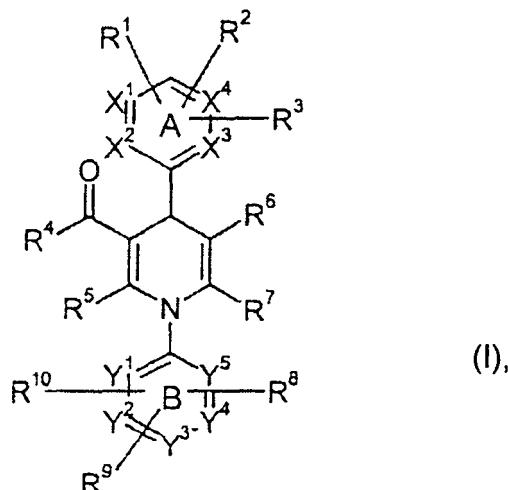
60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula general (I)

5



10

15

20

25

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  $C_1-C_6$ , hidroxi, 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 constituido por hidroxi, alcoxi  $C_1-C_4$ , amino, mono- y di-alquilamino  $C_1-C_4$ ,

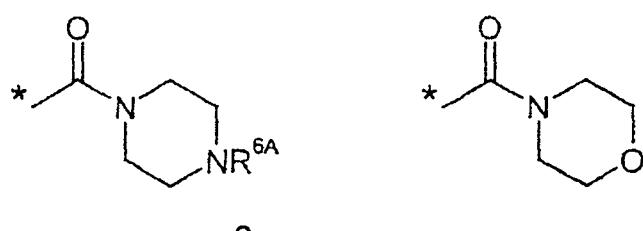
35  $R^4$  representa alquilo  $C_1-C_6$ , trifluorometilo o fenilo,

30  $R^5$  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 hidroxi, alcoxi  $C_1-C_4$ , amino, mono- y di-alquilamino  $C_1-C_4$ ,

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

45 O

45  $R^6$  representa un grupo de la fórmula



50

55

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

65  $R^7$  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<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup> e Y<sup>5</sup> 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<sup>1</sup> representa hidrógeno,  
10 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, nitrógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, amino, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, metoxicarbonilamino, tert.-butoxicarbonilamino, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, en los que  
15 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se pueden sustituir adicionalmente con uno o dos radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino y dietilamino,

R<sup>4</sup> representa metilo, etilo, trifluorometilo o fenilo,

R<sup>5</sup> representa metilo o etilo,

20 R<sup>6</sup> representa ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, carboxilo o alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que el resto alcoxi se puede sustituir adicionalmente con un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxi, metoxi, etoxi, amino, mono- y di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

25 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo o amino,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan CH,

30 X<sup>4</sup> representa CH o N,

e

35 Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup> e Y<sup>5</sup> representan CH.

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

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno,

40 R<sup>3</sup> representa fluoro, cloro, bromo, nitrógeno, ciano, trifluorometilo, metilo, metoxi o hidroxi,

R<sup>4</sup> representa metilo o trifluorometilo,

45 R<sup>5</sup> representa metilo,

R<sup>6</sup> representa ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, carboxilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,

50 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, metilo o amino,

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan hidrógeno,

R<sup>10</sup> representa fluoro, cloro, bromo, nitrógeno, ciano, trifluorometilo o metilo,

55 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> representan CH

e

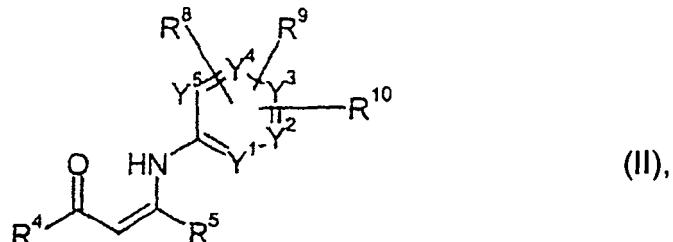
60 Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup> e Y<sup>5</sup> representan CH.

4. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que R<sup>3</sup> 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<sup>4</sup> es metilo.

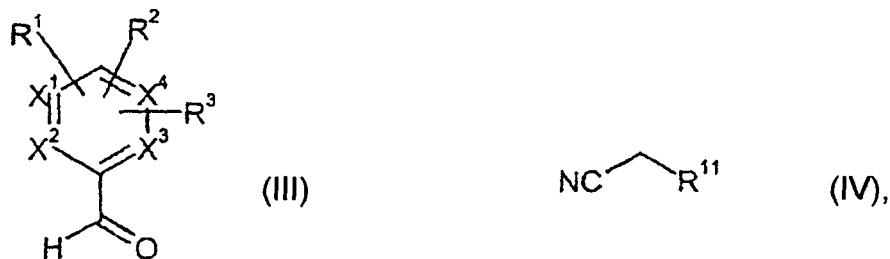
6. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que  $R^5$  es metilo.
7. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que  $R^6$  es metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.
8. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que  $R^7$  es hidrógeno, metilo o amino.
- 10 9. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que  $R^{10}$  es trifluorometilo, que está unido a  $Y^2$ .
- 15 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  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y de  $Y^1$  a  $Y^5$  tienen el significado descrito en la reivindicación 1,

30 están condensados en presencia de una base con compuestos de las fórmulas generales (III) y (IV)

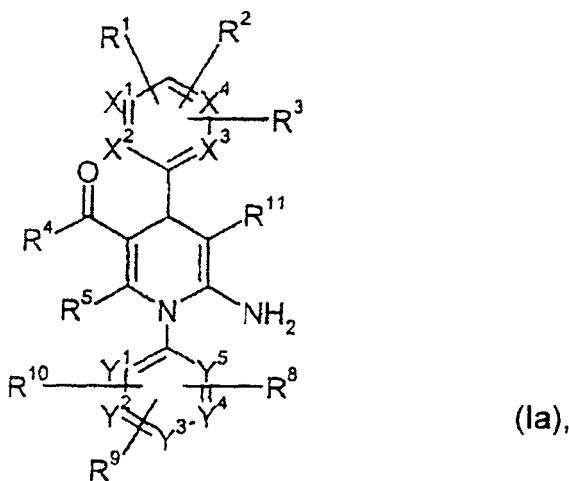


45 en la  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y de  $X^1$  a  $X^4$  tienen el significado descrito anteriormente,

y

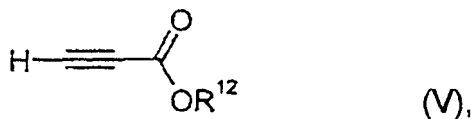
50  $R^{11}$  representa ciano o aloxicarbonilo  $C_1-C_6$ ,

55 para dar compuestos de fórmula general (Ia)



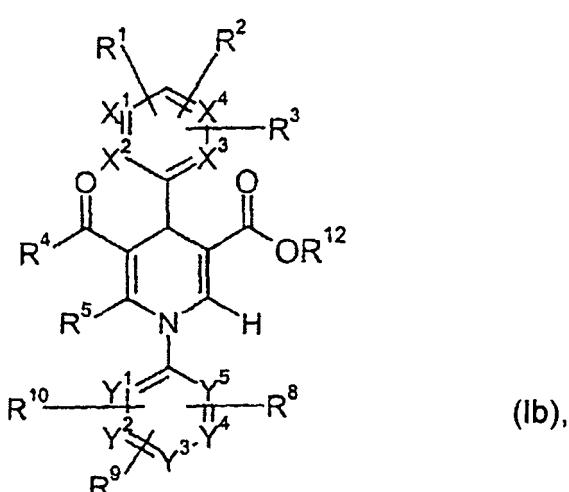
o bien

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



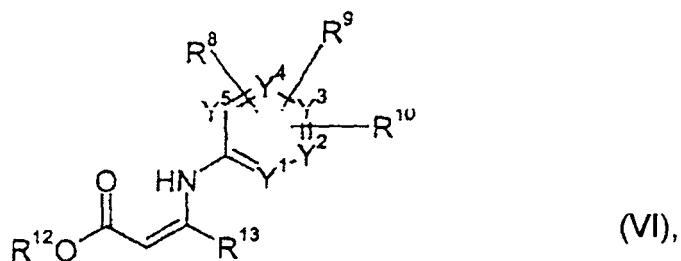
en la que  $R^{12}$  representa alquilo  $C_1-C_6$ ,

para dar compuestos de la fórmula general (Ib)



35 o bien

[C] compuestos de la fórmula general (VI)

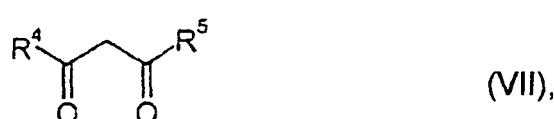


50 en la que  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  y de  $Y^1$  a  $Y^5$  tienen el significado descrito en la reivindicación 1,

y

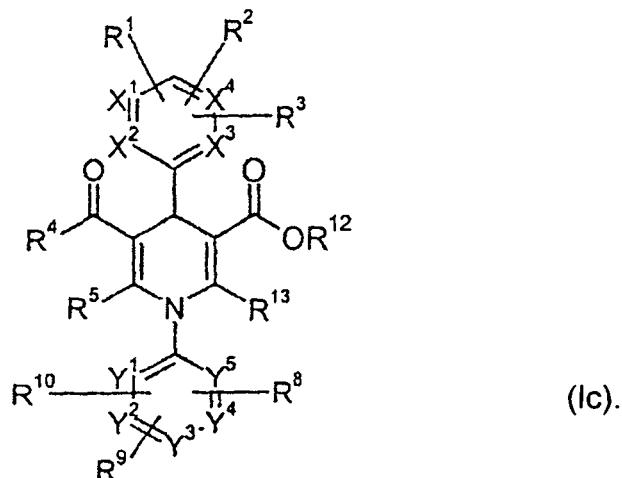
R<sup>13</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

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



65 en la que  $R^4$  y  $R^5$  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.