



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 077**

51 Int. Cl.:

C07D 211/90 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03790904 .1**

86 Fecha de presentación : **18.08.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1554246**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54

Título: **Derivados de dihidropiridinona como inhibidores de HNE.**

30

Prioridad: **27.08.2002 GB 0219894**
12.09.2002 GB 0221143

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73

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

72

Inventor/es: **Gielen-Haertwig, Heike;**
Min-Jian Li, Volkhart;
Rosentreter, Ulrich;
Schlemmer, Karl-Heinz;
Allerheiligen, Swen;
Telan, Leila;
Bärfacker, Lars;
Keldenich, Jörg;
Fitzgerald, Mary, F.;
Nash, Kevin;
Albrecht, Barbara y
Meurer, Dirk

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 dihidropiridinona como inhibidores de HNE.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de dihidropiridinona, a procedimientos para su preparación y su uso como medicamentos, especialmente para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, el síndrome coronario agudo, el infarto miocárdico agudo y el desarrollo de fallo cardíaco.

10 La elastina de proteína fibrosa, que comprende un porcentaje apreciable del contenido total de proteína en algunos tejidos tales como arterias, ligamentos, pulmones y corazón, se puede hidrolizar o destruir de otra manera por un grupo de enzimas clasificadas como elastasas. La elastasa de leucocitos humanos (HLE, EC 3.4.21.37), conocida también como elastasa neutrófila humana (HNE), es una proteasa de serina glicosilada, fuertemente básica, y se encuentra en los gránulos azurofílicos de leucocitos polinucleares humanos (PMN). La HNE se libera de PMN activados y ha sido implicada causalmente en la patogénesis de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. La HNE es capaz de degradar una amplia gama de proteínas de matriz, incluidas elastina y colágeno, y además de estas acciones sobre el tejido conectivo, la HNE tiene una amplia gama de acciones inflamatorias, entre las que están incluidas la regulación por hiperproducción de la expresión del gen de IL-8, la formación de edema, la hiperplasia de glándula mucosa y la hipersecreción de moco. También actúa como mediador de lesiones de tejido por hidrolizar estructuras de colágeno, por ejemplo, en el corazón después de infarto miocárdico agudo o durante el desarrollo de fallo cardíaco, dañando así las células endoteliales, promoviendo la extravasación de neutrófilos que se adhieren al endotelio e influenciando el propio proceso de adherencia.

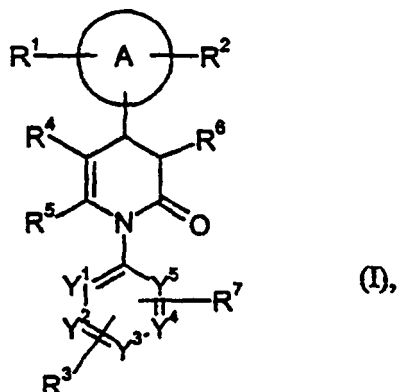
25 Entre las enfermedades pulmonares en las que HNE se cree que juega un papel, están incluidas la fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de distensión respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, incluido enfisema inducido por fumar, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y fibrosis quística. En enfermedades cardiovasculares, la HNE está implicada en la generación intensificada de lesiones isquémicas de tejido seguidas de disfunción miocárdica después de infarto de miocardio y en procesos de remodelación que se presentan durante el desarrollo de un fallo cardíaco. La HNE ha sido también implicada causalmente en la artritis reumatoide, la aterosclerosis, el trauma cerebral y afecciones relacionadas en las que está implicada la participación de neutrófilos.

30 Así, los inhibidores de la actividad de HLE pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias, especialmente en enfermedades pulmonares obstructivas crónicas [R. A. Stockley, *Neutrophils and protease/antiprotease imbalance*, Am. J. Respir. Crit. Care 160, págs. 49-52 (1999)]. Los inhibidores de la actividad de HLE pueden ser también potencialmente útiles en el tratamiento del síndrome miocárdico agudo, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio agudo y los injertos de bypass de la arteria coronaria (CABG) [C.P. Tiefenbacher y otros, *Inhibition of elastase improves myocardial function after repetitive ischaemia and myocardial infarction in the rat heart*, Eur. J. Physiol. 443 págs. 563-570 (1979); Dinerman y otros, *Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction*, J. Am. Coll. Cardiol. 15, 1559-1563 (1990)], del desarrollo de fallo cardíaco [S. J. Gilbert y otros, *Increased expression of promatrix metalloproteinase-9 and neutrophil elastase in canine dilated cardiomyopathy*, Cardiovasc. Res. 34, págs. 377-383 (1997)] y de aterosclerosis [Dollery y otros, *Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaque*, Circulation 107, 2829-2836 (2003)].

45 En la patente U.S. n.º. 6.001.814 se discuten varios oxadiazoles sustituidos, no peptídicos, con actividad inhibidora de HLE.

Se ha sintetizado el 6-amino-1,4-bis(4-clorofenil)-5-ciano-2-metil-1,4-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo que se ha ensayado en cuanto a su potencial actividad antimicrobiana según se describe por A.W. Erian y otros, Pharmazie 53(11), 748-751 (1998).

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



en la que

A representa un anillo de arilo o heteroarilo,

5 R^1 , R^2 y R^3 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o trifluorometoxi, en los que alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} puede estar sustituidos además con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ,

10 R^4 representa alquil C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alquenoxi C_{2-6} carbonilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C_{1-6} aminocarbonilo, cicloalquil C_{3-8} aminocarbonilo, N-(heterociclil)-aminocarbonilo o ciano, en los que alquil C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, mono- y di-alquil C_{1-6} aminocarbonilo pueden estar sustituidos con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , hidroxycarbonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, amino, mono- y di-alquil C_{1-4} amino, aminocarbonilo, mono- y di-alquil C_{1-4} aminocarbonilo, alquil C_{1-4} carbonilamino, fenilo, heteroarilo y heterociclilo, y en los que fenilo puede estar sustituido
15 con halógeno y N-(heterociclil)amino puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} o bencilo,

R^5 representa alquilo C_{1-4} ,

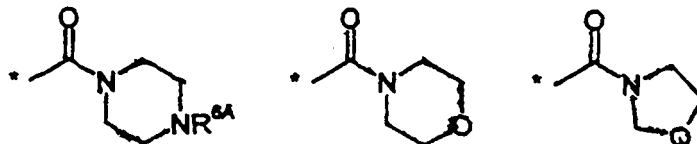
20 R^6 representa hidrógeno, ciano, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C_{1-6} aminocarbonilo, cicloalquil C_{3-8} aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, N-aril-N-alquil C_{1-6} aminocarbonilo, alquil C_{1-6} carbonilo, cicloalquil C_{3-8} carbonilo, arilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alquenoxi C_{2-6} carbonilo o ariloxycarbonilo, en los que mono- o di-alquil C_{1-6} aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquil C_{1-6} carbonilo y alcoxi C_{1-6} carbonilo pueden estar sustituidos además con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , benciloxi, tri-(alquil C_{1-6})-siloxi, alquil C_{1-4} sulfonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo,
25 amino, mono- y di-alquil C_{1-4} amino, aminocarbonilo, mono- y di-alquil C_{1-4} aminocarbonilo, cicloalquil C_{3-6} aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquil C_{1-4} carbonilamino, fenilo, heteroarilo y heterociclilo, y en los que mono- y di-alquil C_{1-4} aminocarbonilo pueden además estar sustituidos con hidroxilo o alcoxi C_{1-4} ,

o

30

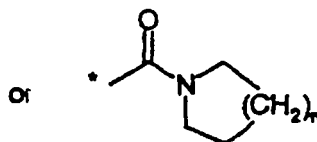
R^6 representa un resto de fórmula

35



40

45



50

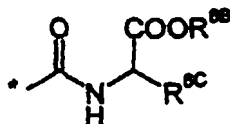
en las que R^{6A} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} y alquil C_{1-4} carbonilo, Q representa O o S y n representa un número entero 1 o 2,

o

55

R^6 representa un resto de fórmula

60



en la que R^{6B} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} , y R^{6C} es una cadena lateral de aminoácido,

65 R^7 representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o trifluorometoxi, en los que alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} pueden estar sustituidos con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ,

y

Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵, independientemente entre sí, representan CH o N, conteniendo el anillo 0, 1 o 2 átomos de hidrógeno.

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

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

Las *sales fisiológicamente aceptables* de acuerdo con la invención son sales no tóxicas que en general son asequibles por reacción de los compuestos (I) con una base o un ácido inorgánico u orgánico convencionalmente usado para este fin. Entre los ejemplos no limitativos de sales de los compuestos de fórmula (I) están incluidas sales de metales alcalinos, por ejemplo, de litio, potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales cálcicas y magnésicas, sales de amonio cuaternario tales como, por ejemplo, sales de trietilamonio, acetatos, bencenosulfonatos, benzoatos, dicarbonatos, disulfatos, ditartratos, boratos, bromuros, carbonatos, cloruros, citratos, dihidrocloruros, fumaratos, gluconatos, glutamatos, hexilresorcinatos, hidrobromuros, hidroccloruros, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lauratos, malatos, maleatos, mandelatos, mesilatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, nitratos, oleatos, oxalatos, palmitatos, pantotenatos, fosfatos, difosfatos, poligalacturonatos, salicilatos, estearatos, sulfatos, succionatos, tartratos, tosilatos, valeratos y otras sales usadas a fines medicinales.

Los *hidratos* de los compuestos o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con agua, tales como, por ejemplo, hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

Los *solvatos* de los compuestos de la invención o sus sales son compuestos estequiométricos de la presente invención con disolventes.

La presente invención incluye los enantiómeros o diastereómeros individuales y las correspondientes modificaciones racémicas o mezclas diastereómeras de los compuestos de acuerdo con la invención y sus respectivas sales. Además todas las posibles formas tautómeras de los compuestos descritos antes se incluyen de acuerdo con la presente invención. Las mezclas diastereómeras se pueden separar en los isómeros individuales por procedimientos cromatográficos. Las modificaciones racémicas se pueden resolver en los respectivos enantiómeros por procedimientos cromatográficos en fases quirales o por resolución.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, si no se indica lo contrario, tienen generalmente los significados siguientes:

Alquilo representa en general un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono. Entre los ejemplos no limitativos están incluidos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo. Lo mismo se aplica a radicales tales como alcoxi, alquilamino, alcóxicarbonilo y alcóxicarbonilamino.

Alcoxi, ilustrativa y preferiblemente, representa metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, t-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alquenoxi, ilustrativa y preferiblemente, representa aliloxi, but-2-en-1-oxi, pent-3-en-1-oxi y hex-2-en-oxi.

Alquilcarbonilo representa en general un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, que tiene una función carbonilo en la posición de unión. Entre los ejemplos no limitativos están incluidos formilo, acetilo, n-propionilo, n-butirilo, isobutirilo, pivaloílo, n-hexanoílo.

Alquilcarbonilamino representa en general un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, que tiene una función carbonilamino (-CO-NH-) en la posición de unión y que está unido al grupo carbonilo. Entre los ejemplos no limitativos están incluidos formilamino, acetilamino, n-propionilamino, n-butirilamino, isobutirilamino, pivaloílamino, n-hexanoílamino.

Alcóxicarbonilo representa, ilustrativa y preferiblemente, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, n-pentóxicarbonilo y n-hexosicarbonilo.

Alquenoxicarbonilo representa, ilustrativa y preferiblemente, aliloxicarbonilo, but-2-en-1-oxicarbonilo, pent-3-en-1-oxicarbonilo y hex-2-en-1-oxicarbonilo.

Alquilamino representa un radical alquilamino que tiene un sustituyente o dos (seleccionados independientemente) alquilo, que ilustrativa y preferiblemente representa metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-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 un sustituyente o dos (seleccionados independientemente) alquilo, que ilustrativa y preferiblemente representa metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, t-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-diethyl-aminocarbonilo, N-etil-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.

Alquilsulfoniloxi representa en general un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3, átomos de carbono, que tiene una función sulfoniloxi (-SO₂-O-) en la posición de unión y que está unido al grupo sulfonilo. Los ejemplos no limitativos incluyen metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, n-propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi, n-butil-sulfoniloxi, t-butil-sulfoniloxi.

Cicloalquilo representa en general un radical de hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 8, preferiblemente de 3 a 6, átomos de carbono. Entre los ejemplos no limitativos están incluidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Cicloalquilaminocarbonilo representa en general un radical cicloalquilaminocarbonilo que tiene un sustituyente o dos (seleccionados independientemente) cicloalquilo con 3 a 8, preferiblemente de 4 a 6, átomos de carbono de anillo, que está unido mediante un grupo carbonilo, que ilustrativa y preferiblemente representa ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo y cicloheptilaminocarbonilo.

Arilo en sí, y en arilcarbonilo, ariloxicarbonilo o arilaminocarbonilo representa un radical aromático de monocíclico a tricíclico que generalmente tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que ilustrativa y preferiblemente representa fenilo, naftilo y fenantrenilo.

Arilcarbonilo representa, ilustrativa y preferiblemente, benzoílo y naftoílo.

Ariloxicarbonilo representa, ilustrativa y preferiblemente, fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.

Arilaminocarbonilo representa, ilustrativa y preferiblemente, fenilamino-carbonilo y naftilaminocarbonilo.

Heteroarilo representa un radical aromático monocíclico o bicíclico que en general tiene de 5 a 10 y, preferiblemente, 5 o 6, átomos de anillo y hasta 5, preferiblemente hasta 4, heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por S, O y N, que ilustrativa preferiblemente representa tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

Heterociclilo, per se y en heterociclicarbonilo, representa un radical heterocíclico no aromático, monocíclico o policíclico, que generalmente tiene de 4 a 10, preferiblemente de 5 a 8, átomos de anillo y hasta 3, preferiblemente hasta 2, heteroátomos y/o grupos hetero seleccionados entre el grupo constituido por N, O, S, SO y SO₂. Los radicales heterocicliclos pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Se da preferencia a radicales heterocicliclos saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros que tienen hasta 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, N y S, tales como, ilustrativa y preferiblemente, tetrahidrofuran-2-ilo, pirrolin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, perhidroazepinilo.

Heterociclicarbonilo representa, ilustrativa y preferiblemente, tetrahidrofuran-2-carbonilo, pirrolidin-1-carbonilo, pirrolidin-2-carbonilo, pirrolidin-3-carbonilo, pirrolincarbonilo, piperidincarbonilo, morfolincarbonilo, perhidroazepincarbonilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

Cadena lateral de aminoácido representa el sustituyente orgánico de un α -aminoácido que está unida al átomo de carbono α del aminoácido. Son preferidas las cadenas laterales de α -aminoácidos naturales.

Éstos son ejemplos: hidrógeno (glicina), metil (alanina), propan-2-ilo (valina), 2-metil-propan-ilo (leucina), 1-metil-propan-1-ilo (isoleucina), (3-indolil)-metilo (triptófano), bencilo (fenilalanina), metiltioetil (metionina), hidroximetil (serina), p-hidroximetilbencilo (tirosina), 1-hidroxi-etan-1-ilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), carbamoliometilo (asparagina), carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 3-guanidinpropan-1-ilo (arginina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina), mercaptoetil (homocisteína), hidroxietilo (homoserina), 4-amino-3-hidroxi-butan-1-ilo (hidroxilisina), 3-amino-propan-1-ilo (ornitina).

Cuando se indica que Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 representan CH o N, CH representa también un átomo de carbono de anillo, que está sustituido con un sustituyente R³ o R⁷.

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

ES 2 293 077 T3

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

A representa un anillo de arilo o heteroarilo,

5 R^1 , R^2 y R^3 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o trifluorometoxi, en los que alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} pueden estar sustituidos con de uno a tres radicales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ,

10 R^4 representa alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilo C_{1-4} aminocarbonilo o ciano, en los que alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, mono- o di-alquilo C_{1-4} aminocarbonilo pueden estar sustituidos con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , hidroxycarbonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, amino, mono- y di-alquilo C_{1-4} amino, aminocarbonilo, mono- y di-alquilo C_{1-4} aminocarbonilo, alquilo C_{1-4} carbonilamino y heteroarilo,

15 R^5 representa alquilo C_{1-4} ,

20 R^6 representa hidrógeno, ciano, aminocarbonilo, mono- o di-alquilo C_{1-4} amino-carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} amino-carbonilo, alquilo C_{1-6} carbonilo, hidroxycarbonilo o alcoxi C_{1-6} carbonilo, en los que mono- o di-alquilo C_{1-4} amino-carbonilo, alquilo C_{1-6} carbonilo y alcoxi C_{1-6} carbonilo pueden estar sustituidos con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , hidroxycarbonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, amino, mono- y di-alquilo C_{1-4} amino, aminocarbonilo, mono- y di-alquilo C_{1-4} aminocarbonilo, alquilo C_{1-4} carbonilamino, fenilo y heteroarilo,

o

25 R^6 representa un resto de fórmula



35 en las que R^{6A} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} y n representa un número entero 1 o 2,

o

40 R^6 representa un resto de fórmula



50 en la que R^{6B} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} , y R^{6C} es una cadena lateral de aminoácido,

55 R^7 representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o trifluorometoxi, en los que alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} pueden estar sustituidos con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ,

y

60 Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 , independientemente entre sí, representan CH o N, conteniendo el anillo 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno.

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

65 A representa un anillo de arilo,

R^1 , R^2 y R^3 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

ES 2 293 077 T3

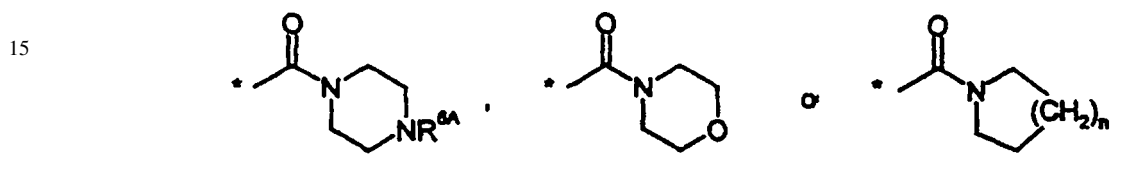
R⁴ representa alquil C₁₋₆ carbonilo, alcoxi C₁₋₆ carbonilo o ciano, en el que alquil C₁₋₆ carbonilo y alcoxi C₁₋₆ carbonilo pueden además estar sustituidos con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, metoxi, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo, amino, mono- y di-alquil C₁₋₄ amino,

5 R⁵ representa metilo o etilo,

R⁶ representa hidrógeno, ciano, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C₁₋₄ aminocarbonilo, hidroxycarbonilo o alcoxi C₁₋₆ carbonilo,

10 o

R⁶ representa un resto de fórmula



20

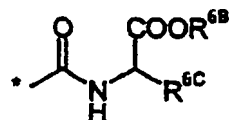
en las que R^{6A} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo y etilo y n representa un número entero 1 o 2,

25 o

25

R⁶ representa un resto de fórmula

30



en la que

35

R^{6B} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo y etilo y R^{6C} es una cadena lateral de aminoácido,

R⁷ representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo o etilo,

40 y

cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ representa CH.

45

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

A representa un anillo de fenilo,

R¹ representa hidrógeno o metilo,

50

R² representa ciano, bromo o nitro,

R³ representa hidrógeno,

55

R⁴ representa alquil C₁₋₄ carbonilo, alcoxi C₁₋₄ carbonilo o ciano, en la que alquil C₁₋₄ carbonilo y alcoxi C₁₋₄ carbonilo pueden estar sustituidos con hidroxycarbonilo o alcoxi C₁₋₄ carbonilo,

R⁵ representa metilo,

60

R⁶ representa hidrógeno, ciano, aminocarbonilo, mono- y di-alquil C₁₋₄ aminocarbonilo, hidroxycarbonilo o alcoxi C₁₋₆ carbonilo,

R⁷ representa trifluorometilo o nitro,

65 y

cada uno de Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ representa CH.

ES 2 293 077 T3

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en la que A es fenilo.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en la que R¹ es hidrógeno.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en la que R² es ciano, especialmente cuando A es fenilo y R² es ciano situado en posición para en relación al anillo de dihidropiridinona.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en la que R³ es hidrógeno.

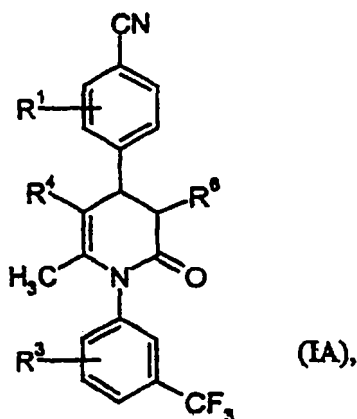
20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en la que R⁴ es alquil C₁₋₆ carbonilo, alcoxi C₁₋₆ carbonilo o ciano.

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

30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) en la que R⁶ es hidrógeno, ciano, aminocarbonilo, mono- y di-metil- o etil-aminocarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

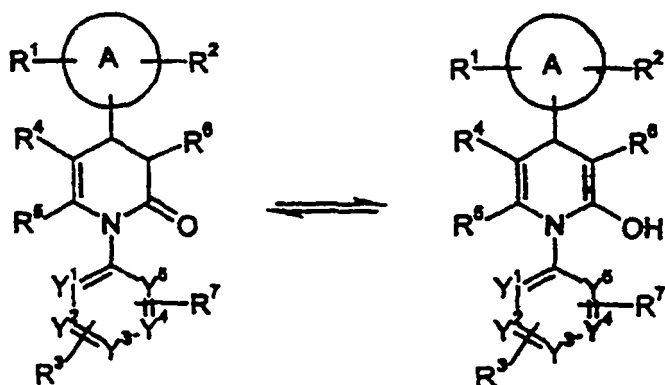
35 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), en la que R⁷ es trifluorometilo o nitro.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (IA)



en la que R¹, R³, R⁴ y R⁶ tienen el significado dado antes.

50 Los compuestos de la presente invención pueden enolizarse en los correspondientes enoles:



ES 2 293 077 T3

En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos para sintetizar los compuestos de fórmula (I), caracterizados porque

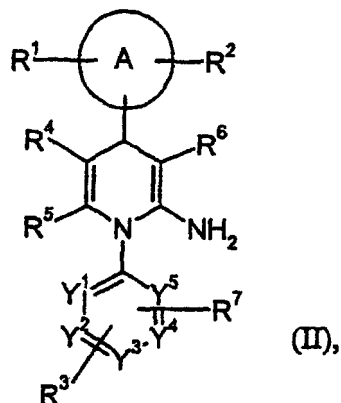
[A] compuestos de la fórmula general (II)

5

10

15

20



25

en la que R¹ a R⁷, A e Y¹ a Y⁵ significan lo indicado antes,

se hidrolizan con agua

o

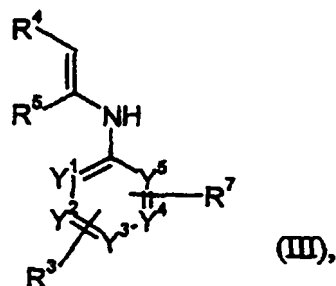
30

[B] compuestos de la fórmula general (III)

35

40

45



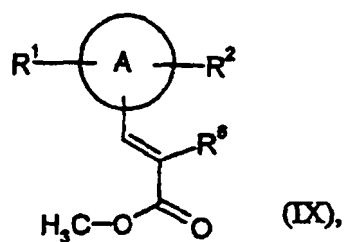
en la que R³, R⁴, R⁵, R⁷, e Y¹ a Y⁵ significan lo indicado antes,

50

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general (IX)

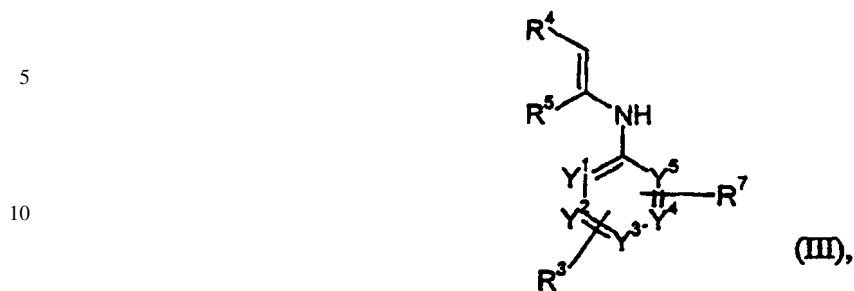
55

60

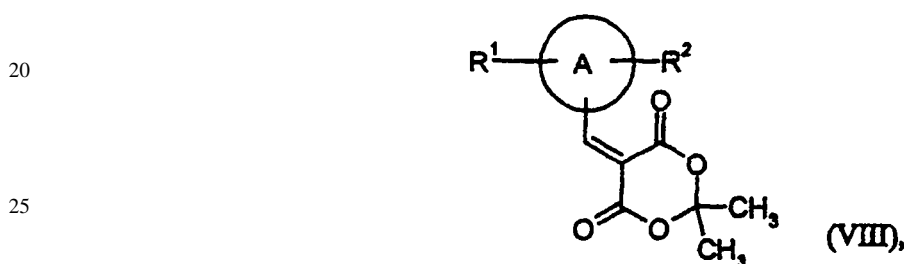


65 0

[C] compuestos de la fórmula general (III)



15 en la que R^3 , R^4 , R^5 , R^7 e Y^1 a Y^7 significan lo descrito antes,
se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general (VIII)



30 en la que R^1 y R^2 tienen el significado descrito antes.

Procedimiento [A]

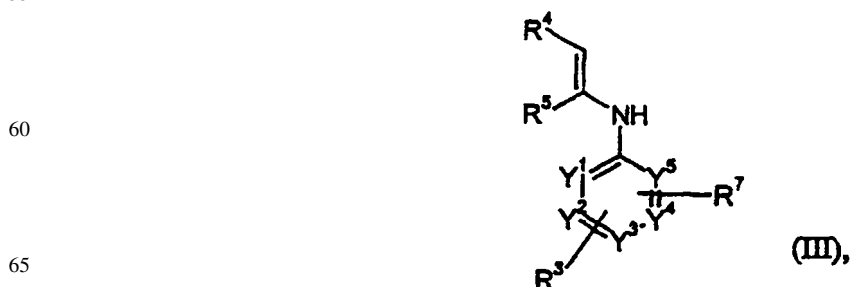
35 Generalmente, los disolventes adecuados para el procedimiento son disolventes orgánicos corrientes que no cambian en las condiciones de reacción. Entre ellos están incluidos éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, 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 halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Para el procedimiento se prefieren agua y ácido acético.

40 El procedimiento puede tener lugar en presencia de un ácido. Generalmente, los ácidos adecuados para el procedimiento son ácidos inorgánicos u orgánicos. Entre ellos preferiblemente están incluidos ácidos carboxílicos tales como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético, o ácidos sulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Tienen preferencia el ácido acético o el ácido trifluoroacético. El ácido se emplea en una cantidad de 0,25 mol a 100 mol, en relación a 1 mol del compuesto de fórmula general (II).

45 Por lo general, el procedimiento se realiza a una temperatura en el intervalo de $+20^{\circ}\text{C}$ a $+150^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $+60^{\circ}\text{C}$ a $+130^{\circ}\text{C}$.

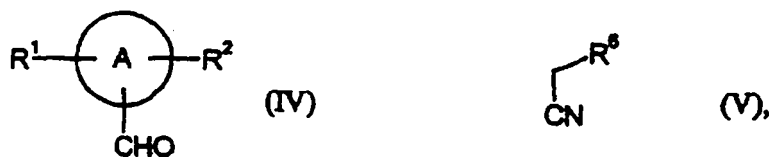
50 Generalmente, el procedimiento se realiza a presión normal. Sin embargo, también es posible efectuarlo a presión alta o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 0,5 a 5 bar).

55 Los compuestos de fórmula general (II) se pueden sintetizar por condensación de compuestos de fórmula general (III)



en la que R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , e Y^1 a Y^5 tienen el significado descrito antes,

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



10 en las que R^1 , R^2 , R^6 y A tienen el significado descrito antes. Alternativamente, se pueden hacer reaccionar los compuestos de las fórmulas generales (IV) y (V) en una primera etapa, y el producto resultante reacciona, aislado o sin aislarlo, con los compuestos de la fórmula general (III) en una segunda etapa.

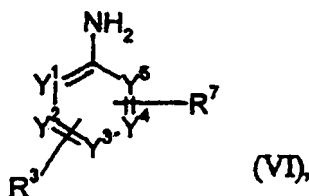
15 Generalmente, los disolventes adecuados para el procedimiento son disolventes orgánicos corrientes que no cambian en las condiciones de reacción. Entre ellos están incluidos éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, 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 halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, trifluorometano o clorobenceno. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Para el procedimiento se prefiere el etanol.

20 Generalmente, las bases adecuadas para el procedimiento son bases inorgánicas u orgánicas. Preferiblemente entre ellas están incluidas aminas cíclicas tales como, por ejemplo, piperidina, morfolina, N-metil-morfolina, piridina o 4-N,N-dimetilaminopiridina, o trialquil C_{1-4} aminas tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina. Tiene preferencia la piperidina. La base se emplea en una cantidad de 0,1 mol a 10 mol, preferiblemente de 0,1 mol a 1 mol en relación a 1 mol del compuesto de la fórmula general (II).

30 Por lo general, el procedimiento se realiza a una temperatura en el intervalo de $+20^{\circ}\text{C}$ a $+150^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $+60^{\circ}\text{C}$ a $+130^{\circ}\text{C}$.

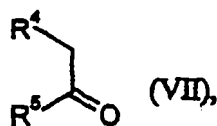
El procedimiento generalmente se realiza a presión normal, pero también es posible realizarlo a presión alta o a presión reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar).

35 Los compuestos de fórmula general (III) se pueden sintetizar haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (VI)



45 en la que R^3 , R^7 e Y^1 a Y^5 tienen el significado descrito antes,

50 con compuestos de la fórmula general (VII)



en la que R^4 y R^5 tienen el significado descrito antes.

60 Generalmente, los disolventes adecuados para el procedimiento son disolventes orgánicos comunes que no cambian en las condiciones de reacción. Entre ellos están incluidos éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, 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 halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. Para el procedimiento se puede usar como disolvente también ácido acético. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Para el procedimiento se prefieren etanol, tolueno o benceno.

ES 2 293 077 T3

Generalmente, los ácidos adecuados para el procedimiento son ácidos inorgánicos u orgánicos. Entre ellos preferiblemente están incluidos ácidos carboxílicos tales como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético, o ácidos sulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Se da preferencia al ácido acético o el ácido trifluoroacético. El ácido se emplea en una cantidad de 0,25 mol a 100 mol en relación a 1 mol de los compuestos de las fórmulas generales (V) y (VI), respectivamente.

El procedimiento se realiza generalmente a una temperatura en el intervalo de +20°C a +150°C, preferiblemente de +60°C a +130°C.

Generalmente el procedimiento se realiza a presión normal. Sin embargo, también es posible llevarlo a cabo a presión elevada o presión reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar).

Los compuestos de las fórmulas generales (IV), (V), (VI) y (VII) son conocidos en sí o se pueden preparar por procedimientos corrientes.

Procedimiento [B]

Para el procedimiento [B], los compuestos de la fórmula general (IX) se pueden preparar *in situ* o, en una primera etapa, se pueden hacer reaccionar compuestos de las fórmulas generales (IV) y (X) y el producto resultante se hace reaccionar con compuestos de la fórmula general (III) en una segunda etapa.

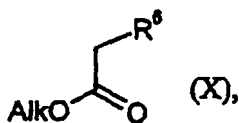
Generalmente, los disolventes adecuados para el procedimiento son disolventes orgánicos comunes que no cambian en las condiciones de reacción. Entre ellos están incluidos éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, 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 halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Para el procedimiento se prefiere el etanol.

Las bases adecuadas para el procedimiento son generalmente bases inorgánicas u orgánicas. Entre éstas están incluidas preferiblemente aminas cíclicas tales como, por ejemplo, piperidina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina o 4-N,N-dimetilaminopiridina o trialquil C₂₋₄ aminas tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina. Se da preferencia a la piperidina. La base se emplea en una cantidad de 0,1 mol a 10 mol, preferiblemente de 0,1 mol a 1 mol en relación a 1 mol del compuesto de fórmula general (II).

El procedimiento se realiza generalmente a una temperatura en el intervalo de +20°C a +150°C, preferiblemente de +60°C a +130°C.

Generalmente el procedimiento se realiza a presión normal. Sin embargo, también es posible llevarlo a cabo a presión elevada o presión reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar).

Los compuestos de fórmula general (IX) son conocidos *per se* o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (IV), en la que R¹, R² y A tiene los significados descritos antes, con compuestos de fórmula general (X)



en la que R⁶ significa lo descrito antes y Alk representa alquilo, en presencia de una base.

Generalmente, los disolventes adecuados para el procedimiento son disolventes orgánicos comunes que no cambian en las condiciones de reacción. Entre ellos están incluidos éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, 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 halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Para el procedimiento son preferidos el metanol, etanol o tolueno.

Las bases adecuadas para el procedimiento son generalmente bases inorgánicas u orgánicas. Entre éstas están incluidas preferiblemente aminas cíclicas tales como, por ejemplo, piperidina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina o 4-N,N-dimetilaminopiridina o trialquil C₁₋₄ aminas tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina. Se da preferencia a la piperidina. La base se emplea en una cantidad de 0,1 mol a 10 mol, preferiblemente de 0,1 mol a 1 mol en relación a 1 mol del compuesto de fórmula general (X).

ES 2 293 077 T3

El procedimiento se realiza a una temperatura en el intervalo de +20°C a +150°C, preferiblemente de +60°C a +130°C.

Generalmente el procedimiento se realiza a presión normal. Sin embargo, también es posible llevarlo a cabo a presión elevada o presión reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar).

Los compuestos de la fórmula general (X) son conocidos *per se* o se pueden preparar por procedimientos convencionales.

10

Procedimiento [C]

Generalmente, los disolventes adecuados para el procedimiento son disolventes orgánicos comunes que no cambian en las condiciones de reacción. Entre ellos están incluidos éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, 1,2-dimetoxietano, (1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano), dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, 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 halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Para el procedimiento son preferidos el 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-etano o el ácido acético.

Generalmente el procedimiento se realiza a una temperatura en el intervalo de +20°C a +200°C, preferiblemente de 100°C a +180°C.

Generalmente el procedimiento se realiza a presión normal. Sin embargo, también es posible llevarlo a cabo a presión elevada o presión reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar).

Los compuestos de la fórmula general (VIII) se pueden sintetizar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general (IV), en la que R¹ y R² significan lo descrito antes, con 1,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona.

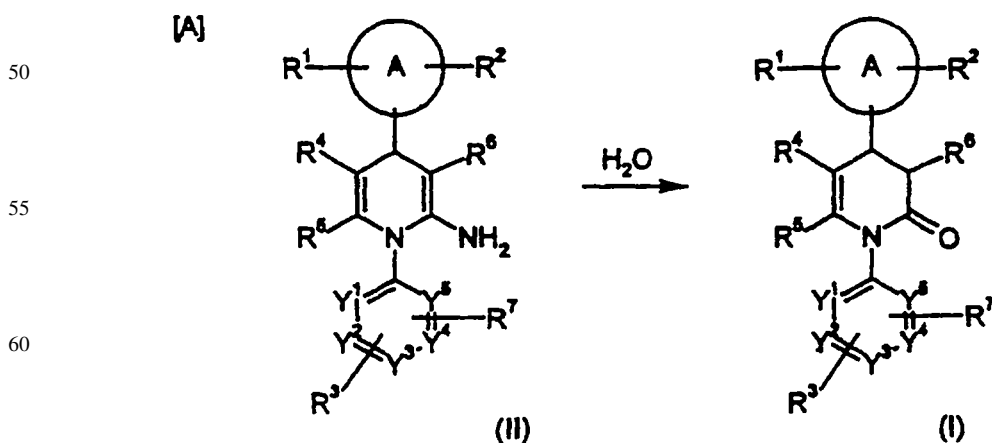
30

Generalmente, los disolventes adecuados para el procedimiento son disolventes orgánicos comunes que no cambian en las condiciones de reacción. Entre ellos están incluidos éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, 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 halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Para el procedimiento es preferido el agua.

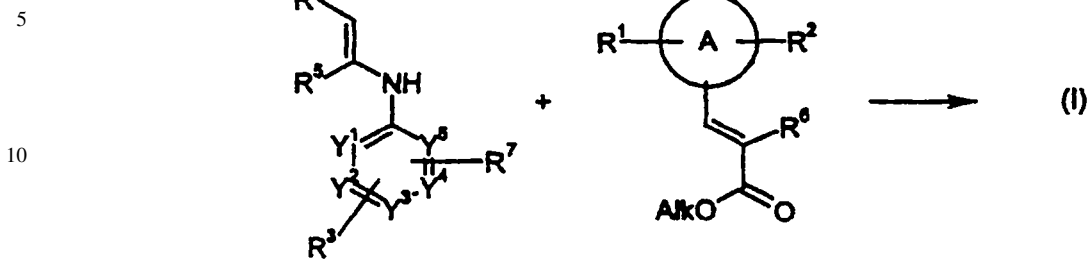
Generalmente el procedimiento se realiza a una temperatura en el intervalo de +20°C a +150°C, preferiblemente de 60°C a +130°C.

Generalmente el procedimiento se realiza a presión normal. Sin embargo, también es posible llevarlo a cabo a presión elevada o presión reducida (por ejemplo, en el intervalo de 0,5 a 5 bar).

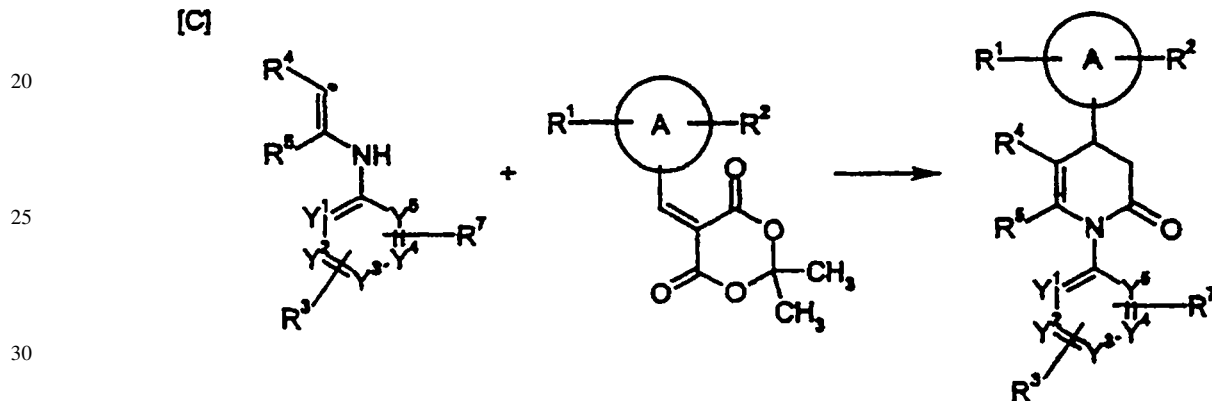
Los procedimientos antes mencionados se pueden ilustrar con los esquemas siguientes:



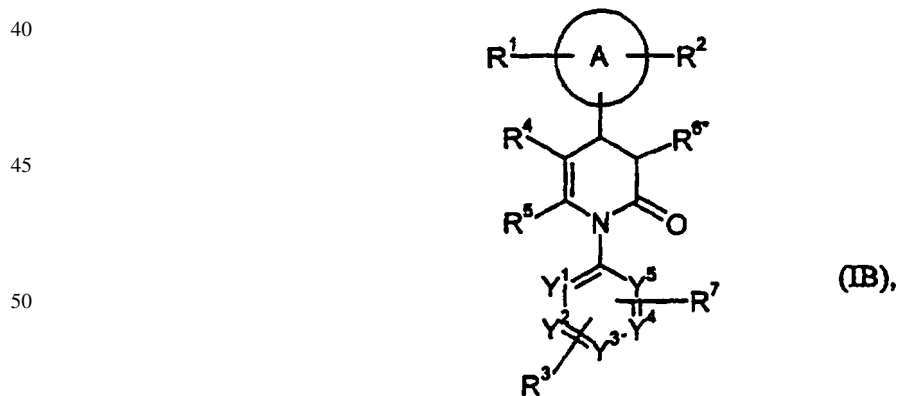
[B]



[C]



Los compuestos de la fórmula general (IB)



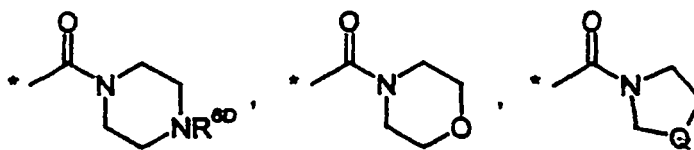
en la que de R¹ a R⁵, R⁷, A y de Y¹ a Y⁵ significan los descrito antes,

y

ES 2 293 077 T3

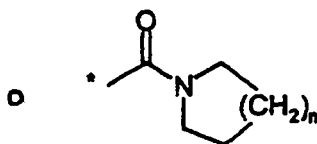
R⁶⁺ representa alquil C₁₋₆ aminocarbonilo, N-aril-N-alquil C₁₋₆ aminocarbonilo o un resto de la fórmula

5



10

15

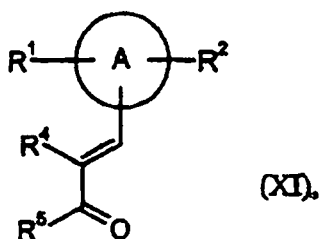


20

en las que R^{6D} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₄ carbonilo, Q representa O o S y n representa un número entero 1, o 2,

también se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general (XI)

25



30

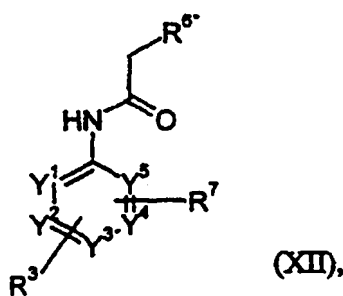
35

en la que R¹, R², R⁴, R⁵ y A significan lo descrito antes

40

con compuestos de la fórmula general (XII)

45



50

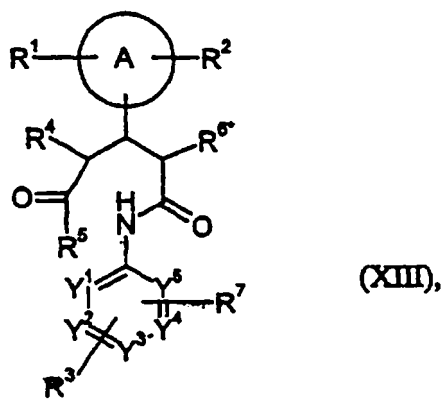
55

en la que R³, R^{6*}, R⁷ y de Y¹ a Y⁵ significan lo descrito antes,

60

65

en presencia de fluoruro de N-tetrabutilamonio para que resulten compuestos de fórmula general (XIII)



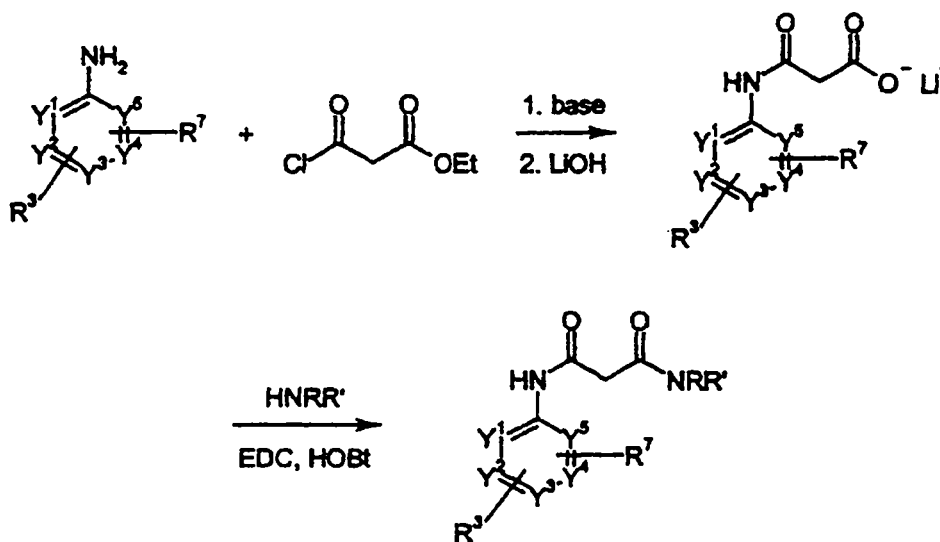
20 en la que de R¹ a R⁵, R^{6*}, R⁷, A y de Y¹ a Y⁵ tienen el significado descrito antes,

que luego se ciclan a compuestos de fórmula general (IB) en presencia de una resina ácida de intercambio iónico, tal como Amberlyst[®]-15, y un agente deshidratante tal como sulfato magnésico.

25 El proceso (XI) + (XII) → (XIII) preferiblemente se realiza a temperatura ambiente en tetrahidrofurano como disolvente. El proceso (XIII) → (IB) preferiblemente se realiza en disolventes alcohólicos, tales como metanol o etanol, a una temperatura en el intervalo de +20°C a +80°C.

30 Los compuestos de la fórmula general (XI) se pueden obtener por condensación de Knoevenagel entre los compuestos de fórmula general (IV) y (VII).

Los compuestos de la fórmula general (XII) se pueden sintetizar siguiendo la secuencia de reacción siguiente:



Los compuestos de acuerdo con la invención presentan un imprevisible espectro útil de actividad farmacológica y farmacocinética.

60 Por tanto, son adecuados para uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos en seres humanos y animales.

65 Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención presentan actividad inhibidora de la elastasa neutrófila humana (HNE) y, por tanto, son adecuados para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de HNE. Pueden proporcionar así un tratamiento eficaz de procesos inflamatorios agudos y crónicos tales como artritis reumatoide, aterosclerosis y, especialmente, de enfermedades pulmonares agudas y crónicas tales como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, neumonía, síndrome distensivo respiratorio respiratorio agudo (ARDS), en particular enfisema pulmonar incluido el enfisema inducido por fumar, y enfermedades pulmonares

obstructivas crónicas (EPOC), bronquitis crónica y bronquiectasis. Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar además un tratamiento eficaz para enfermedades isquémicas cardiovasculares tales como síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable y estable, injertos de bypass de arteria coronaria (CABG) y desarrollo de fallo cardíaco, para la aterosclerosis, enfermedad valvular mitral, defectos septales atriales, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), inflamación después de cirugía a corazón abierto y para hipertensión pulmonar. También pueden ser útiles para tratamiento eficaz de la artritis reumatoide, artritis inflamatoria aguda, cáncer, pancreatitis aguda, colitis ulcerosa, enfermedad periodontal, síndrome de Chury-Strauss, dermatitis atópica aguda y crónica, psoriasis, lupus eritomatoso sistémico, pénfigo buloso, sepsis, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática, enfermedad de Behcet, sinusitis alérgica por hongos, sinusitis alérgica, enfermedad de Crohn, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, pielonefritis aguda, enfermedades colorrectales, otitis media supurativa crónica, úlceras venosas de la pierna crónicas, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones bacterianas y virales, trauma cerebral, afecciones cerebrovasculares y crónicas y otras afecciones en las que está implicada la participación de neutrófilos.

La presente invención proporciona además medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención preferiblemente junto con una o más sustancias excipiente o vehículo farmacológicamente seguras, y también su uso a los fines antes mencionados.

El componente activo puede actuar sistémica y/o localmente. Para ello, puede ser aplicado de una manera adecuada, por ejemplo, oralmente, parenteralmente, pulmonarmente, nasalmente, sublingualmente, lingualmente, bucalmente, rectalmente, transdérmicamente, conjuntivalmente, óticamente o como implante.

Para estas vías de aplicación, el componente activo se puede administrar en formas de aplicación adecuadas.

Las formas útiles de aplicación oral incluyen formas que liberan rápidamente el componente activo y/o en forma modificada, tales como, por ejemplo, comprimidos (no revestidos y revestidos, por ejemplo, con un revestimiento entérico), cápsulas, comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles.

La aplicación parenteral se puede realizar evitando una etapa de absorción (intravenosamente, intraarterialmente, intraespinalmente o intralumbarmente), o con inclusión de una absorción (intramuscularmente, subcutáneamente, intracutáneamente, percutáneamente o intraperitonealmente). Entre las formas útiles de aplicación parenteral están incluidos los preparados para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Entre las formas adecuadas para otras vías de aplicación están incluidas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (incluidos inhaladores para polvo, nebulizadores), gotas nasales/soluciones, atomizadores, comprimidos o cápsulas a administrar por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparados para oídos y ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas a esparcir), suspensiones liopófilas, ungüentos, cremas, leches, pastas, polvos finos o implantes.

El componente activo se puede convertir en las formas de aplicación mencionadas de manera conocida en sí. Esto se realiza usando excipientes inertes no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre ellos figuran entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsivos (por ejemplo, dodecilsulfato sódico), agentes dispersivos, (por ejemplo, polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antrioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o correctores del sabor y/o el olor.

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

A pesar de ello, en ciertas circunstancias puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, esto es, en función del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual frente al componente activo, la modalidad de preparación o el intervalo en que se aplica. Por ejemplo, en algunos casos puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos habrá que sobrepasar el umbral máximo mencionado. En el caso de la aplicación de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir la dosis en una pluralidad de dosis individuales distribuidas a lo largo del día.

Los porcentajes en los ejemplos que siguen son en peso, a no ser que se indique lo contrario; las partes son en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y concentraciones que se dan para soluciones de líquido/líquido están basadas, cada una, en el volumen.

65

ES 2 293 077 T3

A. Evaluación de la actividad fisiológica

El potencial de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de la elastasa neutrófila es puede demostrar, por ejemplo, usando los ensayos siguientes:

5

I. Ensayos con enzimas *in vitro* de elastasa neutrófila humana (HNE)

Contenido del ensayo

10 tampón de ensayo: tampón HEPES-NaOH 0,1 M, pH 7,4, NaCl 0,5 M, 0,1% (p/v) de albúmina de suero bovino;

concentración adecuada (véase más adelante) de HNE (18 U/mg de líofilo, n°. 20927,01, SERVA Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Alemania) en tampón de ensayo;

15 concentración adecuada (véase más adelante) de sustrato en tampón de ensayo;

concentración adecuada de los compuestos del ensayo diluidos con tampón de ensayo de una solución de acopio 10 mM de DMSO.

20 Ejemplo A

Inhibición in vitro de HNE usando un sustrato de péptido fluorogénico (señal continua de supresión de lectura, de formato de ensayo 384 MRTP)

25 En este protocolo se usa el sustrato de elastasa MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (n°. 324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). La solución de ensayo se prepara mezclando 10 μ l de dilución de compuesto de ensayo, 20 μ l de dilución de enzima de HNE (concentración final 8-0,4 μ U/ml, rutinariamente 2,1 μ U/ml) y 20 μ l de dilución del sustrato (concentración final 1 mM-1 μ M, rutinariamente 20 μ M), respectivamente. La solución se incuba durante 0-2 horas a 37°C (rutinariamente 1 hora). La fluorescencia de AMC liberada debido a la reacción enzimática se mide a 37°C (espectro TECAN de flúor mas lector de la placa). El grado de aumento de la fluorescencia (Ej. 395 nm, em. 460 nm) es proporcional a la actividad de la elastasa. Los valores de IC₅₀ se determinan por las gráficas RFU frente a [I]. Los valores de K_m y K_{m(ap.)} se determinan con gráficas de Lineweaver-Burk y se convierten en valores de K_i por gráficas de Dixon.

35 Los ejemplos de preparaciones tenían valores de IC₅₀ en el intervalo de 5 nM-5 μ M en este ensayo. En la Tabla 1 se dan datos representativos

	<u>Ejemplo n°.</u>	<u>IC₅₀ [nM]</u>
40	1	30
	3	20
	4	40
45	7	13
	12	25
50	13	25
	14	70
	15	200
55	19	25
	20	30
60	43	20
	68	15
	77	350
65	98	8

ES 2 293 077 T3

Ejemplo B

Inhibición in vitro de HNE usando un sustrato de elastina insoluble, fluorogénico (señal de supresión de lectura discontinua, formato de ensayo 96 MT)

5 En este protocolo se usó elastina-fluoresceína sustrato de elastasa (nº. 100620, ICN Biomedicals GmbH, Eschwege, Alemania). La solución de ensayo se prepara mezclando 3 µl de dilución del compuesto de ensayo, 77 µl de dilución de la enzima de HNE (concentración final 0,22 U/ml-2,2 mU/ml, rutinariamente 21,7 µU/ml) y 80 µl de suspensión de ensayo (rutinariamente 4 horas) en condiciones de ligeras sacudidas. Para parar las reacciones enzimáticas, a la
10 solución de ensayo se añaden 160 µl de ácido acético 0,1 M (concentración final 50 mM). La elastina-fluoresceína se hace bajar por centrifugación (centrifugadora Eppendorf 5804, 3000 rpm, 10 min). El material sobrenadante se pasa a un MTP nuevo y se mide la fluorescencia de fluoresceína peptídica liberada por la reacción enzimática (lector de placa BMG Fluostar). El grado de fluorescencia es proporcional a la actividad de la elastasa. Los valores de IC₅₀ se determinan por gráficas de RFU-frente a [I].

15

II. Ensayos in vitro de neutrófilos humanos

Ejemplo A

20

Ensayo in vitro de elastolisis de PMN

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

25

Se cultiva elastina tritiada en suspensión en una placa de 96 pocillos a 10 µg por pocillo. Se añaden a los pocillos a las concentraciones adecuadas los compuestos de ensayo y de referencia [ZD-0892 (J. Med. Chem. 40, 1876-1885, 3173-3181 (1997), documento WO95/21855) e inhibidor de α1 proteasa (α1PI)]. Se separan las PMNs humanas de sangre venosa periférica de donantes sanos y se vuelve a ponerlas en suspensión en medios de cultivo. Se añaden los neutrófilos a los pocillos de cultivo a concentraciones que varían entre 1x10⁶ a 1x10⁵ células por pocillo. Como control positivo para el ensayo se usa elastasa pancreática de porcino (1,3 µM) y se usa α1PI (1,2 µM) como inhibidor positivo de elastasa neutrófila. El control celular es PMNs sin compuesto a cada densidad celular apropiada. Las células más los compuestos se incuban en una incubadora humidificada a 37°C durante 4 horas. Se centrifugan las
30 placas para cosechar sólo el material sobrenadante de células. El material sobrenadante se pasa en volúmenes de 75 µl a los pocillos correspondientes de una placa Lumaplate^{MC} de 96 pocillos (placas que contienen agentes sólidos de centelleo). Las placas se secan hasta que no se vea líquido en los pocillos y se lee en un contador de beta durante 3 min por pocillo.

35

La elastolisis de la ³H-elastina da por resultado un aumento del número de recuentos en el material sobrenadante. Una inhibición de esta elastolisis revela una disminución, del control celular, de tritio en el material sobrenadante. α1PI dio una inhibición de 83,46 ± 3,97% (media ± d.e.m.) a 1,2 µM (n=3 diferentes donantes a 3,6x 10⁵ células por pocillo). Los valores de IC₅₀ se obtuvieron a partir del compuesto de referencia ZD-0892 de 45,50 ± 7,75 nM (media + d.em) (n=2 diferentes donantes a 3,6x10⁵ células por pocillo).

40

Dado que ZD-0892 es un inhibidor selectivo de elastasa de PMN junto con los datos de la inhibición de α1PI, estos resultados indican que la mayor parte de la degradación de elastina por PMNs es debida a la liberación de metaloproteasas de matriz (MMPs). Los compuestos de esta invención se evalúan en cuanto a su actividad inhibidora en este modelo dependiente de HNE de elastolisis neutrófila.

45

Ejemplo B

Inhibición in vitro de elastasa unida a membrana

55

La medida de la inhibición de elastasa unida a membranas neutrófilas se realiza usando un ensayo de neutrófilos humanos. Los neutrófilos se estimulan con LPS a 37°C durante 35 min y luego se centrifugan a 1600 rpm. Seguidamente, la elastasa unida a membrana se fija a los neutrófilos con 3% de formaldehído y 0,25% de glutaldehído durante 3 min a 4°C. Luego se someten a rotación los neutrófilos y se añaden el vehículo y el compuesto en evaluación, a lo que sigue la adición del sustrato MeOSuc-Ala.-Ala-Pro-Val-AMC (nº. 324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) a 200 µM. Después de 25 min de incubación a 37°C, se termina la reacción con PMSF (fluoruro de fenilmetanosulfonilo) y se lee la fluorescencia a, por ejemplo, 400 nm y em: 505 nm. Los valores de IC₅₀ se determinan por interpolación a partir de gráficos de fluorescencia relativa frente a concentración.

60

65

III. Modelos *in vivo*

Ejemplo A

5 *Modelo in vivo de lesión pulmonar aguda en rata*

La instilación de elastasa de neutrófilos humana (HNE) en pulmón de rata causa una lesión pulmonar aguda. La magnitud de esta lesión se puede estimar midiendo la hemorragia del pulmón.

10 Las ratas se anestesian con Hypnorm/Hypnovel/agua y se instilan con HNE o solución salina suministrada por microproyección en los pulmones. Los compuestos de ensayo se administran por inyección intravenosa, por sonda oral o por suspensión a tiempos prefijados antes de la administración de HNE. Sesenta minutos después de la administración de elastasa, los animales se sacrifican por sobredosis de anestésico (pentobarbitona sódica) y los pulmones se lavan con 2 ml de solución salina heparinizada tamponada con fosfato (PBS). Se registra el volumen del lavado broncoalveolar (BAL) y las muestras se mantienen en hielo. Cada muestra de BAL se centrifuga a 900 rpm durante 10 min a 4-10°C. Se descarta el material sobrenadante y la pella de células se vuelve a poner en suspensión en PBS y la muestra se somete nuevamente a rotación. Se descarta nuevamente el material sobrenadante y la pella de células se pone en suspensión en 1 ml de bromuro de cetiltrimetilamonio (CFAB)/PBS al 0,1% para lisar las células. Se congelan las muestras hasta se analiza el contenido de sangre. Antes del ensayo de la hemorragia, se descongelan las muestras y se mezclan. Se ponen 100 µl de cada muestra en un pocillo separado de una placa de fondo plano de 96 pocillos. Todas las muestras se ensayan por duplicado. Se incluyen como blanco 100 µl de CTAB/PBS al 0,1%. Se mide la absorbancia del contenido del pocillo a 415 nm usando un espectrofotómetro. Se construye una curva patrón midiendo la OD a 415 nm de diferentes concentraciones de sangre en CTAB/PBS al 0,1%. Los valores del contenido de sangre se calculan por comparación con la curva patrón (incluida en cada placa) y se normalizan para el volumen recuperado de fluido de BAL.

Los compuestos de esta invención se evalúan intravenosamente, oralmente o por inhalación en cuanto a su actividad inhibidora en este modelo de hemorragia inducida por HNE en la rata.

30 Ejemplo B

Modelo in vivo de infarto agudo de miocardio en la rata

35 Se ensayan inhibidores de elastasa en un modelo de infarto de miocardio por hebra de rata. Ratas macho Weistar (de un peso >300 g) reciben 10 mg/kg de aspirina 30 min antes de cirugía. Se anestesian con isoflurano y se ventilan (120.-130 impulsos/min, volumen del impulso 200-250 µl; MiniVent tipo 845, Hugo Sachs Elektronik, Alemania) durante la cirugía entera. Después de una teracotomía a la izquierda en el cuarto espacio intercostal se abre el pericardio y se exterioriza brevemente el corazón. Se arroja una hebra en torno a la arteria coronaria izquierda (LAD) sin ocluir la arteria. Se hace pasar la hebra por debajo de la piel al cuello del animal. Se cierra el tórax y se deja que el animal se recupere durante 4 días. El quinto día, se anestesian las ratas con éter durante 3 min, y se aprieta la hebra y se ocluye la LAD bajo control por ECG. Los compuestos de ensayo se administran por vía bucal, intraperitoneal o intravenosa (bolus o infusión permanente), antes o después de la oclusión de la LAD. Después de 1 hora de oclusión, se libera la hebra para permitir la reperfusión. Se cortan los corazones y 48 horas después se determinan los tamaños de los infartos por tinción de los corazones reocuidos con azul de Evans, a lo que sigue la tinción con TTC (cloruro de trifeníltetrazolio) de secciones de 2 mm. Las zonas normóxicas (tejido no ocluido) se tiñen en azul, las zonas isquémicas se tiñen en rojo y las necróticas (tejido muerto ocluido) permanecen blancas. Se hace un barrido de cada sección de tejido y se determinan los tamaños de los infartos por planimetría con ordenador.

50 B. Ejemplos

Abreviaturas

55	DCI	ionización química directa (para EM)
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida · HCl
60	EI	ionización por impacto de electrones (para EM)
	ESI	ionización por electroproyección (para EM)
65	HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol · H ₂ O
	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión

ES 2 293 077 T3

LC-EM	cromatografía de líquidos asociada a espectroscopia de masas
p.f	punto de fusión
5 EM	espectroscopia de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
del teor.	del teórico (rendimiento)
10 FI	fase inversa (para HPLC)
R _t	tiempo de retención (para HPLC)
15 THF	tetrahidrofurano

Procedimientos generales

20 Todas las reacciones se efectuaron bajo atmósfera de argón a no ser que se indique lo contrario. Los disolventes se usaron como se recibieron de Aldrich sin purificarlos más. “Gel de sílice” o “sílice” se refiere a gel de sílice 60 (0,040 mm-0,063 mm) de la compañía Merck KgaA. Los compuestos purificados mediante HPLC preparativa se purificaron en una columna RP18 con acetonitrilo y agua como eluyente usando un gradiente de 1:9 a 9:1.

25 *Procedimientos de LC-EM y HPLC*

Procedimiento 1 (LC-EM)

30 Instrumento de EM: Micromass ZQ; instrumento para HPLC: Waters Alliance 2790; Columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico; Eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10% de B \rightarrow 3,5 min 90% de B \rightarrow 5,5 min 90% de B; horno: 50°C; caudal: 0,8 ml/min; detección por UV: 210 nm.

35 Procedimiento 2 (LC-EM)

Instrumento: Micromass Quatro LCZ, HP1100; Columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico; Eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 4,0 min 10% de A \rightarrow 6,0 min 90% de A; horno: 40°C; caudal: 0,5 ml/min; detección por UV: 208-400 nm.

40

Procedimiento 3 (LC-EM)

45 Instrumento: Micromass Platform LCZ, HP1100; Columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico; Eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 4,0 min 10% de A \rightarrow 6,0 min 10% de A; horno: 40°C; caudal: 0,5 ml/min; detección por UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4 (LC-EM)

50 Instrumento: Waters Alliance 2790 LC; Columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico; Eluyente B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 5% de B \rightarrow 5,0 min 10% de B \rightarrow 6,0 min 90% de B; temperatura 50°C; caudal: 1,0 ml/min; detección por UV: 210 nm.

55 Procedimiento 5 (HPLC)

60 Instrumento: HP 1100 con detección por DAD; Columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄/1 H₂O; agua + 0,1% de ácido fórmico; Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 6,5 min 90% de B; temperatura 30°C; caudal: 0,75 ml/min; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (LC-EM)

65 Instrumento de EM: Micromass ZQ; instrumento de HPLC: Waters Alliance 2790; Columna: Uptisphere HDO, 50 mm x 2,0 mm, 3,0 μ m; eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico; Eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 5% de B \rightarrow 2,0 min 40% de B \rightarrow 5,5 min 90% de B; horno: 45°C; caudal: 0,75 ml/min; detección por UV: 210 nm.

ES 2 293 077 T3

Procedimiento 7 (LC-EM)

Instrumento: Micromass Platform LCZ, HP1100; Columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 μ m; eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico; Eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 100% de A \rightarrow 0,2 min 100% de A \rightarrow 2,9 min 30% de A \rightarrow 3,1 min 10% de A \rightarrow 4,5 min 10% de A; horno: 55°C; caudal: 0,8 ml/min; detección por UV: 208-400 nm.

Procedimiento 8 (LC-EM)

Instrumento de EM: Micromass CZ; instrumento de HPLC: Waters Alliance 2790; Columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 50 mm x 2 mm, 3,0 μ m; eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico; Eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 5% de B \rightarrow 2,0 min 40% de B \rightarrow 4,5 min 90% de B; horno: 45°C; caudal: 0,0 min 0,75 ml/min \rightarrow 4,5 min 0,75 ml/min \rightarrow 5,5 min 1,25 ml/min; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (HPLC)

Instrumento: HP 1100; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄/1 H₂O; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B \rightarrow 0,5 min 2% de B \rightarrow 4,5 min 90% de B \rightarrow 9 min 90% de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura: 30°C; detección por UV: 210 nm.

Procedimiento 10 (HPLC)

Instrumento: HP 1100; columna: Kromasil RP-18, 125 mm x 2 mm, 3,5 μ m; eluyente A: PIC B7 ácido metanosulfónico (Waters Part n°. WAT084282); eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B \rightarrow 1 min 2% de B \rightarrow 9 min 90% de B \rightarrow 90% de B; caudal: 2 ml/min; temperatura: 30°C; detección por UV: 210 nm.

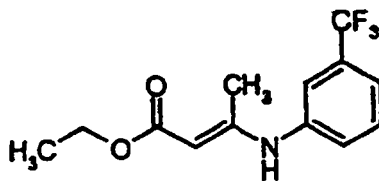
Procedimiento 11 (LC-EM)

Instrumento: Micromass Quatro LCZ, con HPLC Agilent serie 1100; Columna: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 μ m; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A \rightarrow 0,2 min 100% de A \rightarrow 2,9 min 30% de A \rightarrow 3,1 min 10% de A \rightarrow 4,5 min 10% de A; horno: 55°C; caudal: 0,8 ml/min; detección por UV: 208-400 nm.

Materiales de partida

Ejemplo 1A

3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-2-butenato de etilo

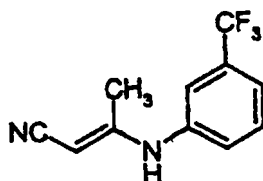


Se disuelven 3-trifluorometilamina (2,50 g, 15,5 mmol) y acetoacetato de etilo (2,32 g, 17,8 mmol) en etanol absoluto en un matraz de 500 ml de fondo redondo equipado con barra de agitación y condensador de reflujo. Se añade sulfato magnésico monohidratado (2,58 g, 18,6 mmol) y ácido acético glacial (14 mg, 0,23 mmol). La suspensión se agita vigorosamente a reflujo durante 16 horas bajo argón. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se concentra en vacío, obteniéndose un aceite. El aceite se cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente, resultando un aceite amarillo pálido que es analíticamente puro.

Rendimiento: 1 g (27% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 2A

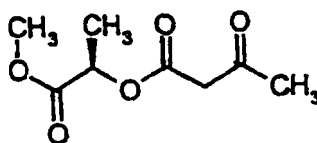
3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-2-butenonitrilo

Se disuelven en agua (8 ml) 3-aminocrotonitrilo (1,0 g, 12,2 mmol), 3-trifluorometilanilina (2,0 g, 12,4 mmol) y ácido acético (1,23 g, 20,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se somete a extracción con tolueno tres veces y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 0,64 g (23% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,2 (s, 3H), 4,6 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 4H), 9,0 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 3A

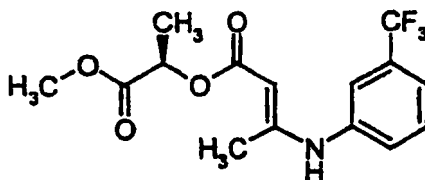
(1R)-3-oxobutanoato de 2-metoxi-1-metil-2-oxoetilo

Se disuelve en tolueno (40 ml) (2R)-2-hidroxiopropanoato de metilo (5,0 g, 48 mmol) y trietilamina (49 mg, 0,48 mmol). A 90°C se añade a gotas dicetona (5,2 g, 62,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en agua-hielo. Se separan las fases y la fase acuosa se somete a extracción con tolueno dos veces. La combinación de las fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 8 g (89% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,4 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,7 (s, 3H, s, 2H), 5,1 (q, 1H) ppm.

Ejemplo 4A

(2E)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-2-butenato de (1R)-2-metoxi-1-metil-2-oxo-etilo

Se disuelven en etanol (20 ml) el Ejemplo 3A (1 g, 5,31 mmol) y 3-trifluorometilanilina (0,98 g, 6,11 mmol) y se añade ácido acético (6 mg, 0,11 mmol) y sulfato magnésico monohidratado (1,28 g, 10,63 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante la noche. Se filtra la mezcla y la solución se evapora a sequedad en vacío; el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 0,8 g (45% del teórico).

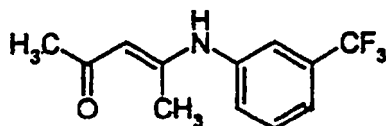
RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,3 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 4,8 (s, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,5 (m, 4H), 8,9 (s, 1H) ppm.

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 5A

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

5



10

15 Se disuelven en tolueno (50 ml) de acetilacetona (15,35 g, 155 mmol), 3-trifluorometilanilina (5,00 g, 31 mmol) y ácido 4-toluenosulfónico (0,53 g, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante la noche con una trampa de Dean-Stark para eliminar agua. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de metilo como eluyente.

20 Rendimiento: 5,46 g (72% del teórico).

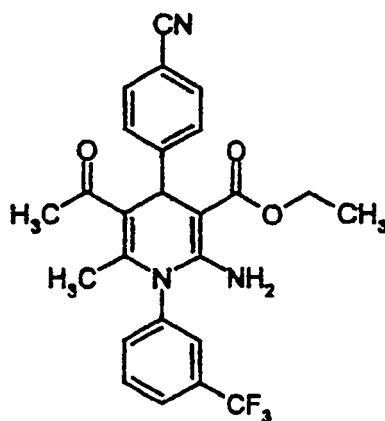
RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 5,3 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 12,5 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 6A

25

5-acetil-2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo

30



35

40

45

50 Se disuelve en etanol (2 ml) el Ejemplo 5A (100 mg, 0,41 mmol) y se añade 4-cianobenzaldehído (54 mg, 0,41 mmol), cianoacetato de etilo (47 mg, 0,41 mmol) y piperidina (70 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 26 mg (14% del teórico).

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,2 (t, 3H), 1,8 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 5,0 (s, 1H), 6,7 (s anc, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,9 (m, 1H) ppm.

60

65

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 7A

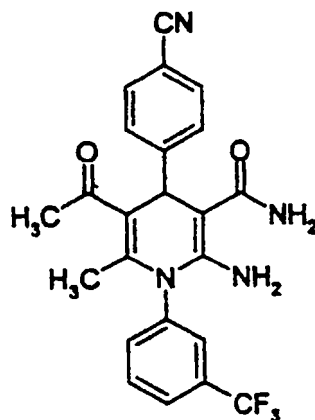
5-acetil-2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridincarboxamida

5

10

15

20



Se disuelve en etanol (5 ml) el Ejemplo 5A (750 mg, 3,08 mmol) y se añade 4-cianobenzaldehído (404 mg, 3,08 mmol), cianoacetamida (260 mg, 3,08 mmol) y piperidina (26 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 160 mg (12% del teórico).

30

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,8 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,9 (s, 1H), 6,7 (s anc, 2H), 6,9 (s anc, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 8,0 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 8A

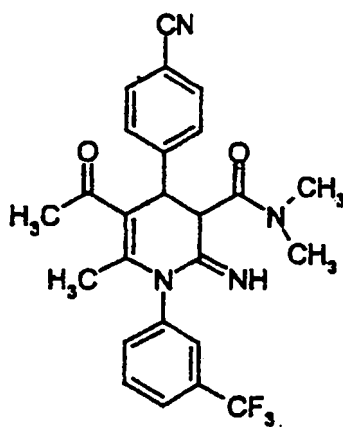
5-acetil-4-(4-cianofenil)-2-imino-N,N,6-trimetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridincarboxamida

40

45

50

55



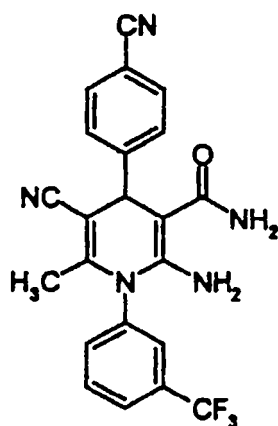
Se disuelve el Ejemplo 5A (750 mg, 3,08 mmol) en etanol (5 ml) y se añade 4-cianobenzaldehído (404 mg, 3,08 mmol), 2-ciano-N,N-dimetilacetamida (260 mg, 3,08 mmol) y piperidina (26 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 88 mg (6% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 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 9A

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



Se disuelven en etanol (2 ml) bajo atmósfera de argón el Ejemplo 2A (100 mg, 0,44 mmol), 4-formilbenzonitrilo (57,97 mg, 0,44 mmol) y 2-cianoacetamida (37,17 mg, 0,44 mmol). Se añade piperidina (3,76 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante la noche. Se precipita el producto de la mezcla de reacción a 4°C. Se filtra el precipitado, se lava dos veces con etanol y se seca. El sólido se purifica por cromatografía en columna con diclorometano/metanol 100:1 como eluyente.

Rendimiento: 63 mg (34% del teórico).

LC-EM (procedimiento 3) $R_f = 4,21$.

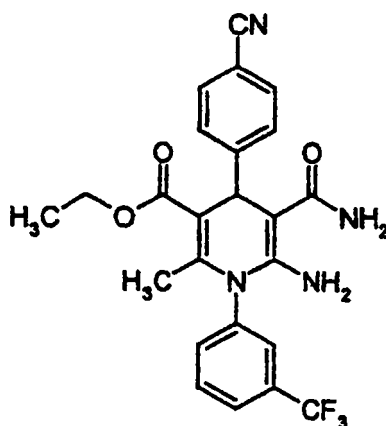
EM (EI): $m/z = 424 [M+H]^+$.

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 3,99$ min.

RMN 1H (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,68$ (s, 3H), 4,76 (s, 1H), 6,42 (s anc, 2H), 7,24 (s anc, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,82-7,95 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 10A

6-amino-5-(aminocarbonil)-4-(4-cianofenil)-2-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo



Se disuelven en etanol (2 ml) el Ejemplo 1A (100 mg, 0,37 mmol), 4-formilbenzonitrilo (48,00 mg, 0,37 mmol) y 2-cianoacetamida (30,77 mg, 0,37 mmol). Se añade piperidina (1,56 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agita a reflujo. Después de 1 hora se añade nuevamente piperidina (9,35 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a reflujo. Terminada la reacción, la mezcla se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano y diclorometano/metanol 100:1 \rightarrow 80:1 como eluyente.

ES 2 293 077 T3

Rendimiento: 40 mg (23% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,18$ min.

5 EM (EI): $m/z = 471$ $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,19$ (t, 3H), 1,87 (s, 3H), 4,06 (q, 2H), 4,90 (s, 1H), 6,45 (s anc, 2H), 7,03 (s anc, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,89 (d, 1H) ppm.

10

Ejemplo 11A

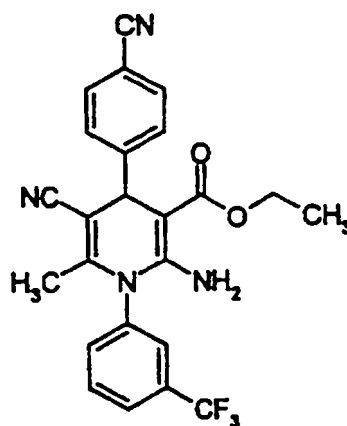
2-amino-5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo

15

20

25

30



35

Se disuelven en etanol (2 ml) bajo atmósfera de argón el Ejemplo 2A (100 mg, 0,44 mmol), 4-formilbenzonitrilo (57,97 mg, 0,44 mmol) y 2-cianoacetato de etilo (50,01 mg, 0,44 mmol). Se añade piperidina (3,76 mg, 0,04 mml) y la mezcla se agita a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra el precipitado y se lava dos veces con etanol. El sólido en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 63 mg (32% del teórico).

40

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,89$ min.

EM (EI): $m/z = 453$ $[M+H]^+$.

45

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,97$ (t, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 4,59 (s, 1H), 7,04 (s anc, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,76-7,86 (m, 4H), 7,91-7,96 (m, 1H), 7,98 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 12A

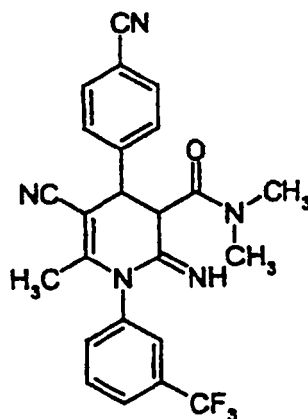
50

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

55

60

65



ES 2 293 077 T3

Se disuelven en etanol (2 ml) el Ejemplo 2A (100 mg, 0,44 mmol), 4-formilbenzonitrilo (57,97 mg, 0,44 mmol) y 2-ciano-N,N-dimetilacetamida (49,57 mg, 0,44 mmol). Se añade piperidina (3,76 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna con ciclohexano/acetato de etilo 20:1, 10:1, 8:1, 6:1, 4:1, 2:1, 1:1, 1:2 y dicloroetano/metanol 100:1, 50:1, 20:1 como eluyente. Las fracciones de producto se purifican nuevamente por HPLC.

Rendimiento: 70 mg (35% del teórico).

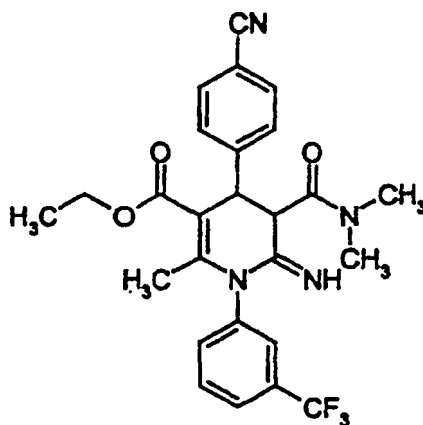
LC-MS (procedimiento 1): $R_f = 2,49$ min.

EM (EI): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,90$ (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,12-4,17 (m, 1H), 4,28-4,33 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,66-7,85 (m, 4H), 7,89 (d, 2H), 8,52 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 13A

4-(4-cianofenil)-5-[(dimetilamino)carbonil]-6-imino-2-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridin-carboxilato de etilo



Se disuelven en etanol (4 ml) el Ejemplo 1A (200 mg, 0,73 mmol), 4-formilbenzonitrilo (95,98 mg, 0,73 mmol) y 2-ciano-N,N-dimetilacetamida (82,07 mg, 0,73 mmol). Se añade piperidina (6,23 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 2:1 y dicloroetano/metanol 100:1, 40:1 como eluyente.

Rendimiento: 29 mg (8% del teórico).

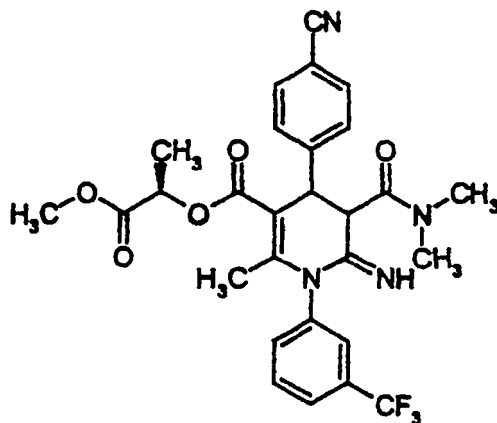
LC-MS (procedimiento 2): $R_f = 3,31$ min.

EM (EI): $m/z = 498$ $[M]^+$.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,04$ (t, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,97 (q, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,67-7,76 (m, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,27 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 14A

5-[(1R)-2-metoxi-1-metil-2-oxoetil] 2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,4-dihidro-3,5-piridindicarboxilato de 3-etilo



Se disuelven en etanol (2 ml) el Ejemplo 4A (100 mg, 0,30 mmol) y 4-formilbenzonitrilo (39,58 mg, 0,30 mmol). A esta mezcla se añade cianoacetato de etilo (34,14 mg, 0,30 mmol) y piperidina (2,57 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente y a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se obtiene un precipitado. Se filtra el sólido y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano y diclorometano/meytanol 100:1, 40:1 como eluyente.

Rendimiento: 55 mg (34% del teórico) como mezcla de diastereómeros.

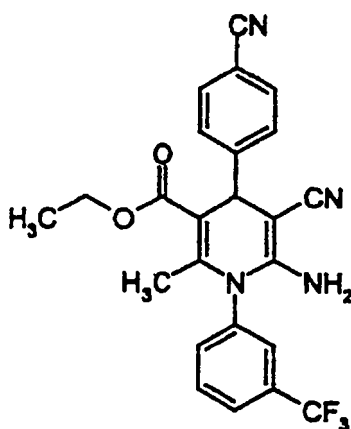
HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,63$ min.

EM (EI): $m/z = 558$ $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,10$ (t, 6H), 1,3 (d, 3H), 1,4 (d, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,92-4,05 (m, 4H), 4,85-4,96 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,83 (s anc, 4H), 7,51 (m, 4H), 7,73 (m, 6H), 7,77-7,93 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 15A

6-amino-5-ciano-4-(4-cianofenil)-2-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo



El compuesto se prepara como se ha descrito para el Ejemplo 14A con 100 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 1A, 48 mg (0,37 mmol) de 4-formilbenzonitrilo, 24,18 mg (0,37 mmol) de malononitrilo y 3,12 mg (3,6 μ l, 0,04 mmol) de piperidina en 2 ml de etanol. El producto se purifica por HPLC.

ES 2 293 077 T3

Rendimiento: 33 mg (20% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,91$ min.

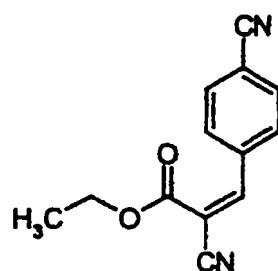
5 LC-EM (procedimiento 4): $R_f = 3,59$ min.

EM (ED): $m/z = 453$ $[M+H]^+$.

10 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,04$ (t, 3H), 1,94 (s, 3H), 3,96 (q, 2H), 4,60 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,72-7,91 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 16A

15 *2-ciano-3-(4-cianofenil)-2-propenoato de etilo*



30 Se disuelven en etanol absoluto (100 ml) 4-cianobenzaldehído (3,00 g, 22,9 mmol) y cianoacetato de etilo (2,59 g, 22,9 mmol). Se añade piperidina (0,097 g, 1,14 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente hasta que por cromatografía en capa delgada no se ve material de partida. Esto dura aproximadamente 2 horas, tiempo durante el cual se forma un precipitado. El precipitado se filtra y recrystaliza o, alternativamente, se concentra en vacío la mezcla de reacción en bruto y se cromatografía sobre sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente, obteniéndose un sólido blanco.

Rendimiento: 5 mg (95% del teórico).

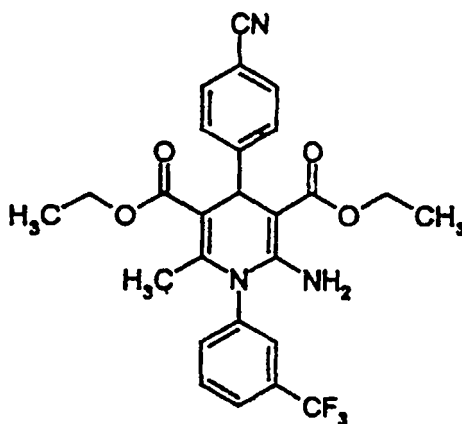
40 p.f.: 173-174°C.

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,47$ min.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8,24$ (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 4,41 (q, 2H), 1,41 (t, 3H) ppm.

45 Ejemplo 17A

2-amino-4-(4-cianofenil)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3-piridin-carboxilato de dietilo



ES 2 293 077 T3

Se disuelven en etanol (125 ml) bajo atmósfera de argón acetato de cianoetilo (2,07 g, 18,3 mmol) y 4-cianobenzaldehído (2,40 g, 18,3 mmol). Se añade piperidina (46,7 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añade una solución en etanol (300 ml) del Ejemplo 1A (5,00 g, 18,3 mmol) y más piperidina (0,156 g, 1,83 mmol) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío y se cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo, obteniéndose un aceite amarillo pálido.

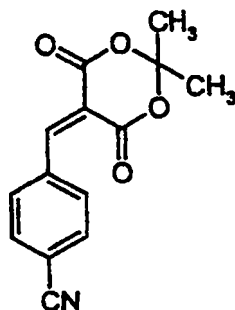
Rendimiento: 4,55 mg (42,8% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,59$ min.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,84-7,47$ (m, 8H), 4,97 (s, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,02 (q, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,11 (t, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 18A

4-[(2,2-dimetil)-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden]metil]benzonitrilo



Se agitan en agua (100 ml) a 75°C 4-cianobenzaldehído (5,30 g, 50,0 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (7,93 g, 55,0 mmol) análogamente al procedimiento descrito por Bigi y otros [Tetrahedron Lett., 2001, 42, 5203-5205]. Se separa por filtración el precipitado y se recrystaliza en etanol.

Rendimiento: 3,04 mg (24% del teórico).

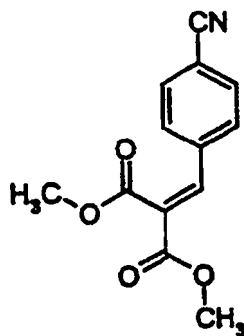
p.f. 180°C (con descomposición).

EM (DCI, NH_3): $m/z = 275$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,45$ (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 1,78 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 19A

2-(4-cianobenciliden)malonato de dimetilo



ES 2 293 077 T3

Se disuelven en metanol (150 ml) malonato de dimetilo (5,04 g, 38,13 mmol), 4-cianobenzaldehído (5,00 g, 38,13 mmol) y piperidina (0,097 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agita durante dos días (48 h) a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente en vacío, obteniéndose un aceite viscoso que se recrystaliza en metanol.

5 Rendimiento: 5,3 g (57% del teórico).

p.f. 98-99°C.

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 3,94$ min.

10

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,0-7,6$ (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 20A

15

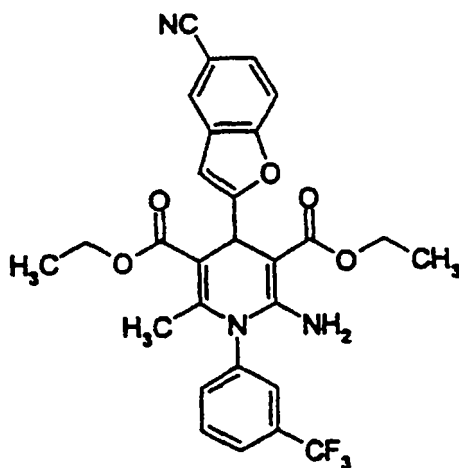
2-amino-4-(5-ciano-1-benzofuran-2-il)-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-3,5-piridindicarboxilato de dietilo

20

25

30

35



40

Se disuelven en etanol (8 ml) 2-formil-1-benzofuran-5-carbonitrilo (157 mg, 0,915 mmol) y cianoacetato de etilo (103 mg, 0,915 mmol). Se añade piperidina (2,3 mg, 0,027 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añade una solución del Ejemplo 1A (253 mg, 0,915 mmol) y piperidina (7,8 mg, 0,091 mmol) en etanol (2 ml) y la mezcla de reacción se agita a reflujo (95°C) durante la noche (18 h). Se concentra en vacío la mezcla de reacción en bruto, se disuelve en DMSO (7 ml) y se purifica por HPLC preparativa.

45

Rendimiento: 249 mg (50% del teórico).

LC-EM (procedimiento 2): $R_f = 5,34$ min.

50

EM (EI): $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

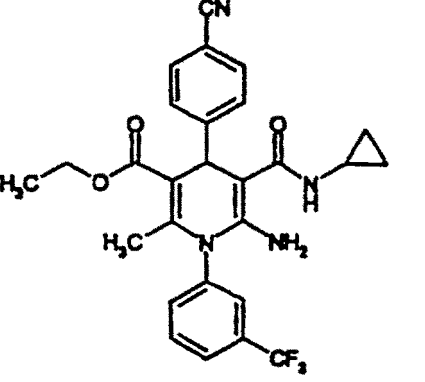
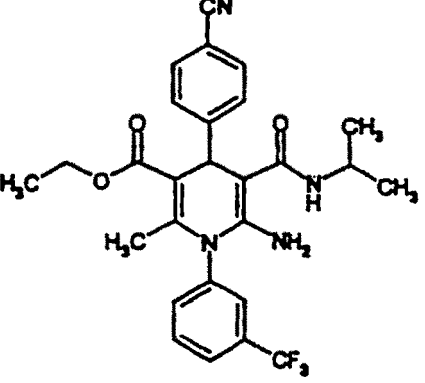
RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,11$ (s, 5H), 7,99-7,64 (m,), 6,87 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,25-3,92 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,31-1,09 (m, 6H) ppm.

55

60

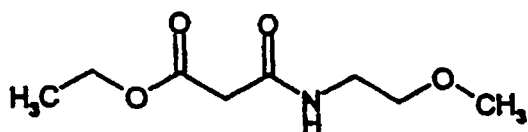
65

Los compuestos siguientes se preparan análogamente a lo descrito para el Ejemplo 7A.

Ej. n°.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
21A	Ejemplo 1A		LC-EM (proced 4) $R_t = 2,17 + 2,98 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 511$ $[M+H]^+$
22A	Ejemplo 1A		LC-EM (proced 4) $R_t = 2,26 + 2,92 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 513$ $[M+H]^+$

Ejemplo 23A

3-[(2-metoxietil)amino]3-oxopropanoato de etilo



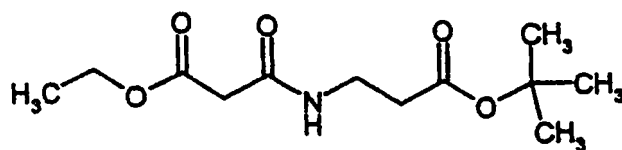
Se disuelven 2,0 g (13,3 mmol) de 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano y se añaden 2,99 g (39,85 mmol) de 2-metoxietilamina a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente en vacío y el producto se aísla por cromatografía en columna (sílice, eluyente: diclorometano/metanol 50:1).

Rendimiento: 2,0 g (80% del teórico).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,2$ (t, 3H), 3,2 (m, 2H, s, 3H, s, 2H), 3,3 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 8,2 (t anc, 1H) ppm.

Ejemplo 24A

3-[(3-t-butoxi-3-oxopropil)amino]-3-oxopropanoato de etilo



Se disuelven 10 g (55,05 mmol) de hidrocloreto de β -alaninato de t-butilo en 50 ml de tetrahidrofurano y se añaden a 0°C 11,14 g (110,1 mmol) de trietilamina y 5,53 g (36,7 mmol) de 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente en vacío y el producto se aísla por cromatografía en columna (sílice, eluyente: diclorometano/metanol 100:1 \rightarrow 50:1).

Rendimiento: 7,25 g (76% del teórico).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,2 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,3 (t, 2H), 3,2 (s, 2H), 3,3 (q, 2H), 4,1 (q, 2H), 8,2 (t, 1H) ppm.

Los siguientes compuestos se preparan análogamente a lo descrito para el Ejemplo 24A.

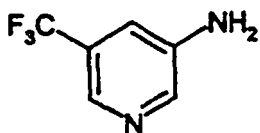
Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
25A	Hidrocloreto de L-alaninato de t-butilo		LC-EM (proced 2): R_t = 4,04 min. MS (EI): m/z = 282 [M+Na] $^+$
26A	Hidrocloreto de D,L-alaninato de etilo		LC-EM (proced 4): R_t = 2,50 min. MS (EI): m/z = 254 [M+Na] $^+$
27A	(1S)-1-feniletilamina		LC-EM (proced 4): R_t = 2,98 min. MS (EI): m/z = 236 [M+H] $^+$
28A	(1R)-1-feniletilamina		LC-EM (proced 7): R_t = 3,82 min. MS (EI): m/z = 258 [M+Na] $^+$
29A	Metilamina		LC-EM (proced 6): R_t = 2,25 min. MS (EI): m/z = 146 [M+H] $^+$

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 30A

5-(trifluorometil)-3-piridinamina

5



10

Preparada de acuerdo con el procedimiento de Barlin y otros, Aust. J. Chem. 1990, 43, 1175:

15

Se pone en suspensión en agua (67,5 ml) 3-cloro-5-(trifluorometil)piridina (3,0 g, 16,52 mmol) y se trata con cloruro cuproso (8,18 g, 82,62 mmol). Se añade solución acuosa de amoníaco (al 25%, 67,5 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 48 horas a 170°C en autoclave. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se somete tres veces a extracción con diclorometano. La combinación de fases orgánicas se lava con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra en vacío, obteniéndose producto analíticamente puro.

20

Rendimiento: 2,09 g (78% del teórico).

HPLC (procedimiento 8): R_f = 1,73 min.

25

EM (DCI): m/z = 180 [M+NH₄]⁺.

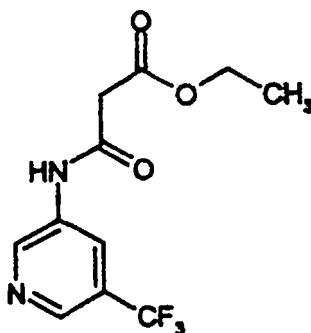
RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,85 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,17 (s, 1H) ppm.

30

Ejemplo 31A

3-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-3-piridinil]amino]propanoato de etilo

35



40

45

50

A una solución en agitación del Ejemplo 30A (100 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (75 mg, 0,74 mmol) a 0°C en diclorometano (5 ml) se añade a gotas a lo largo de 15 min cloruro de etilmalonilo (108 mg, 0,65 mmol). Se deja que la solución se caliente a temperatura ambiente y se agita durante la noche (18 h). Se concentra la solución en vacío y el residuo se purifica por RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, gradiente de 1:9 a 9:1).

55

Rendimiento: 144,4 mg (85% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): R_f = 3,80 min, λ_{max} 196 nm, 244 nm.

60

EM (ESIpos): m/z = 277 [M+H]⁺.

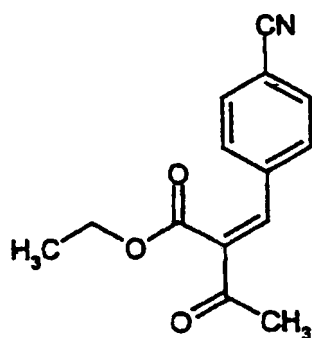
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 9,74 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 4,30 (q, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,35 (t, 3H) ppm.

65

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 32A

(2Z)-2-acetil-3-(4-cianofenil)-2-propanoato de etilo



Una solución de 4-cianobenzaldehído (2 g, 15,3 mmol), acetoacetato de etilo (1,98 g, 15,3 mmol), piperidina (65 mg, 0,76 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (131 mg, 0,76 mmol) en tolueno (100 ml) se agita bajo argón a reflujo durante 72 horas en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción en bruto se concentra en vacío, obteniéndose un aceite que se cromatografía sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 20:1 como eluyente.

Rendimiento: 1,12 g (30% del teórico).

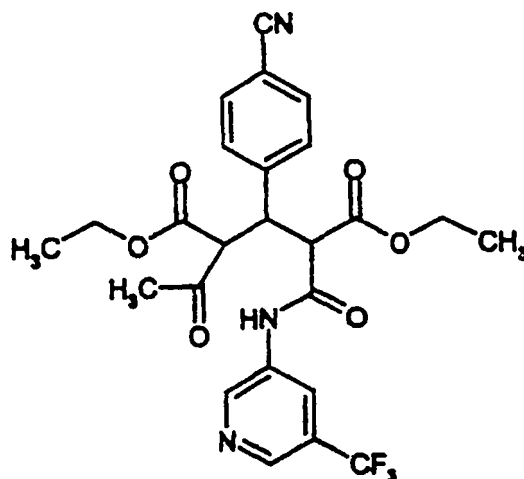
HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,28$ min, λ_{max} 288 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 261$ $[M+NH_4]^+$.

RMN 1H (90 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,69$ (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,32 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,26 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 33A

2-acetil-3-(4-cianofenil)-4-({[5-(trifluorometil)-3-piridinil]amino}carbonil)pentano-dioato de dietilo



A una solución en agitación del Ejemplo 31A (100 mg, 0,36 mmol) y el Ejemplo 32A (80 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añade fluoruro de tetrabutilamonio (0,182 ml de una solución 1 M en THF, 0,18 mmol) bajo atmósfera de argón. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentra en vacío y se purifica por RP-HPLC preparativa usando gradiente de acetonitrilo/agua (1:9 a 9:1).

Rendimiento: 132 mg (61% del teórico) como mezcla de diastereómeros.

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,69$ min, λ_{max} 194 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 520$ $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 10,94$ (s, 1H, diastereómero A), 10,78 (d, 1H, diastereómero B), 8,94-8,04 (m, 3H), 7,87-7,35 (m, 4H), 4,54-3,68 (m, 7H), 2,24-1,94 (m, 3H), 1,34-0,76 (m, 6H) ppm.

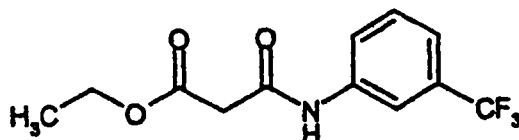
ES 2 293 077 T3

Ejemplo 34A

3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]propanoato de etilo

5

10



15

A una solución en agitación de 3-trifluorometilaminilina (1,90 g, 11,8 mmol), trietilamina (1,43 g, 14,5 mmol) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (1 mg) en diclorometano (20 ml) se añaden a 0°C cloruro de etilmalonilo (1,78 g, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante la noche y luego se deja en reposo durante 2 días. Se añade agua (20 ml) y el producto se somete a extracción con diclorometano (1 l). La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro amónico (500 ml) y solución saturada de cloruro sódico (200 ml), se seca sobre sulfato magnésico monohidratado, se filtra y se concentra. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

20

Rendimiento: 3 g (92% del teórico).

25

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,38$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 276$ [M+H]*.

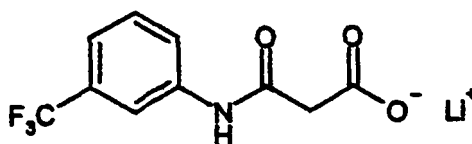
30

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,55$ (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,52-7,32 (m, 2H), 4,37-4,16 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,34 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 35A

3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]propanoato de litio

40



45

A una solución en tetrahidrofurano (350 ml) del Ejemplo 34A (5 g, 18,17 mmol) se añade hidróxido de litio (435 mg, 18,17 mmol) en agua (150 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentra, obteniéndose un sólido blanco. El producto se usa sin posterior purificación.

50

Rendimiento: 4,62 g (99% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 3,88$ min, $\lambda_{\text{max}} 202$ nm.

55

EM (ESIpos): $m/z = 254$ [M+H]⁺.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 2,90 (s, 2H) ppm.

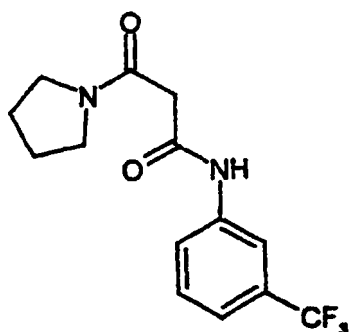
60

65

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 36A

3-oxo-3-(1-pirrolidinil)-N-[3-trifluorometil]fenil]propanamida



20 Una solución del Ejemplo 35A (200 mg, 0,79 mmol), pirrolidina (62 mg, 0,869 mmol), etildiisopropilamina (224 mg, 1,7 mmol), hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (129 mg, 0,95 mmol), 4-N,N-dsimetilaminopiridina (1 mg) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)carbodiimida (197 mg, 1,03 mmol) en dimetilformamida (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante la noche (18 h). La mezcla de reacción en bruto se purifica directamente por RP-HPLC preparativa, obteniéndose un sólido amarillo.

25 Rendimiento: 159 mg (67% del teórico).

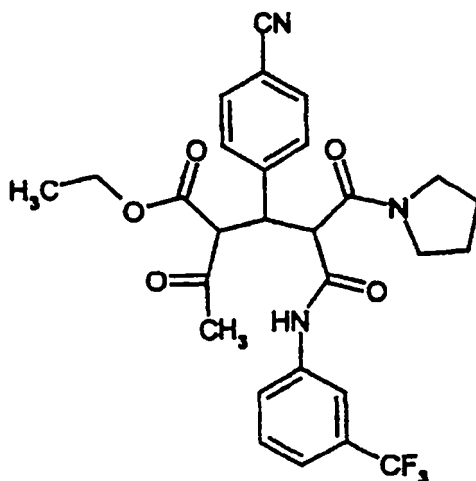
HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,10$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 301$ $[M+H]^+$.

30 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10,81$ (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,53 (q, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,09-1,87 (m, 4H) ppm.

35 Ejemplo 37A

2-acetil-3-(4-cianofenil)-5-oxo-5-(1-pirrolidinil)-4-([3-(trifluorometil]fenil]amino)-carbonil]pentanoato de etilo



60 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33A a partir del Ejemplo 36A (100 mg, 0,33 mmol) y el Ejemplo 32A (81 mg, 0,33 mmol).

Rendimiento: 143 mg (60% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,84$ min, $\lambda_{max} 200$ nm.

65 EM (ESIpos): $m/z = 544$ $[M+H]^+$.

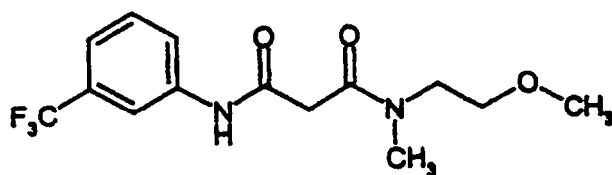
ES 2 293 077 T3

Ejemplo 38A

*N*¹-(2-metoxietil)-*N*¹-metil-*N*³-[3-(trifluorometil)fenil]malonamida

5

10



15 Preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36A a partir de (2-metoxietil)metilamina (77 mg, 0,87 mmol) y el Ejemplo 35A (200 mg, 0,79 mmol).

Rendimiento: 179 mg (79% del teórico).

20 HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,0$ min, λ_{max} 202 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 319$ [M+H]⁺.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 10,70$ (s, 0,5H, NH, rotámero 1), 10,55 (s, 0,5H, NH, rotámero 2), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1), 7,42 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,67-3,44 (m, 6H), 3,37-3,31 (m, 3H), 3,15 (s, 1,5H, rotámero), 3,15 (s, 1,5H, rotámero) ppm.

Ejemplo 39A

30

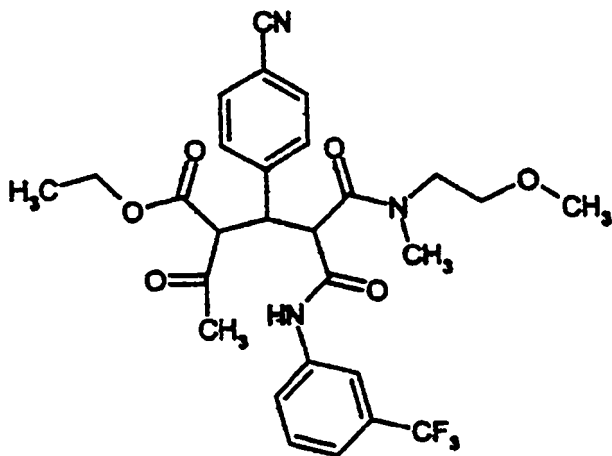
2-acetil-3-(4-cianofenil)-5-[(2-metoxietil)(metil)amino]-5-oxo-4-([3-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil)pentanoato de etilo

35

40

45

50



55 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33A a partir del Ejemplo 38A (100 mg, 0,314 mmol) y el Ejemplo 32A (76 mg, 0,314 mmol).

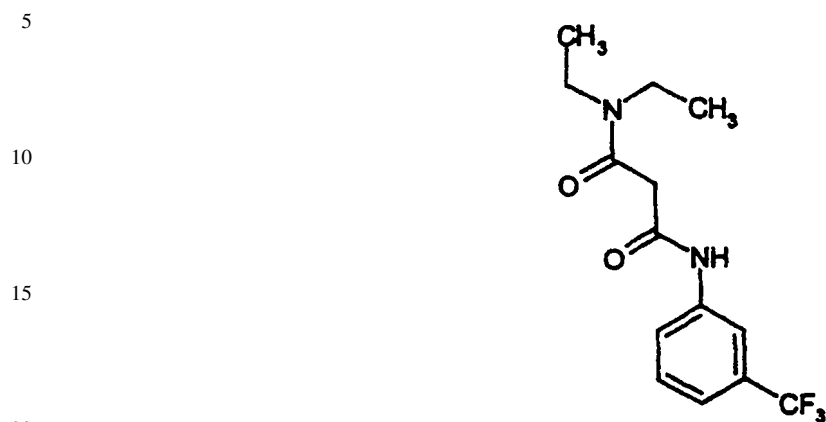
Rendimiento: 122,8 mg (49% del teórico) como mezcla de diastereómeros.

60 HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,81$ min, λ_{max} 198 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 562$ [M+H]⁺.

65

Ejemplo 40A

*N*¹,*N*¹-dietil-*N*³-[3-(trifluorometil)fenil]malonamida

Preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36A a partir de dietilamina (64 mg, 0,87 mmol) y el Ejemplo 35A (200 mg, 0,79 mmol).

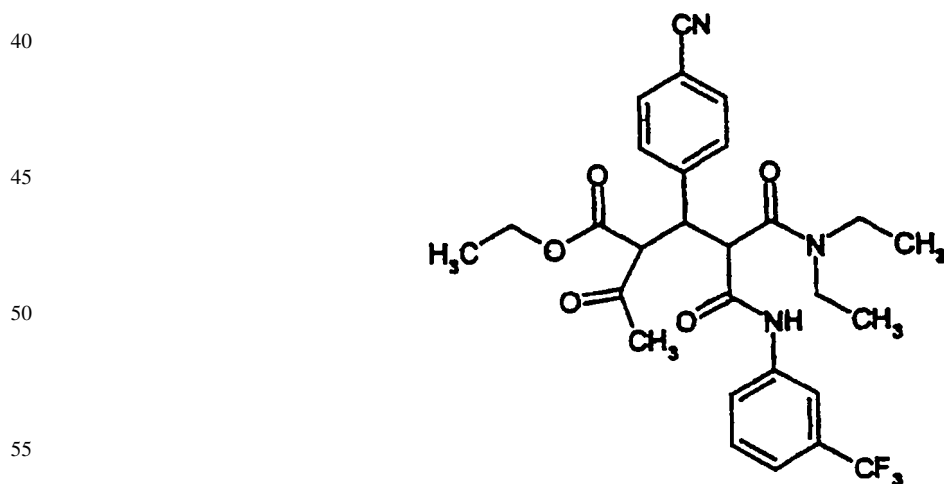
25 Rendimiento: 82 mg (34% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,29$ min, λ_{max} 202 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 303$ [M+H]⁺.

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 10,67$ (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,53-3,34 (m, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,18 (t, 3H) ppm.

35 Ejemplo 41A

2-acetil-3-(4-cianofenil)-5-(diethylamino)-5-oxo-4-([3-(trifluorometil)fenil]amino)-carbonil)pentanoato de etilo

60 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33A a partir del Ejemplo 40A (150 mg, 0,496 mmol) y el Ejemplo 32A (120 mg, 0,496 mmol).

Rendimiento: 163 mg (43% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 5,04$ min, λ_{max} 198 nm.

65 EM (ESIpos): $m/z = 568$ [M+Na]⁺.

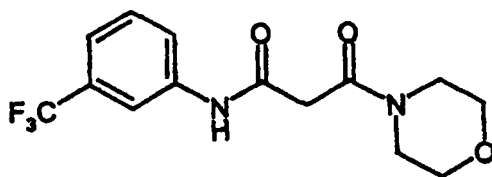
ES 2 293 077 T3

Ejemplo 42A

3-(4-morfolinil)-3-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

5

10



15

Preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36A a partir de morfolina (75 mg, 0,87 mmol) y el Ejemplo 35A (200 mg, 0,79 mmol).

Rendimiento: 82 mg (33% del teórico).

20

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 3,92$ min, λ_{max} 202 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 317$ [M+H]⁺.

25

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 10,29$ (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,50-7,31 (m, 2H), 3,78-3,57 (m, 8H), 3,48 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 43A

30

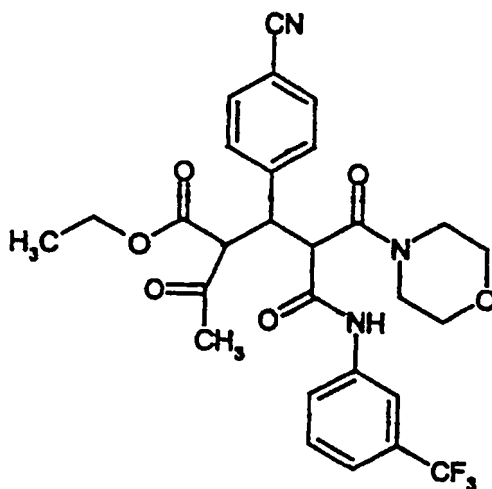
2-acetil-3-(4-cianofenil)-5-(4-morfolinil)-5-oxo-4-([3-(trifluorometil)fenil]amino)-carbonil)pentanoato de etilo

35

40

45

50



55

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33A a partir del Ejemplo 42A (150 mg, 0,474 mmol) y el Ejemplo 32A (115 mg, 0,474 mmol).

Rendimiento: 145 mg (54% del teórico).

60

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,72$ min, λ_{max} 198 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 560$ [M+H]⁺.

65

Ejemplo 44A

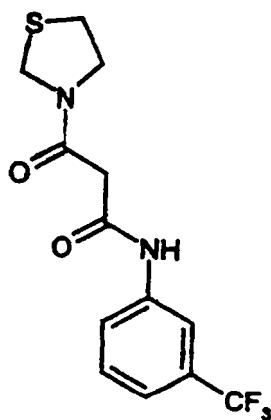
3-oxo-(1,3-tiazolidin-3-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

5

10

15

20



Preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36A a partir de hidrocloreto de tiazolidina (273 mg, 2,173 mmol) y el Ejemplo 35A (500 mg, 1,975 mmol).

25

Rendimiento: 457 mg (73% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,16$ min, λ_{max} 202 nm.

30

EM (ESIpos): $m/z = 319$ [M+H]⁺.

Ejemplo 45A

35

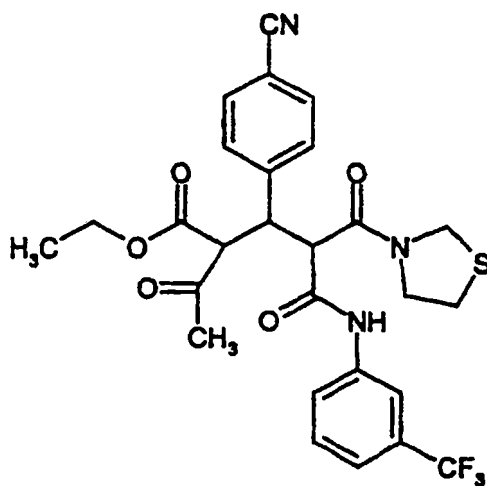
2-acetil-3-(4-cianofenil)-5-oxo-5-(1,3-tiazolidin-3-il)-4-([3-(trifluorometil)fenil]-amino) carbonil)pentanoato de etilo

40

45

50

55



Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33A a partir del Ejemplo 44A (200 mg, 0,628 mmol) y el Ejemplo 32A (153 mg, 0,628 mmol).

60

Rendimiento: 196 mg (55% del teórico).

HPLC (procedimiento 9): $R_f = 4,84$ min, λ_{max} 200 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 560$ [M+H]⁺.

65

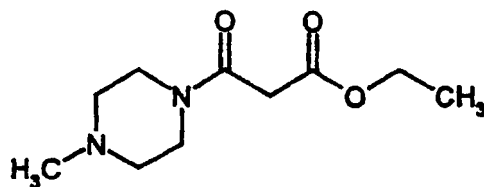
ES 2 293 077 T3

Ejemplo 46A

3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxopropanoato de etilo

5

10



15

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31A a partir de 1-metil-piperazina (2,0 g, 20 mmol).

20

Rendimiento: 3,19 g (75% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 1,24$ min, λ_{max} 198 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 215$ [M+H]⁺.

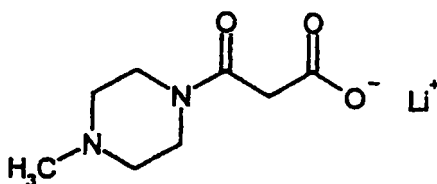
25

Ejemplo 47A

3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxopropanoato de litio

30

35



40

45

Se disuelve el Ejemplo 46A (1,0 g, 4,7 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano y se añade a gotas hidróxido de litio (112 mg, 4,7 mmol) disuelto en 30 ml de agua. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluye con 30 ml de agua y se elimina en vacío la mayor parte de tetrahidrofurano. La mezcla acuosa se lava tres veces con 50 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se evapora a sequedad en vacío y el producto en bruto se agita con 100 ml de diclorometano/30 ml de acetato de etilo a 35°C durante 20 min. Se filtra el precipitado y se seca en vacío.

50

Rendimiento: 0,76 g (84% del teórico).

HPLC (procedimiento 10): $R_f = 1,85$ min, λ_{max} 198 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 193$ [M+H]⁺.

55

60

65

Ejemplo 48A

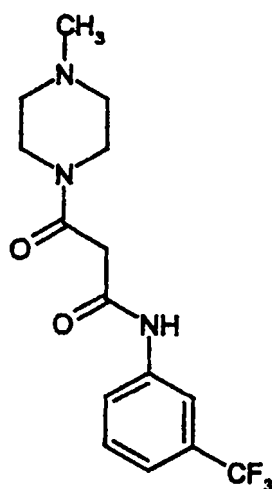
3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxo-N-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

5

10

15

20



25 Se agita a temperatura ambiente durante la noche (18 h) una solución del Ejemplo 47A (700 mg, 3,64 mmol), 3-tri-
 fluorometilaniolina (646 mg, 4,01 mmol), etildiisopropilamina (1036 mg, 8,01 mmol), 1-hidroxi-1-H-benzoytriazol hi-
 dratado (591 mg, 4,37 mmol) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)- carbodiimida (908 mg, 4,74 mmol)
 en dimetilformamida (30 ml). Se elimina el disolvente en vacío y el residuo se disuelve en 300 ml de agua/acetato
 30 de etilo. Se separan las fases y la fase acuosa se somete tres veces a extracción con acetato de etilo. Se combinan
 las fases orgánicas, la combinación se lava con agua y salmuera y el disolvente se elimina en vacío. El producto en
 bruto se somete a cromatografía rápida sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente. El producto
 resultante se purifica más por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua 1:9 a 9:1), obteniéndose un sólido
 amarillo pálido.

35 Rendimiento: 305 mg (25% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 3,73$ min, λ_{max} 202 nm.

EM (ESIpos): $m/z = 330$ [M+H]⁺.

40

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,2$ (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 3,47 (t, 4H), 3,54 (s, 2H), 7,40 (d, 1H),
 7,55 (t, 1H), 7,74 (d,1H), 8,08 (s, 1H), 10,41 (s, 1H) ppm.

45 Ejemplo 49A

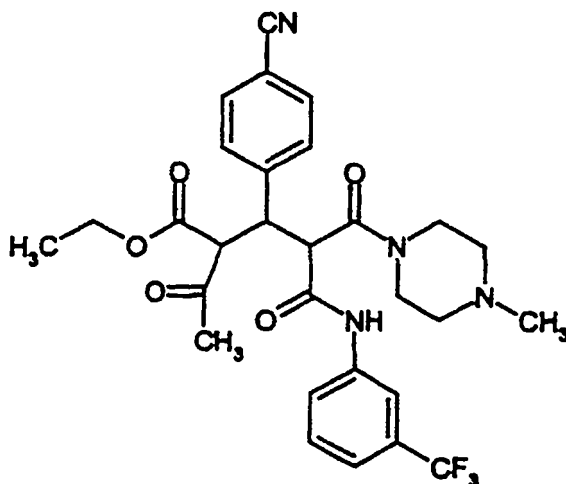
2-acetil-3-(4-cianofenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxo-4-([3-(trifluorometil)fenil]-amino)carbonil)pentanoato de etilo

50

55

60

65



ES 2 293 077 T3

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33A a partir del Ejemplo 48A (135 mg, 0,410 mmol) y el Ejemplo 32A (100 mg, 0,410 mmol).

Rendimiento: 190 mg (81% del teórico).

HPLC (procedimiento 7): $R_f = 2,91 \text{ min} + 2,94 \text{ min}$.

EM (ESIpos): $m/z = 573 [M+H]^+$.

Ejemplo 50A

5-metil-2-piridincarbonitrilo



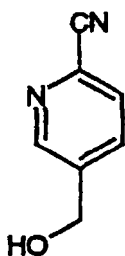
Se mantienen a reflujo durante 2 horas en 500 ml de dimetilformamida 36 g (209 mmol) de 2-bromo-5-metilpiridina y 37,5 g (418 mmol) de cianuro de cobre. Después de enfriar a 50°C, se añade con agitación solución acuosa al 10% de amoníaco (500 ml). El producto se somete a extracción con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina en vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 9:1).

Rendimiento: 18 g (73% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 2,4 (s, 3H), 7,6 (m, 2H), 8,6 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 51A

5-(hidroximetil)-2-piridincarbonitrilo



Se disuelve el Ejemplo 50A (13 g, 110 mmol) en 400 ml de tetraclorometano y se añaden 29,4 g (165 mmol) de N-bromosuccinimida y 0,4 g (1,6 mmol) de peróxido de dibenzoilo. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 3 horas, se enfría a temperatura ambiente y se filtra. La solución se lava con solución acuosa de tiosulfato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en 200 ml de dioxano y 200 ml de agua, se añade carbonato cálcico (44 g, 440 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se filtra y se añade diclorometano. Después de separar las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina en vacío. El producto se purifica por cromatografía (sílice, ciclohexano/acetato de etilo 2:1 como eluyente).

Rendimiento: 5,2 g (35% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ : 4,7 (d, 2H), 5,6 (t, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (s, 1H) ppm.

ES 2 293 077 T3

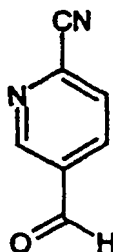
Ejemplo 52A

5-formil-2-piridincarbonitrilo

5

10

15



20

Se disuelven 1,04 g (8,2 mmol) de cloruro de oxalilo en 8 ml de diclorometano. Se añaden a gotas a -78°C 1,28 g (16,4 mmol) de dimetilsulfóxido. La solución se agita a -78°C durante 20 min, luego se añade 1 g (7,64 mmol) del Ejemplo 51A disuelto en 7 ml de diclorometano y se continúa la agitación a -78°C durante otras 2 horas. Se añaden luego a gotas 3,4 g (33,6 mmol) de trietilamina y, después de calentar a temperatura ambiente, se purifica la mezcla por cromatografía en columna (sílice, ciclohexano/acetato de etilo 2:1 como eluyente).

25

Rendimiento: 0,76 g (77% del teórico).

p.f.: $80-82^{\circ}\text{C}$.

HPLC (procedimiento 4): $R_f = 2,13$ min.

30

EM (ESIpos): $m/z = 133$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 10,18$ (s, 1H), 9,21 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,27 (m, 1H) ppm.

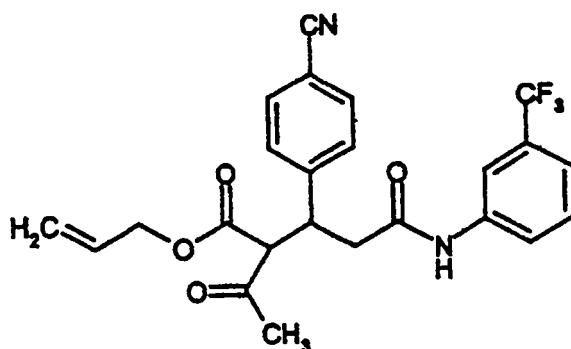
35 Ejemplo 53A

2-acetil-3-(4-cianofenil)-5-oxo-5-([3-(trifluorometil)fenil]amino)pentanoato de alilo

40

45

50



55

A una solución de 4-formilbenzonitrilo (10,00 g, 76,3 mmol), 3-oxo-butanoato de alilo (10,84 g, 76,32 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (10,99 g, 76,3 mmol) y 3-(trifluorometil)anilina (12,29 g, 76,3 mmol) en 150 ml de THF se añaden 4,00 g de fluoruro potásico sobre alúmina (40% en peso). La mezcla de reacción se agita a la temperatura de reflujo durante la noche. Se elimina el disolvente en vacío, el residuo se disuelve en cloruro de metileno y luego se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente un gradiente de cloruro de metileno/acetato de etilo.

60

Rendimiento: 12,60 g (36% del teórico).

LC-EM (procedimiento 8): $R_f = 4,02$ min.

65

EM (ES): $m/z = 459$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 54A

4-(4-clorofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridin-carboxilato de etilo

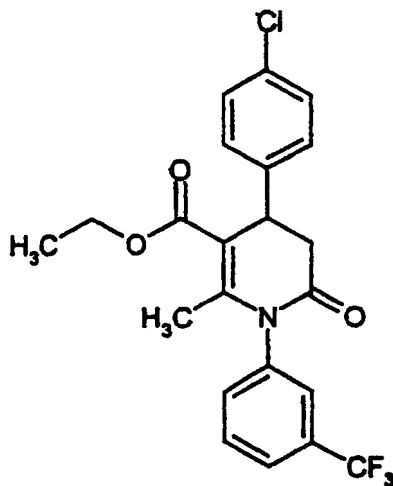
5

10

15

20

25



30

Se disuelve el Ejemplo 1A (136 mg, 0,5 mmol) en 1 ml de tolueno, se añade piridina (47 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo. A esta temperatura se añade a gotas cloruro de (2E)-3-(4-clorofenil)-2-propenoílo (100 mg, 0,5 mmol) disuelto en 1 ml de tolueno. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y luego se almacena a +4°C durante 60 horas. Se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose un sólido amorfo incoloro.

35

Rendimiento: 67 mg (31% del teórico).

LC-EM (procedimiento 7): $R_f = 4,11$ min.

40

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,22$ (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,93 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,32-4,39 (m, 1H), 7,17-7,69 (m, 8H) ppm.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

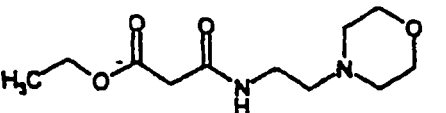
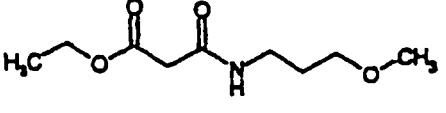
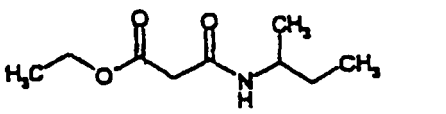
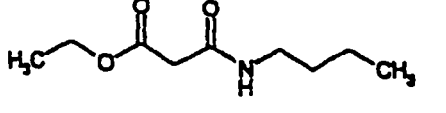
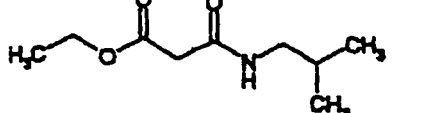
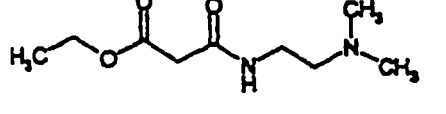
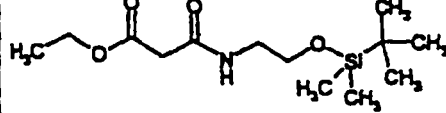
50

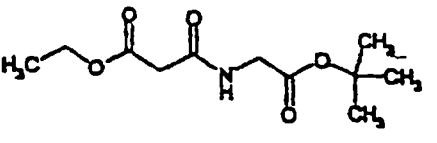
55

60

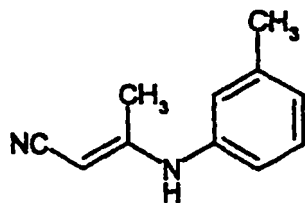
65

Los compuestos siguientes se preparan análogamente a lo descrito para el Ejemplo 24A:

Ej. nº	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
55A	2-morfolin-4-il-etil-amina		HPLC (proced 5) : $R_t = 2,0$ min. MS (DCI): $m/z = 245 [M+H]^+$
56A	3-metoxi-propil-amina		HPLC (proced 5) : $R_t = 2,89$ min. MS (DCI): $m/z = 204 [M+H]^+$
57A	s-butilamina		LC-EM (proced 8) : $R_t = 2,35$ min. MS (EI): $m/z = 188 [M+H]^+$
58A	butilamina		LC-EM (proced 8) : $R_t = 2,42$ min. MS (EI): $m/z = 188 [M+H]^+$
59A	isobutil-amina		LC-EM (proced 8) : $R_t = 2,45$ min. MS (EI): $m/z = 188 [M+H]^+$
60A	N ¹ ,N ¹ -dimetil-etano-1,2-diamina		LC-EM (proced 2) : $R_t = 0,57$ min. MS (EI): $m/z = 203 [M+H]^+$
61A	2-(t-butil-dimetil-silaniloxi)etilamina		LC-EM (proced 8) : $R_t = 3,63$ min. MS (EI): $m/z = 290 [M+H]^+$

Ej. n°.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
62A	éster de t-butilo del ácido aminoacético		LC-EM (proced 7) : $R_t = 2,93 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 268 [M+Na]^+$

Ejemplo 63A

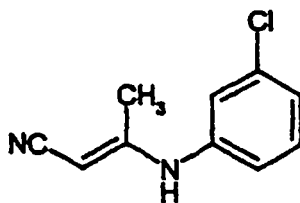
3-[[3-metilfenil]amino]-2-butenonitrilo

Se disuelven en agua (20 ml) 3-aminonitrilo (5,0 g, 60,9 mmol), 3-metilanilina (7,18 g, 66,99 mmol) y ácido acético (6,22 g, 103,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 60 minutos y se aísla el precipitado.

Rendimiento: 5,03 g (48% del teórico).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,1$ (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 6,9 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 8,7 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 64A

3-[[3-clorofenil]amino]-2-butenonitrilo

Se disuelven en agua (20 ml) 3-aminonitrilo (5,0 g, 60,9 mmol), 3-cloroanilina (8,55 g, 66,99 mmol) y ácido acético (6,22 g, 103,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 60 minutos y se aísla el precipitado.

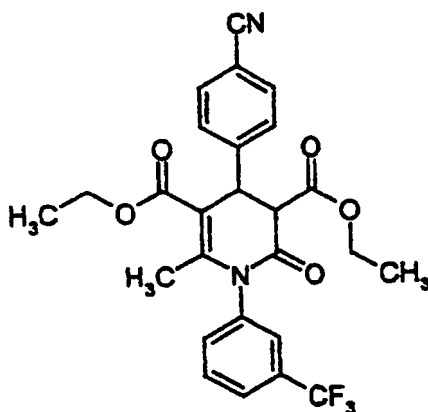
Rendimiento: 3,92 g (33% del teórico).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,1$ (s, 3H), 4,6 (s, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 8,9 (s, 1H) ppm.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

5 *4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3,5-piridindicarboxilato de dietilo*



Se disuelven en etanol (200 ml) el compuesto del Ejemplo 1A (de 65% de pureza, 1,8 g, 4,3 mmol), 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-undec-7-eno (0,065 g, 0,43 mmol) y el compuesto del Ejemplo 19A (1,05 g, 4,3 mmol) y se agita a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se elimina el etanol en vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 0,4 g (14% del teórico).

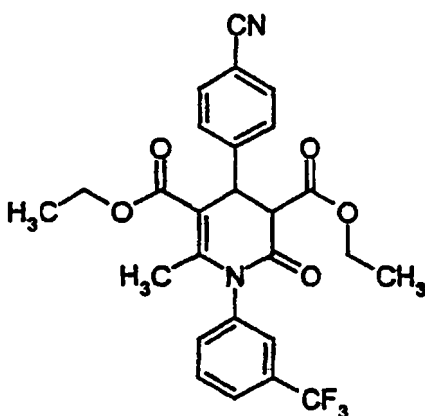
HPLC (procedimiento 5): $R_f = 5,12$ min.

EM (ESI^{neg}): $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,9-7,5$ (m, 8H), 4,75 (d, 1H), 4,01 d, 1H), 4,30-3,95 (m, 4H), 2,09 (d, 3H), 1,27-1,05 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 2

(+)-*4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3,5-piridindicarboxilato de dietilo*



El compuesto del Ejemplo 1 se separó en los enantiómeros por HPLC sobre una columna estacionaria quiral KBD 7644 de gel de sílice (N-metacrilóil-D-valina-3-pentilamida modificada con silano, fijada sobre sílice; véase solicitud EP-A-379 917) con una mezcla eluyente de i-hexano y acetato de etilo (1:4 v/v).

Enantiómero (+)-.

Rendimiento: 0,4 g (14% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 5,12$ min.

$[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ (0,7 M en diclorometano).

EM (ESI^{neg}). $M/z = 499$ $[M+H]^+$.

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 3

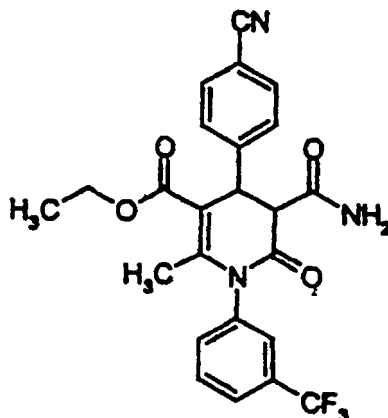
5-*(aminocarbonil-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridindicarboxilato de etilo*

5

10

15

20



25

Se disuelve en ácido acético (20 ml) y agua (1 ml) el Ejemplo 10A (1 g, 2,13 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 0,27 g (27% del teórico).

30

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H), 2,1 (s, 3H), 3,6 (d, 1H), 4,1 (q, 2H), 4,7 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 4

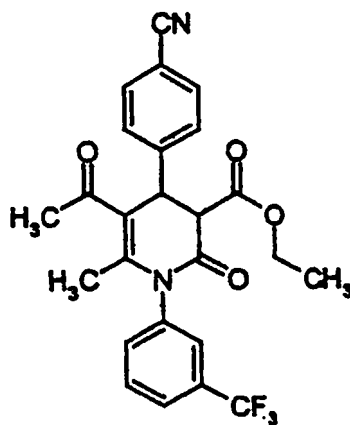
5-acetil-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridindicarboxilato de etilo

40

45

50

55



60

Se disuelve el Ejemplo 6A (100 mg, 0,21 mmol) en ácido acético (2 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 11 mg (11% del teórico).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,2 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (q, 2H), 4,8 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 5H) ppm.

65

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 5

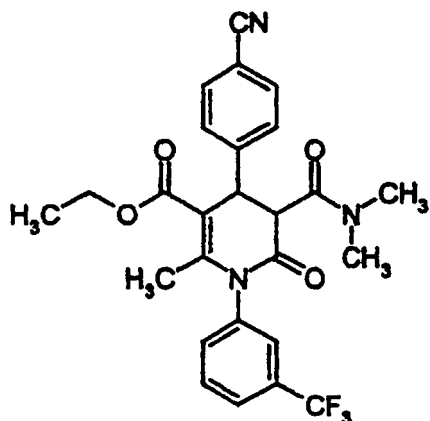
4-(4-cianofenil)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridindicarboxilato de etilo

5

10

15

20



25

Se disuelve el Ejemplo 13A (190 mg, 0,38 mmol) en ácido acético (2 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 36 mg (19% del teórico).

30

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,0 (t, 3H), 2,8 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 4,0 (q, 2H), 4,2 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,7 (m, 1), 7,8 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 6

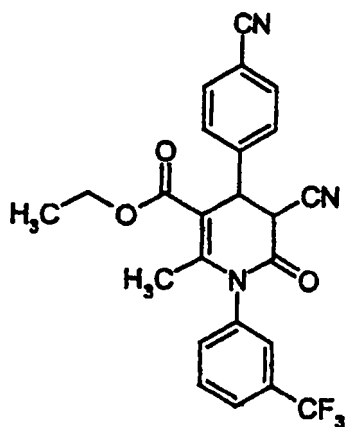
5-ciano-4-(4-cianofenil)-2-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropiridindicarboxilato de etilo

40

45

50

55



60

Se disuelve el Ejemplo 15A (35 mg, 0,08 mmol) en ácido acético (2 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano como eluyente.

Rendimiento: 11 mg (32% del teórico).

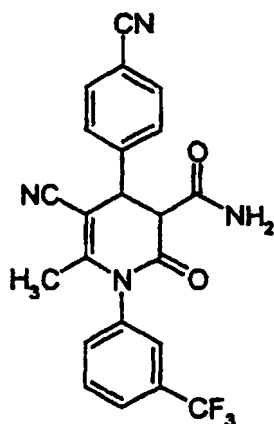
65

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H), 2,1 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 5,2 (m anc, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 4H) ppm.

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 7

5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridindicarboxamida



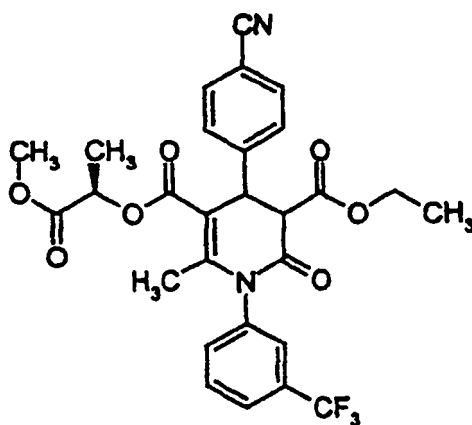
Se disuelve el Ejemplo 9A (49 mg, 0,12 mmol) en ácido acético (2 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía HPLC preparativa.

Rendimiento: 34 mg (69% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,9 (s, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 3H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 8

5-[(1R)-2-metoxi-1-metil-2-oxoetil]4-(4(-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3,5-piridindicarboxilato de 3-etilo



Se disuelve el Ejemplo 14A (50 mg, 0,09 mmol) en ácido acético (2 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa:

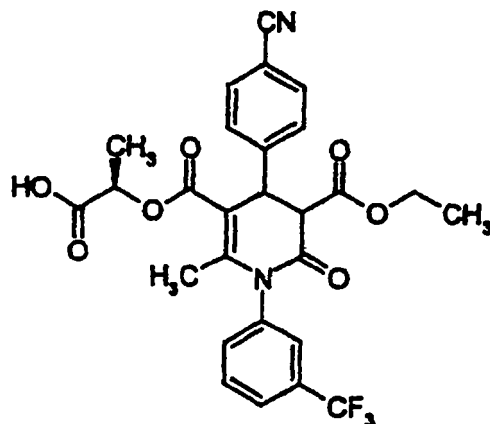
Rendimiento: 9 mg (18% del teórico) como mezcla de diastereoisómeros.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,2 (t, 3H, t, 3H, d, 3H), 1,4 (d, 3H), 2,1 (s, 3H, s, 3H), 3,6 (3, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 4,3 (m, 4H), 4,8 (d, 1H, d, 1H), 5,0 (q, 1H), 5,1 (q, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,6 (m, 4H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 6H) ppm.

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 9

Ácido (2R)-2-[(4-(4-cianofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-metil-6-oxo-1[3-(trifluorometil)-fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]oxi]propanoico



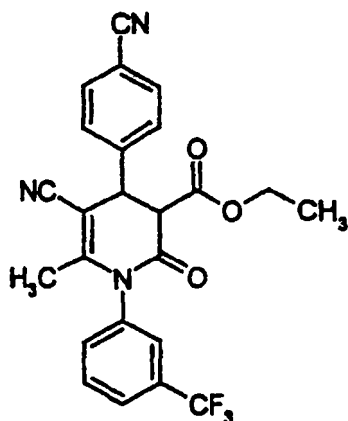
Este compuesto se obtiene como subproducto de la preparación del Ejemplo 8.

Rendimiento: 7 mg (14% del teórico). como mezcla de diastereómeros.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,2 (t, 3H, t, 3H, d, 3H), 1,4 (d, 3H), 2,0 (s, 3H, s, 3H), 4,1 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,3 (m, 4H), 4,8 (d, 1H, d, 1H), 4,9 (q, 1H), 4,9 (q, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,6 (m, 4H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 10

5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridincarboxilato de etilo



Se disuelve el Ejemplo 11A (233 mg, 0,51 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

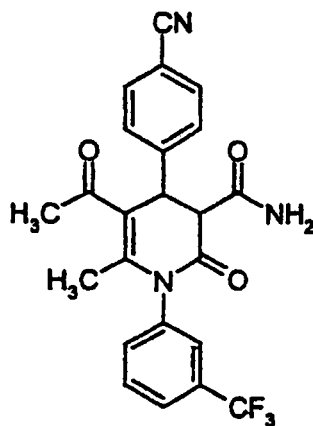
Rendimiento: 105 mg (45% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,3 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 2H) ppm.

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 11

5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridincarboxilato de etilo



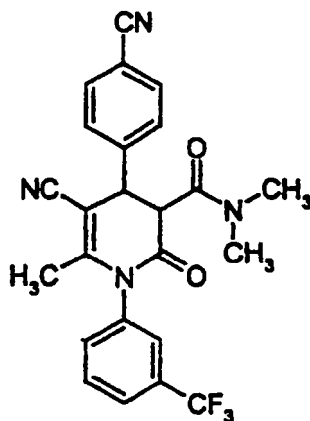
Se disuelve el Ejemplo 7A (138 mg, 0,31 mmol) en ácido acético (3 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía HPLC preparativa.

Rendimiento: 28 mg (20% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,0 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 7,4 (s anc, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 3H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 12

5-ciano-4-(4-cianofenil)-N,N,6-trimetil-2-oxo-1[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro -3- piridincarboxamida



Se disuelve el Ejemplo 12A (107 mg, 0,24 mmol) en ácido acético (5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa.

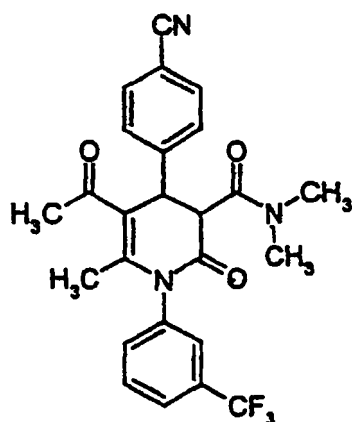
Rendimiento: 69 mg (64% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,9 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 4,6 (d/d, 1H), 4,7 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 3H) ppm.

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 13

5-acetil-4-(4-cianofenil)-N,N,6-trimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridincarboxamida



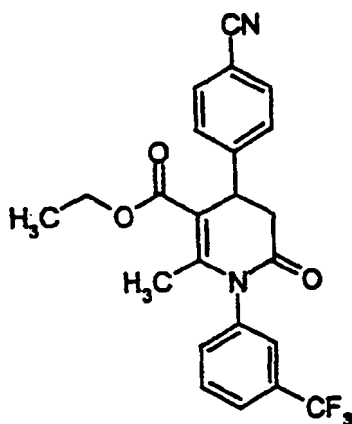
Se disuelve el Ejemplo 8A (70 mg, 0,15 mmol) en ácido acético (4 ml) y agua (0,4 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa.

Rendimiento: 7 mg (10% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,9 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 4,3 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 14

4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridin-carboxilato de etilo



Se disuelven en 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano (3 ml) 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)metil]benzonitrilo (Ejemplo 18A; 200 mg, 0,77 mmol) y (2E)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-2-butenato de etilo (212,4 mg, 0,77 mmol). La solución se agita a la temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (5 ml). Después de someter la mezcla a extracción con tolueno (2 x 5 ml), se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente en vacío. El producto se purifica mediante HPLC preparativa.

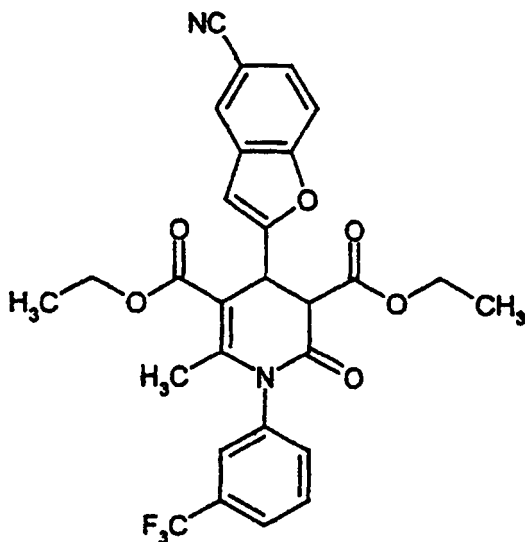
Rendimiento: 28 mg (8% del teórico).

LC-EM (procedimiento 6): R_f = 4,05 min.

EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

4-(4-ciano-1-benzofuran-2-il)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3,5-piridindicarboxilato de dietilo



Se disuelve el Ejemplo 20A (110 mg, 0,204 mmol) en ácido acético (20 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa.

Rendimiento: 10 mg (9% del teórico).

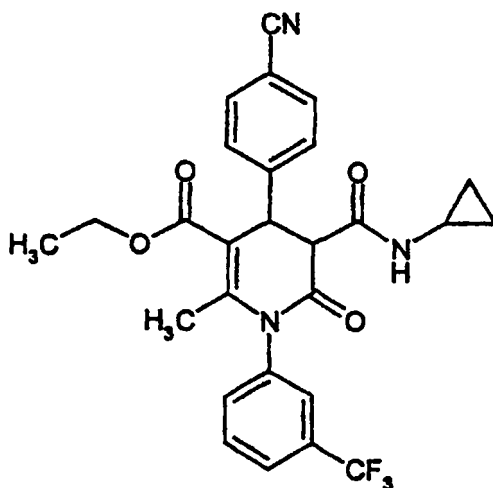
LC-EM (procedimiento 7): $R_f = 4,10$ min.

EM (ESIpos): $m/z = 541$ $[M+H]^+$.

RMN 1H (200 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,24-8,10$ (m, 1H), 7,98-7,65 (m, 5H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,18-7,04 (m, 1H), 4,94 (d anc, 1H), 4,37-3,91 (m, 5H), 2,05 (s, 3H), 1,30-0,97 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 16

4-(4-cianofenil)-5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3,5-piridindicarboxilato de dietilo



ES 2 293 077 T3

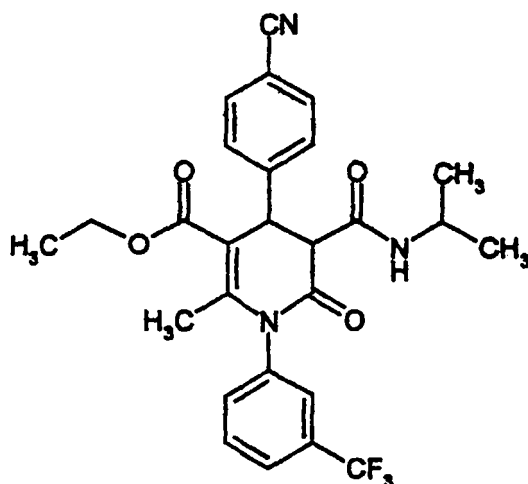
Se disuelve el Ejemplo 21A (87 mg, 0,17 mmol) en ácido acético (2 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa.

5 Rendimiento: 28 mg (33% del teórico).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,3 (m, 1H), 0,5 (m, 1H), 0,7 (m, 1H), 1,1 (t, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,6 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 3H), 8,6 (d, 1H) ppm.

10 Ejemplo 17

4-(4-cianofenil)-5-[(isopropilaino)carbonil]-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3,5-piridin-carboxilato de etilo



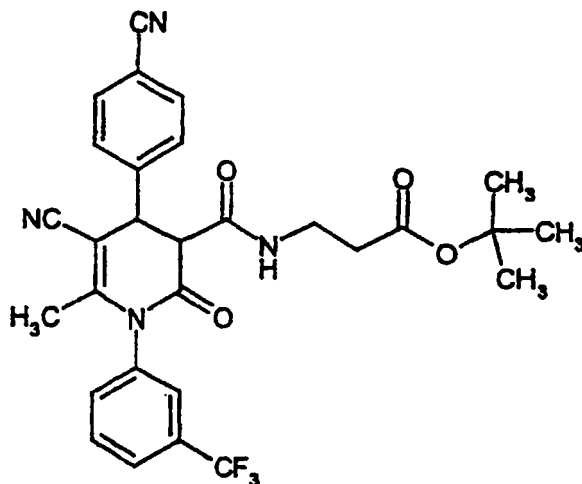
35 Se disuelve el Ejemplo 22A (73 mg, 0,14 mmol) en ácido acético (2 ml). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa.

Rendimiento: 19 mg (26% del teórico).

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,1 (d, 3H, d, 3H), 1,2 (t, 3H), 2,1 (s, 3H), 3,6 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,7 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 3H), 8,3 (d, 1H) ppm.

45 Ejemplo 18

N-({5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridinil)carbonil}-β-alaninato de t-butilo



ES 2 293 077 T3

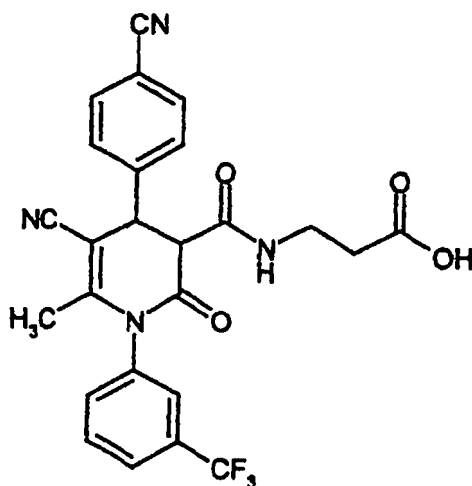
Se disuelve el Ejemplo 2A (6,32 g, 28 mmol) en etanol (250 ml) y se añade 4-cianobenzaldehído (3,67 g, 28 mmol), el Ejemplo 24A (7,25 g, 28 mmol) y piperidina (0,24 g, 2,8 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separa por filtración el producto precipitado.

5 Rendimiento: 5,78 g (37% del teórico).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,6 (s, 9H), 1,9 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 3H) ppm.

10 Ejemplo 19

N-({5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)-β-alanina



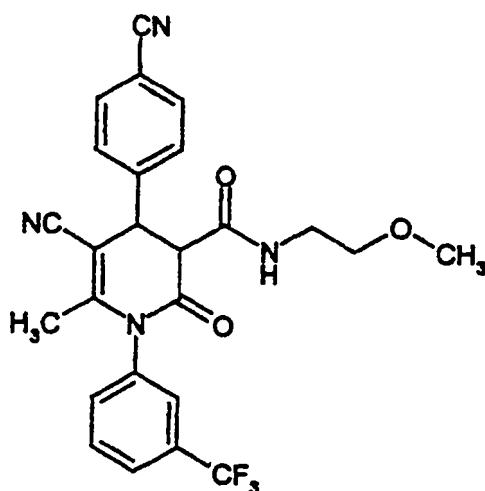
35 Se disuelve el Ejemplo 18 (130 mg, 0,24 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) y se agita a reflujo durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente diclorometano/metanol 100:1, 40:1).

Rendimiento: 106 mg (91% del teórico).

40 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,9 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 3H), 8,3 (t, 3H) ppm.

45 Ejemplo 20

5-ciano-4-(4-cianofenil)-N-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropiridinicarboxamida



ES 2 293 077 T3

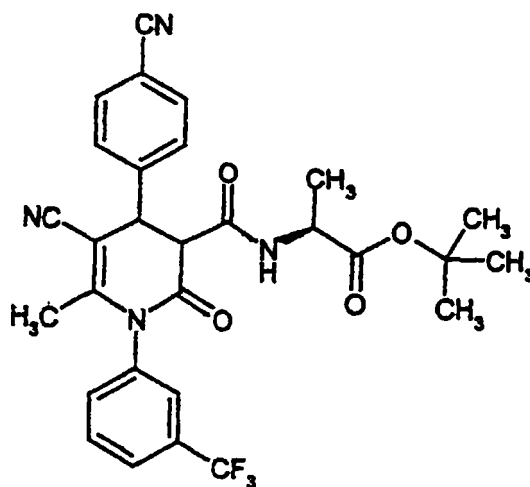
Se disuelve el Ejemplo 2A (2,14 g, 9,5 mmol) en etanol (25 ml) y se añade 4-cianobenzaldehído (1,24 g, 9,5 mmol), el Ejemplo 25A (1,79 g, 9,5 mmol) y piperidina (0,08 g, 0,95 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5:1, 2:1, 1:1).

Rendimiento: 1,60 g (35% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,9 (s, 3H), 3,2 (s, 3H, m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 3H), 8,3 (t, 3H) ppm.

Ejemplos 21 y 22

N-({5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)-*L*-alaninato de *t*-butilo



Se disuelve el Ejemplo 2A (2,40 g, 10,6 mmol) en etanol (22 ml) y se añade 4-cianobenzaldehído (1,39 g, 10,6 mmol), el Ejemplo 25A (2,75 g, 10,6 mmol) y piperidina (0,09 g, 1,06 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente tolueno/acetato de etilo 10:1, 8:1).

Diastereómero 1 (Ejemplo 21)

Rendimiento: 0,61 g (11% del teórico).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,2 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,9 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,4 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,7 (d, 1H) ppm.

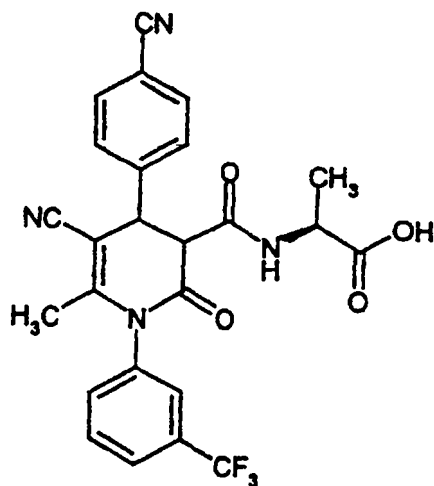
Diastereómero 2 (Ejemplo 22)

Rendimiento: 1,2 g (21% del teórico).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,1 (d, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,9 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 1H, m, 2H), 8,7 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 23

N-({5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)-L-alanina



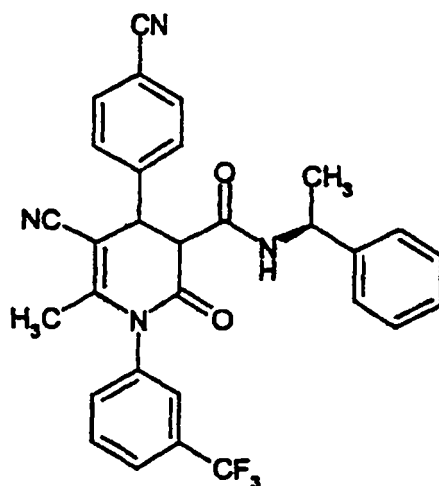
Se disuelve el Ejemplo 22 (1,09 g, 2 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente diclorometano/metanol 80:1, 20:1).

Rendimiento: 0,92 g (94% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,1 (d, 3H), 1,9 (s, 3H), 4,9 (d, 1H), 4,2 (q, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 3H), 8,6 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 24

5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-[(1S)-1-feniletil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridin carboxamida



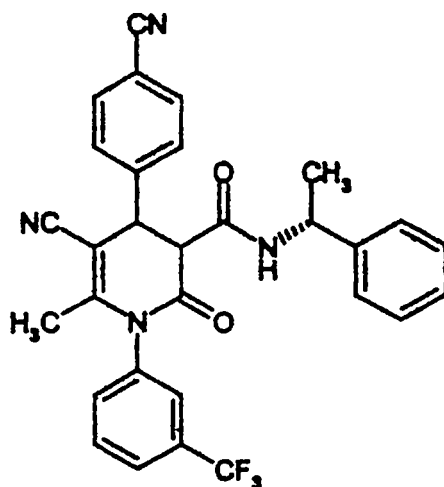
Se disuelve el Ejemplo 2A (1,40 g, 6,2 mmol) en etanol (12 ml) y se añade 4-cianobenzaldehído (0,82 g, 6,2 mmol), el Ejemplo 27A (1,46 g, 6,2 mmol) y piperidina (53 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el producto en bruto se purifica y separa en los diastereómeros por cromatografía en columna (sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1, 5:1, 2:1).

Rendimiento: 0,31 g (10% del teórico) (El elastómero 1 eluye más rápidamente).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,3 (d, 3H), 1,9 (s, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,9 (q, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 3H), 8,6 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 25

5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-[(1R)-1-feniletil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridin) carboxamida



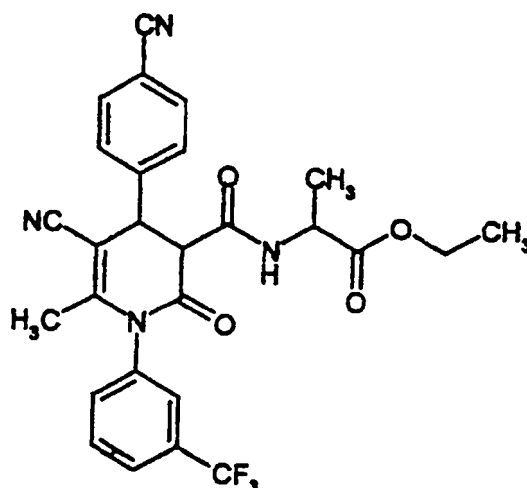
Se disuelve el Ejemplo 2A (1,73 g, 7,7 mmol) en etanol (16 ml) y se añade 4-cianobenzaldehído (1,0 g, 7,7 mmol), el Ejemplo 28A (1,80 g, 7,7 mmol) y piperidina (130 mg, 1,53 mmol). La mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el producto en bruto se purifica y separa en los diastereómeros por cromatografía en columna (sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1, 5:1, 2:1).

Rendimiento: 0,25 g (6% del teórico) (El elastereómero 2 eluye más lentamente).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,15 (d, 3H), 1,9 (s, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,7 (d, 1H) ppm.

Ejemplos 26 y 27

N-({5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro 3-piridinil)carbonil)alaninato de etilo



Se disuelve el Ejemplo 2A (1,60 g, 7,1 mmol) en etanol (16 ml) y se añade 4-cianobenzaldehído (0,93 g, 7,1 mmol), el Ejemplo 26A (1,64 g, 7,1 mmol) y piperidina (0,06 g, 0,71 mmol). La mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el producto en bruto se purifica y separa en los diastereómeros por cromatografía en columna (sílice, eluyente ciclohexano/ acetato de etilo 4:1, 2:1).

Diastereómero 1 (Ejemplo 26)

Rendimiento: 0,12 g (3% del teórico)

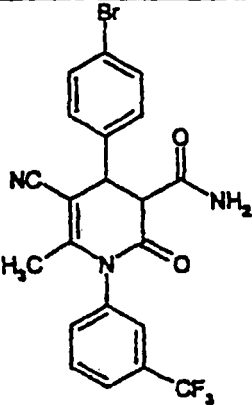
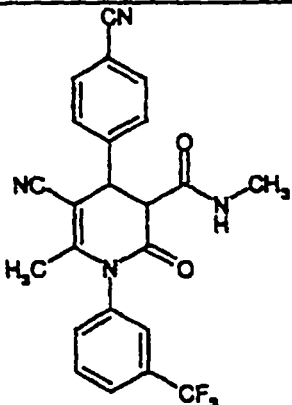
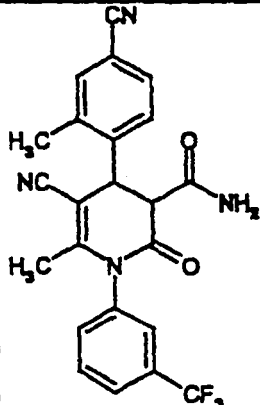
5 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,1 (d, 3H), 1,2 (t, 3H), 1,9 (s, 3H), 4,0 (d, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7-7,8 (m, 3H), 7,9 (m, 2H), 8,8 (d, 1H) ppm.

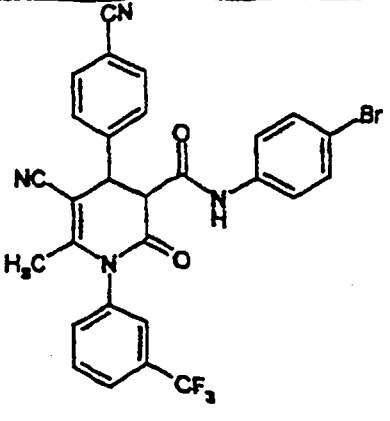
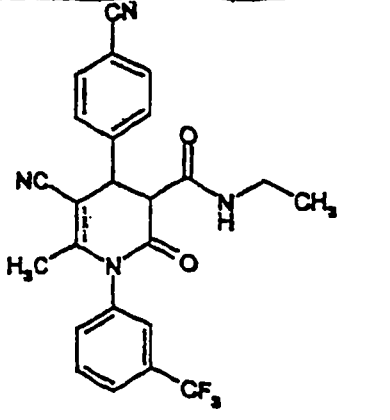
Diastereómero 2 (Ejemplo 27)

Rendimiento: 0,32 g (9% del teórico)

10 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,1 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,9 (s, 3H), 4,0 (m, 3H), 4,2 (m, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 8,8 (d, 1H) ppm.

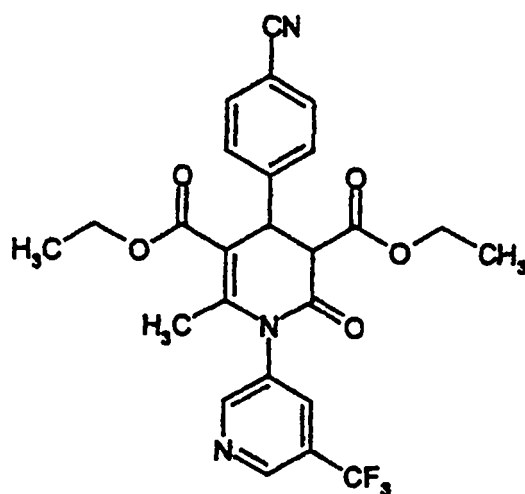
15 Las composiciones siguientes se preparan análogamente a lo descrito para el Ejemplo 20A.

Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
28	Ejemplo 2A; 4-bromo- benzaldehído; 3-amino-3-oxo propanoato de metilo		LC-EM (proced 4): R _t = 3,73 min. MS (EI): m/z = 478 [M+H] ⁺
29	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehído; Ejemplo 29A		LC-MS (method 4): R _t = 3,45 min. MS (EI): m/z = 439 [M+H] ⁺
30	Ejemplo 2A; 4-ciano-2-metil- benzaldehído; 3-amino-3-oxo propanoato de metilo		LC-EM (proced 4) R _t = 3,54 min. MS (EI): m/z = 439 [M+H] ⁺

Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
31	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehído; 3-[(4-bromo- fenil)amino]-3 oxopropanoato de etilo		LC-EM (proced 4): $R_t = 4,32 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 579/581 [M+H]^+$
32	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehído; 3-(etilamino)-3- oxopropanoato de etilo		LC-EM (proced 7): $R_t = 3,60 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 453 [M+H]^+$

40 Ejemplo 33

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-5'-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-2H-1,3-bipiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



65 Se disuelven el Ejemplo 33A (50 mg, 0,096 mmol), Amberlyst 15 (50 mg) y sulfato magnésico monohidratado (100 mg, 0,72 mmol) en etanol absoluto (10 ml). La mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante la noche (18 horas) bajo argón, se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de celita y se concentra, obteniéndose un aceite amarillo que se purifica por HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo/agua (1:9 a 9:1).

ES 2 293 077 T3

Rendimiento: 15 mg (20% del teórico).

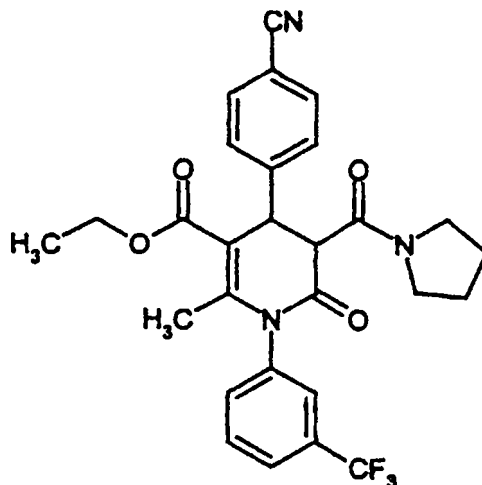
HPLC (procedimiento 6): $R_f = 3,97$ min.

5 EM (ESIpos): $m/z = 502$ $[M+H]^+$.

RMN 1H (200 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,08$ (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 4,76 (d anc, 1H), 4,38-3,78 (m, 5H), 2,13 (s, 3H), 1,29-0,80 (m, 6H) ppm.

10 Ejemplo 34

4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-5-(1-pirrolidinilcarbonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridincarboxilato de etilo



15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 33 a partir del Ejemplo 37A (100 mg, 0,184 mmol).

Rendimiento: 38,7 mg (40% del teórico).

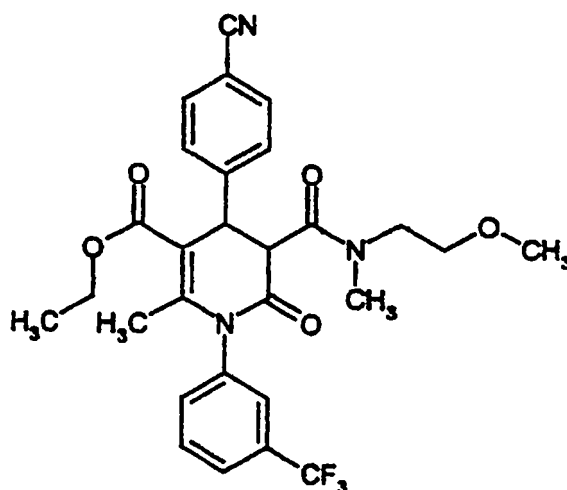
HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,8$ min, λ_{max} 196 nm.

40 EM (ESIpos): m/z 526 $[M+H]^+$.

RMN 1H (200 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,92$ -7,52 (m, 8H), 4,58 (d, 1H), 4,11-3,89 (m, 3H), 3,85-3,67 (m, 2H), 3,61-3,42 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,01 (t, 3H) ppm.

45 Ejemplo 35

4-(4-cianofenil)-5-[(2-metoxietil)metil]amino]carbonil]-2-metil-6-oxo-1-[3(trifluoro-metil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridincarboxilato de etilo



ES 2 293 077 T3

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 33 a partir del Ejemplo 39A (100 mg, 0,78 mmol).

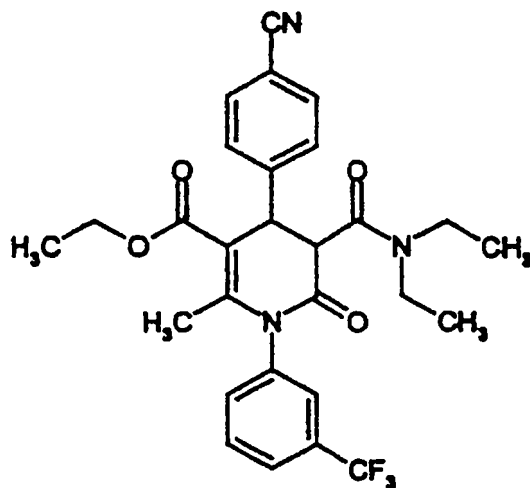
Rendimiento: 84,8 mg (88% del teórico).

5 HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,83$ min, λ_{\max} 200 nm.

EM (ESIpos): m/z 544 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

10 4-(4-cianofenil)-5-[(dietilamino)carbonil]-2-metil-6-oxo-1-[3(trifluorometilfenil)-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridincarbonylato de etilo



Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 33 a partir del Ejemplo 41A (100 mg, 0,183 mmol).

35 Rendimiento: 50 mg (52% del teórico).

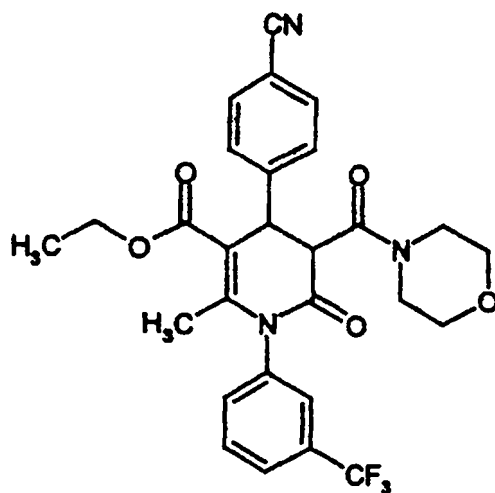
HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,99$ min, λ_{\max} 200 nm.

40 EM (ESIpos): m/z 528 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,87-7,49$ (m, 8H), 4,58 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,56-3,09 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,02 (t, 3H), 0,98-0,86 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 37

45 4-(4-cianofenil)-2-metil-5-(4-morfolinilcarbonyl)-6-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridincarbonylato de etilo



ES 2 293 077 T3

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 33 a partir del Ejemplo 43A (100 mg, 0,79 mmol).

Rendimiento: 80 mg (75% del teórico).

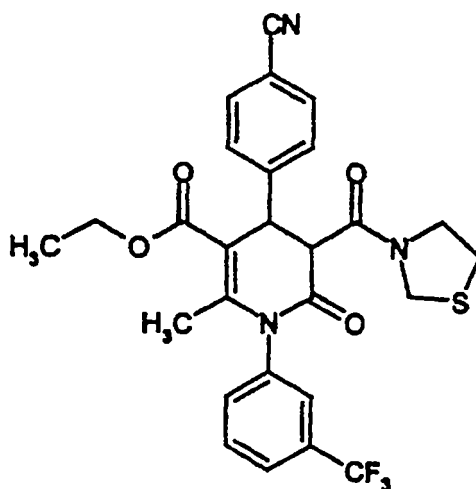
5 HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,78$ min, λ_{\max} 198 nm.

EM (ESIpos): m/z 542 $[M+H]^+$.

10 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,90-7,32$ (m, 8H), 4,55 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,09-3,89 (m, 2H), 3,73-3,35 (m, 8H), 2,02 (s, 3H), 1,04 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 38

15 *4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-5-(1-(3-tiazolidin-3-ilcarbonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridin-carboxilato de etilo*



35 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 33 a partir del Ejemplo 45A (100 mg, 0,23 mmol).

Rendimiento: 71 mg (57% del teórico).

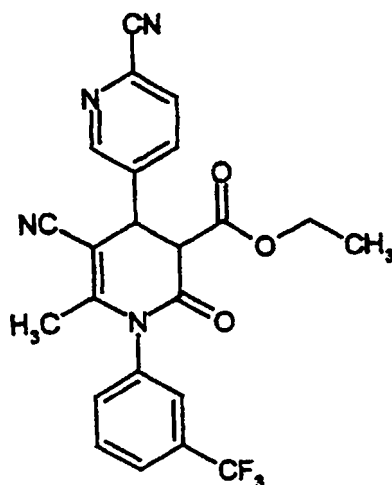
40 HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,90$ min, λ_{\max} 202 nm.

EM (ESIpos): m/z 544 $[M+H]^+$.

45 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,97-7,53$ (m, 8H), 4,99-4,19 (m, 4H), 4,17-2,89 (m, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,01 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 39

50 *5',6-diciano-6'-metil-2'-oxo-1'-[3-(trifluorometil)fenil]-1',2',3',4'-tetrahidro-3,4'-bi-piridin-3'-carboxilato de etilo*



ES 2 293 077 T3

Se mantienen a reflujo el Ejemplo 2A (650 mg, 2,87 mmol), el Ejemplo 52A (380 mg, 2,87 mmol), malonato de dietilo (460 mg, 2,87 mmol) y piperidina (24 mg, 0,29 mmol) en etanol (7 ml) durante la noche (18 h). La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con DMSO (5 ml) y se purifica por HPLC preparativa.

5 Rendimiento: 454 mg (23% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,86 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,93-7,34 (m, 4H), 4,74 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,26 (d, 3H), 1,95 (d, 3H), 1,1 (t, 3H) ppm.

10 Ejemplo 40

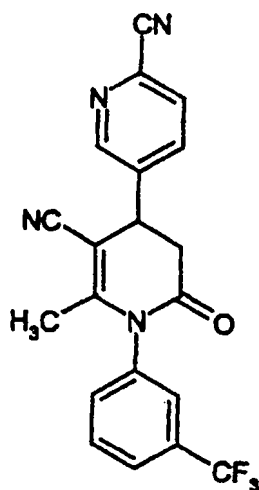
2'-metil-6'-oxo-1'-[3-(trifluorometil)fenil]-1',4',5',6'-tetrahidro-3,4'-bipiridin-3',6-dicarbonilo

15

20

25

30



35

Se agitan el Ejemplo 39 (250 mg, 0,55 mmol), cloruro sódico (325 mg, 5,5 mmol) y agua (0,75 ml) en DMSO (3 ml) durante dos horas a 150°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con DMSO (5 ml) y se purifica por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, gradiente de 1:9 a 9:1).

Rendimiento: 98 mg (47% del teórico).

40 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,84 (s, 1H), 8,19-8,06 (m, 2H), 7,90-7,56 (m, 4H), 4,51-4,32 (m, 1H), 3,31-2,90 (m, 2H), 1,93 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 41

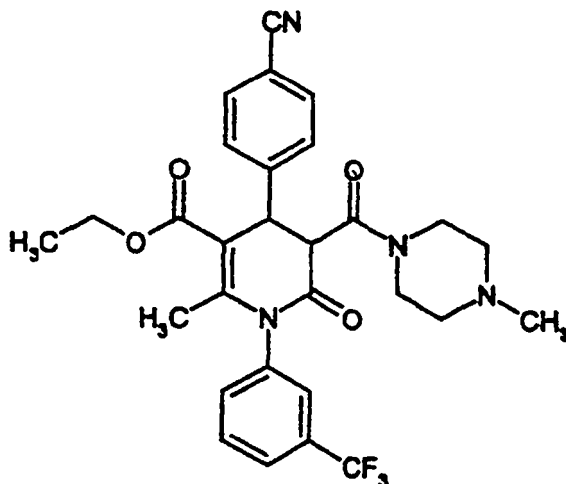
45 *4-(4-cianofenil)-2-metil-5-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridincarboxilato de etilo*

50

55

60

65



ES 2 293 077 T3

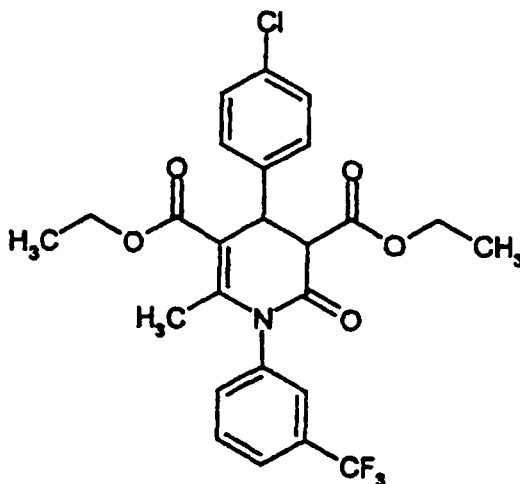
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 33 a partir del Ejemplo 49A (120 mg, 0,210 mmol).

Rendimiento: 35 mg (30% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,89-7,66 (m, 4H), 7,63-7,42 (m, 4H), 4,55 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,10-3,89 (m, 2H), 3,67-3,34 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (d, 3H), 1,04 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 42

4-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3,5-piridindicarboxilato de dietilo



Se disuelve en 0,5 ml de tetrahydrofurano el Ejemplo 54A (28,4 mg, 0,06 mmol). La solución se enfría a -78°C, se añade a gotas diisopropilamida de litio (solución 2M en THF/heptano, 0,14 ml) y la mezcla de reacción se agita a -78°C durante 1 hora. Se añade cloroformiato de etilo (10,8 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agita a -78°C durante 4 horas. La mezcla se mantiene a -22°C durante la noche y luego se apaga con solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa.

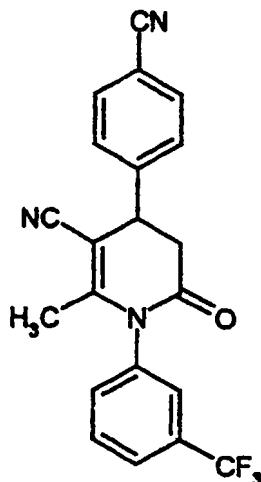
Rendimiento: 3,3 mg (10% del teórico).

LC-EM (procedimiento 6): R_f = 4,57 min.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,79 (d, 1H), 3,99-4,42 (m, 4H), 4,80 (s, 1H), 7,19-7,75 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 43

4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridin-carbonitrilo



ES 2 293 077 T3

Se disuelven en 1,5 ml de t-butanol el Ejemplo 19A (50 mg, 0,20 mmol) y el Ejemplo 2A (35 mg, 0,16 mmol), se añade 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,36 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante la noche. Se añaden cantidades adicionales del Ejemplo 19A (10 mg, 0,04 mmol) y 1,8-azabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,26 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene nuevamente a reflujo durante la noche. Se elimina luego el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 3:1).

Rendimiento: 20,8 mg (32% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,63$ min.

EM (DCI): $m/z = 399$ $[M+NH_4]^+$.

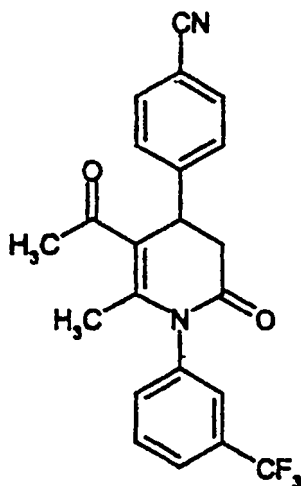
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,02$ (d, 3H), 3,02 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 4,07 (dd, 1H), 7,35-7,80 (m, 8H) ppm.

15

Ejemplo 44

4-{5-acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-piridinil}-benzonitrilo

20



25

30

35

40

Se pone en suspensión en dioxano/agua (2:1 en volumen, 22,5 ml) el Ejemplo 4 (1,50 g, 3,2 mmol), se añade hidróxido sódico (0,56 ml de una solución acuosa al 45%, 6,4 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 1 M a pH 4 y se somete a extracción con diclorometano tres veces. Se combinan las fases orgánicas y la combinación se seca con sulfato sódico; el disolvente se elimina en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1 a 2:1, luego diclorometano/metanol/ácido fórmico 12:1:01). El producto en bruto resultante se purifica más por HPLC preparativa.

45

Rendimiento: 146 mg (11% del teórico).

HPLC (procedimiento 5): $R_f = 4,65$ min.

EM (DCI): $m/z = 399$ $[M+H]^+$.

55

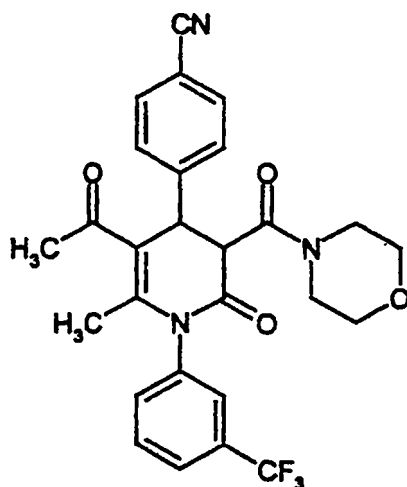
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,11$ (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 4,31 (m, 1H), 7,15-7,77 (m, 8H) ppm.

60

65

Ejemplo 45

4-{5-acetil-6-metil-3-(4-morfolinilcarbonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]1,2,3,4-tetrahidro-4-piridinil}benzoni-
trilo



Se disuelve el Ejemplo 4 (30 mg, 0,06 mmol) en morfolina (0,5 ml, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 1,5 horas y luego durante la noche a 80°C. Luego se deja en reposo la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se elimina el disolvente en vacío y el producto en bruto resultante se purifica por HPLC preparativa.

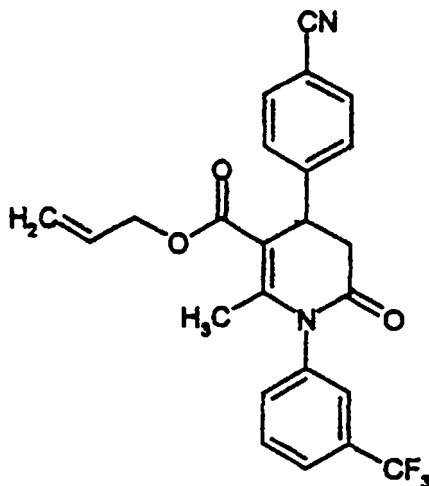
Rendimiento: 4,5 mg (13% del teórico).

LC-EM (procedimiento 7): $R_f = 3,64$ min.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,94$ (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,41-3,80 (m, 8H), 4,35 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 7,51-7,90 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 46

4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridin-carboxilato de alilo



A una solución de 2-acetil-3-(4-cianofenil)-5-oxo-5-{[3-(trifluorometil)fenil]-amino}pentanoato de alilo (Ejemplo 53A) (12,60 g, 27,49 mmol) en 400 ml de etanol se añade Amberlyst-15 (11,60 g) y sulfato magnésico (25,20 g, 209,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a la temperatura de reflujo durante la noche y luego se enfría a temperatura ambiente. Se eliminan los sólidos por filtración usando un lecho de kieselgur. Se elimina el disolvente en vacío y el material en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano como eluyente).

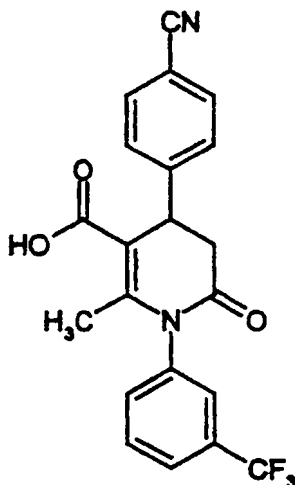
Rendimiento: 7,24 g (60% del teórico).

LC-EM (procedimiento 8): $R_f = 4,20$ min.

EM (EI): $m/z = 441$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 47

Ácido 4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridincarboxílico



A una solución de 4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridincarboxilato de alilo (Ejemplo 46) (1,00 g, 2,27 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg, 0,059 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) se añade lentamente morfolina (3,36 g, 38,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se apaga con agua (50 ml). La solución básica (aprox. pH 10) se neutraliza con ácido clorhídrico 1N y la fase acuosa se somete a extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con agua, se seca y el disolvente se elimina en vacío, resultando el compuesto puro.

Rendimiento: 600 mg (66% del teórico).

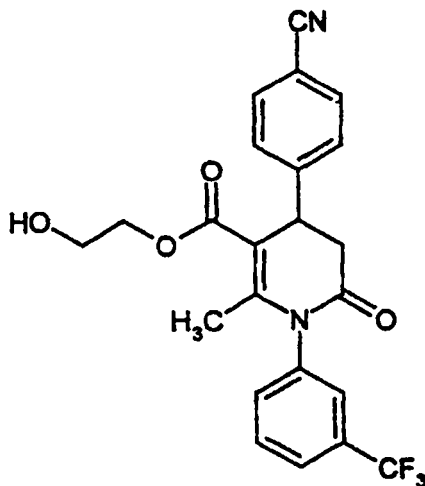
LC-EM (procedimiento 7): $R_f = 3,50$ min.

EM (ED): $m/z = 401$ $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,11$ (s, 3H), 2,72 (dd, 1H), 3,18-3,42 (1H), 4,37 (d, 1H), 7,54-7,87 (8H), 12,50 (s anc, 1H) ppm.

Ejemplo 48

4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridin-carboxilato de 2-hidroxietilo



ES 2 293 077 T3

A una solución de 40 mg (0,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 47 en 0,3 ml de dimetilformamida seca se añaden 48,6 mg (0,3 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. Después de haber dejado en reposo la mezcla de reacción durante una hora, la mezcla de reacción se diluye con agua y se somete a extracción con acetato de etilo. Después de secar con sulfato magnésico, se elimina el disolvente por evaporación en vacío. Se añaden al residuo 0,5 ml (555 mg, 8,95 mmol) de etilenglicol y 10 μ l (0,07 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 100°C. Luego se filtra la mezcla de reacción y se purifica por HPLC preparativa (columna: Nucleosil 100-5 C18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 μ m; disolvente A: acetonitrilo; disolvente B: agua+0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0 min 10% de A, 2 min 10% de A, 6 min 90% de A, 7 min 90% de A, 7,1 min 10% de A, 8 min 10% de A; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aprox. 550 μ l; número de inyecciones:1). Se combinan las fracciones que contienen el producto y la combinación se concentra en vacío.

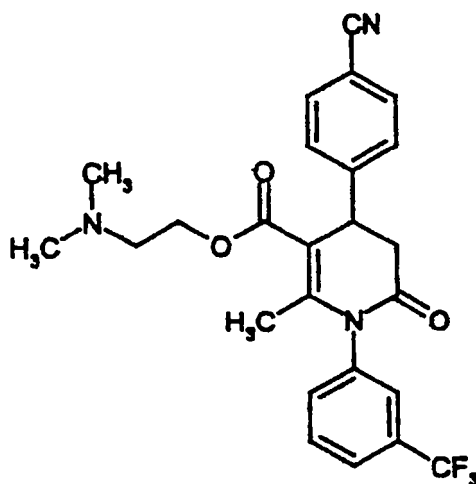
Rendimiento: 13 mg (29,5+% del teórico).

EM (ESIpos): m/z = 445 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,85-7,45 (m, 8H), 4,7 (tr, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,1 (d tr, 1H), 4,0 (d tr, 1H), 3,5 (q, 2H), 2,8 (dd, 1H), 2,1 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 49

4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridin-carboxilato de 2-(dimetilamino) etilo



A una solución de 40 mg (0,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 47 en 0,3 ml de dimetilformamida seca se añaden 48,6 mg (0,3 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. Después de haber dejado en reposo la mezcla de reacción durante una hora, la mezcla de reacción se diluye con agua y se somete a extracción con acetato de etilo. Después de secar con sulfato magnésico, se elimina el disolvente por evaporación en vacío. Se añaden al residuo 0,5 ml (443 mg, 4,98 mmol) de 2-(dimetilamino)etanol y 10 μ l (0,07 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 100°C. Luego se filtra la mezcla de reacción y se purifica por HPLC preparativa (columna: Nucleosil 100-5 C18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 μ m; disolvente A: acetonitrilo; disolvente B: agua+0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0 min 10% de A, 2 min 10% de A, 6 min 90% de A, 7 min 90% de A, 7,1 min 10% de A, 8 min 10% de A; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aprox. 550 μ l; número de inyecciones:1). Se combinan las fracciones que contienen el producto y la combinación se concentra en vacío.

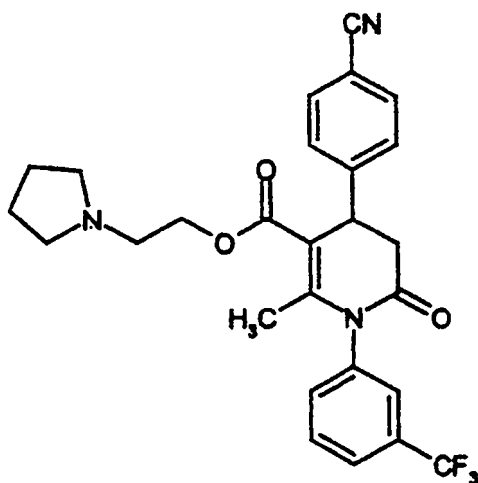
Rendimiento: 13 mg (27,5% del teórico).

EM (ESIpos): m/z = 472 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,85-7,45 (m, 8H), 4,4 (d, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,3 (dd, 1H), 2,8 (dd, 1H), 2,4 (tr, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 50

4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridin-carboxilato de 2-(1-pirrolidinil) etilo



A una solución de 40 mg (0,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 47 en 0,3 ml de dimetilformamida seca se añaden 48,6 mg (0,3 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. Después de haber dejado en reposo la mezcla de reacción durante una hora, la mezcla de reacción se diluye con agua y se somete a extracción con acetato de etilo. Después de secar con sulfato magnésico, se elimina el disolvente por evaporación en vacío. Se añaden al residuo 0,5 ml (492 mg, 4,28 mmol) de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina y 10 μ l (0,07 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 100°C. Luego se filtra la mezcla de reacción y se purifica por HPLC preparativa (columna: Nucleosil 100-5 C18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 μ m; disolvente A: acetonitrilo; disolvente B: agua+0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0 min 10% de A, 2 min 10% de A, 6 min 90% de A, 7 min 90% de A, 7,1 min 10% de A, 8 min 10% de A; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aprox. 550 μ l; número de inyecciones:1). Se combinan las fracciones que contienen el producto y la combinación se concentra en vacío.

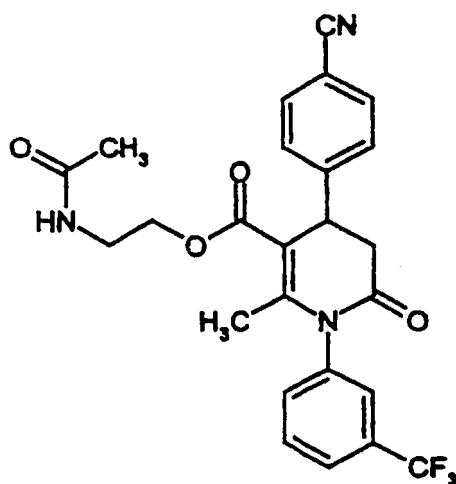
Rendimiento: 10 mg (20,1% del teórico).

EM (ESIpos): m/z = 498 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,85-7,45 (m, 8H), 4,4 (d, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,3 (dd, 1H), 2,8 (dd, 1H), 2,6 (tr, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,1 (s, 3H), 1,6 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 51

4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidro-3-piridin-carboxilato de 2-(acetilamino) etilo



ES 2 293 077 T3

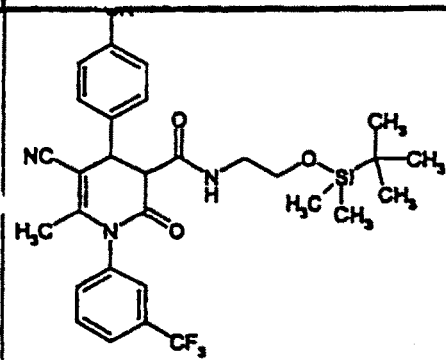
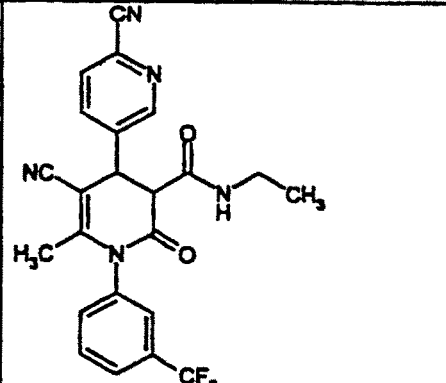
A una solución de 40 mg (0,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 47 en 0,3 ml de dimetilformamida seca se añaden 48,6 mg (0,3 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. Después de haber dejado en reposo la mezcla de reacción durante una hora, la mezcla de reacción se diluye con agua y se somete a extracción con acetato de etilo. Después de secar con sulfato magnésico, se elimina el disolvente por evaporación en vacío. Se añaden al residuo 0,5 ml (560 mg, 5,44 mmol) de N-2-hidroxiethylacetamida y 10 μ l (0,07 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 100°C. Luego se filtra la mezcla de reacción y se purifica por HPLC preparativa (columna: Nucleosil 100-5 C18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 μ m; disolvente A: acetonitrilo; disolvente B: agua+0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0 min 10% de A, 2 min 10% de A, 6 min 90% de A, 7 min 90% de A, 7,1 min 10% de A, 8 min 10% de A; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aprox. 550 μ l; número de inyecciones:1). Se combinan las fracciones que contienen el producto y la combinación se concentra en vacío.

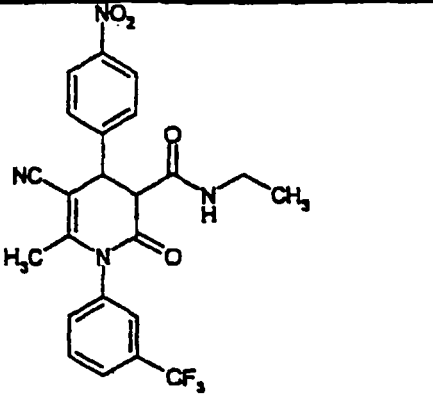
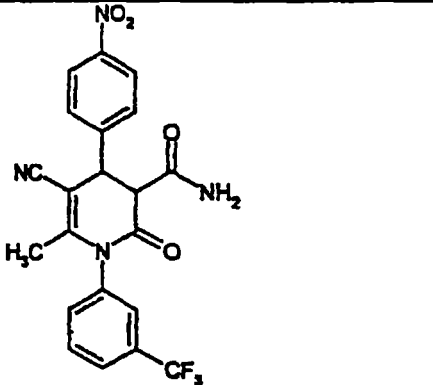
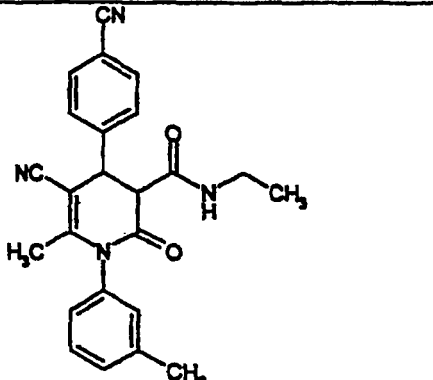
Rendimiento: 8 mg (16,5% del teórico).

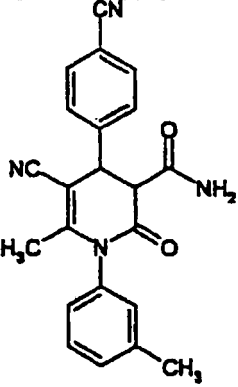
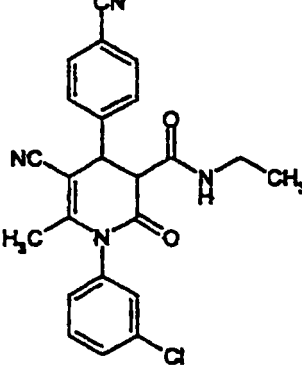
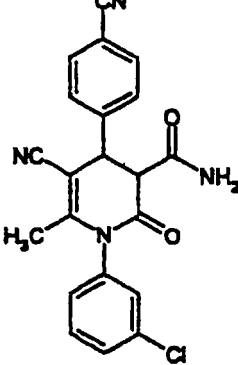
EM (ESIpos): m/z = 486 [M+H]⁺.

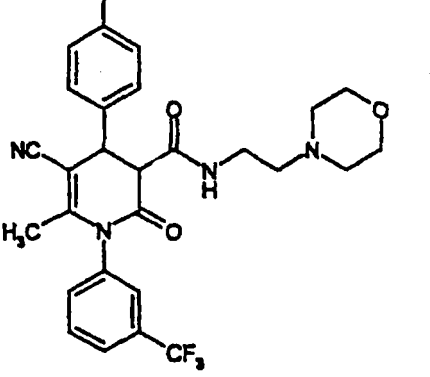
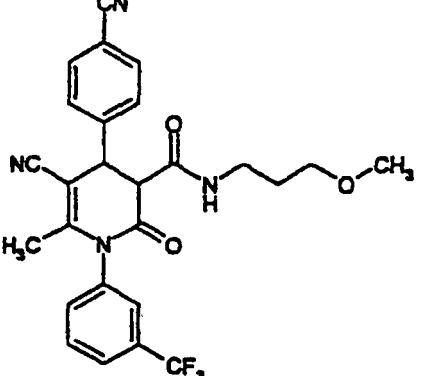
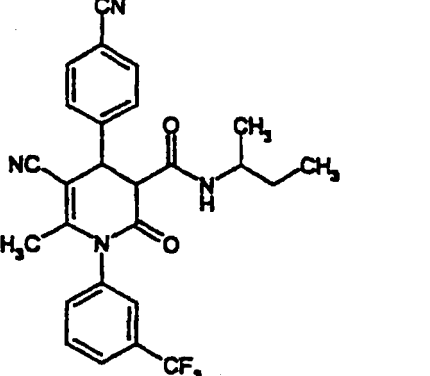
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,85-7,45 (m, 8H), 4,4 (d, 1H), 4,1 (d tr, 1H), 3,9 (d tr, 1H), 3,2 (m, 3H), 2,8 (dd, 1H), 2,1 (s, 3H), 1,75 (s, 3H) ppm.

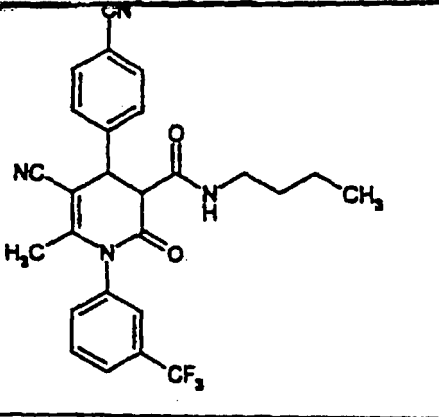
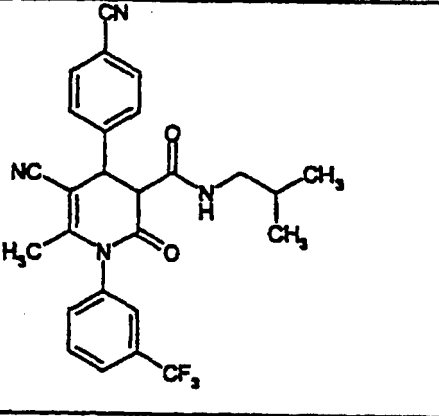
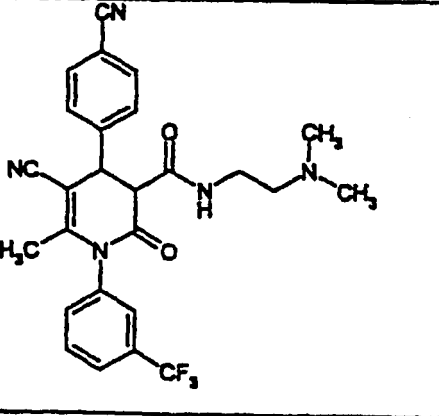
Los compuestos siguientes se preparan análogamente a lo descrito para el Ejemplo 20.

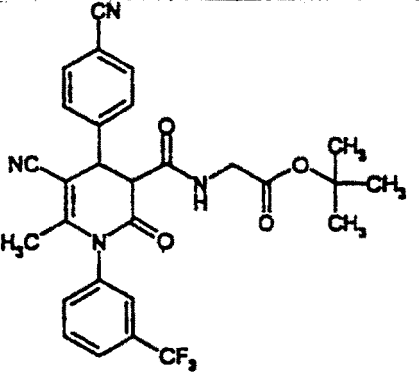
Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
52	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehído; Ejemplo 61A		LC-EM (proced 8): R _t = 4,08 min. MS (EI): m/z = 583 [M+H] ⁺
53	Ejemplo 2A; Ejemplo 52A; éster etílico del ácido N- etilmalónico		LC-EM (proced 8): R _t = 3,18 min. MS (EI): m/z = 454 [M+H] ⁺

Ej. n°.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
54	Ejemplo 2A; 4-nitro- benzaldehido; éster etílico del ácido N- etilmalónico		LC-EM (proced 8): $R_t = 3,40 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 473 [M+H]^+$
55	Ejemplo 2A; 4-nitro- benzaldehido; éster etílico del ácido malónico		LC-EM (proced 8) : $R_t = 3,22 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 445 [M+H]^+$
56	Ejemplo 63A, 4-ciano benzaldehido; éster etílico del ácido N- etilmalónico		LC-EM (proced 8) : $R_t = 3,33 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 399 [M+H]^+$

Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
57	Ejemplo 63A; 4-ciano benzaldehído; éster etílico del ácido malónico	 <p>The structure shows a pyrimidinone ring with a methyl group at position 6, a 4-cyanophenyl group at position 2, and a 4-methylphenyl group at position 4. The nitrogen atom is part of a lactam ring fused to the pyrimidine ring.</p>	LC-EM (proced 8): $R_t = 3,13 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 371 [M+H]^+$
58	Ejemplo 64A; 4-ciano benzaldehído; éster etílico del ácido N- etilmalónico	 <p>The structure is similar to example 57, but the phenyl ring at position 4 is substituted with a chlorine atom at the para position.</p>	LC-EM (proced 8): $R_t = 3,38 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 419 [M+H]^+$
59	Ejemplo 64A; 4-ciano benzaldehído; éster etílico del ácido malónico	 <p>The structure is identical to example 58, showing a pyrimidinone ring with a methyl group at position 6, a 4-cyanophenyl group at position 2, and a 4-chlorophenyl group at position 4.</p>	LC-EM (proced 8): $R_t = 3,17 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 391 [M+H]^+$

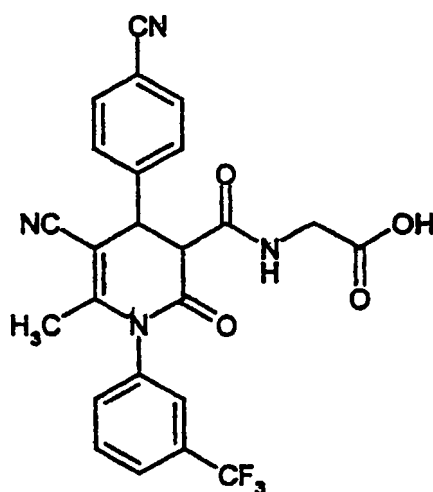
Ej. n°.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
60	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehído; Ejemplo 55A		HPLC (proced 5): $R_t = 4,20 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 538 [M+H]^+$
61	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehído; Ejemplo 56A		HPLC (proced 5): $R_t = 4,49 \text{ min.}$ MS (ESI): $m/z = 497 [M+H]^+$
62	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehído; Ejemplo 57A		LC-EM (proced 8): $R_t = 3,63/3,65 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 481 [M+H]^+$

Ej. n°.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
63	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehído;; Ejemplo 58A		LC-EM (proced 8): $R_t = 3,80 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 481 [M+H]^+$
64	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehído; Ejemplo 59A		LC-EM (proced 7): $R_t = 3,80 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 481 [M+H]^+$
65	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehído; Ejemplo 60A		LC-EM (proced 8): $R_t = 2,46 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 496 [M+H]^+$

Ej. nº	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
66	Ejemplo 2A; 4-ciano- benzaldehido; Ejemplo 62A		HPLC (procedim: 5): $R_t = 4,89$ min. MS (ESI): $m/z = 539$ $[M+H]^+$

Ejemplo 67

Ácido {[5-ciano-4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-carbonil]amino}acético



El Ejemplo 66 (329 mg, 0,61 mmol) se disuelve en ácido trifluoroacético (3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente diclorometano/etanol 50:1).

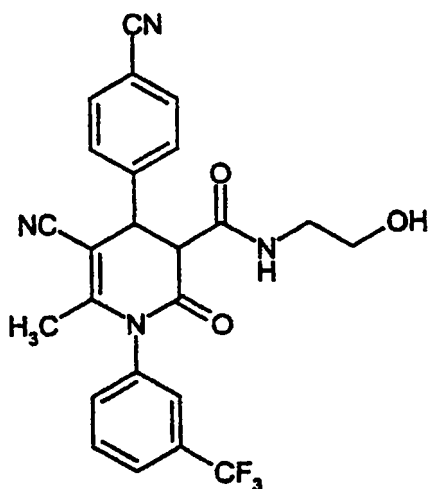
Rendimiento: 158 mg (54% del teórico).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,9$ (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 3H), 8,7 (t, 1H) ppm.

ES 2 293 077 T3

Ejemplo 68

(2-hidroxiethyl)amida del ácido 5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-carboxílico



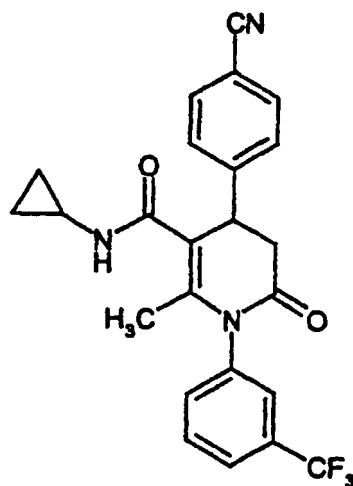
El Ejemplo 52 (50 mg, 0,09 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (2 ml). Se añaden 34 mg (0,13 mmol) de fluoruro de tetra-n-butilamonio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por HPLC preparativa.

Rendimiento: 18 mg (45% del teórico).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,9 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,6 (t, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 3H), 8,3 (t, 1H) ppm.

Ejemplo 69

Ciclopropilamida del ácido 4-(4-cianofenil)-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico

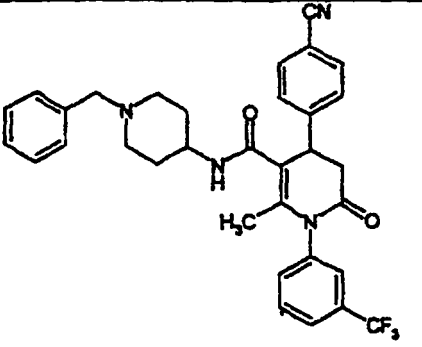
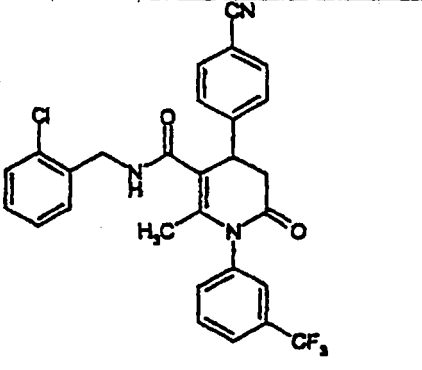
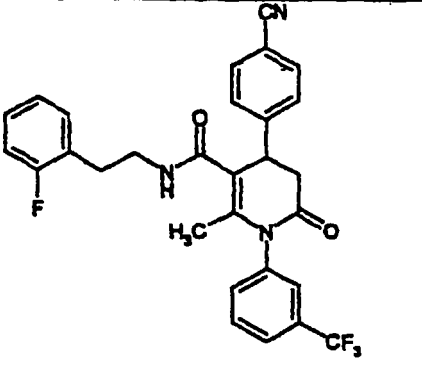
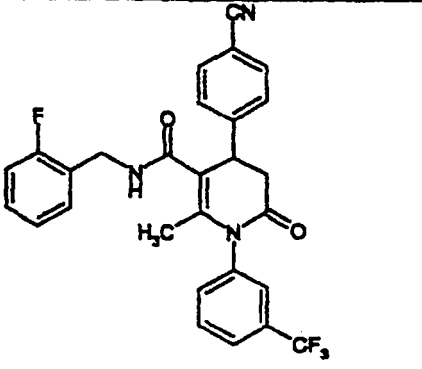


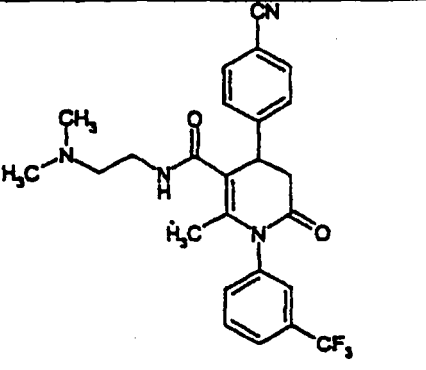
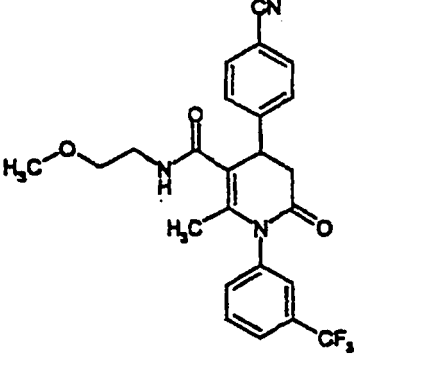
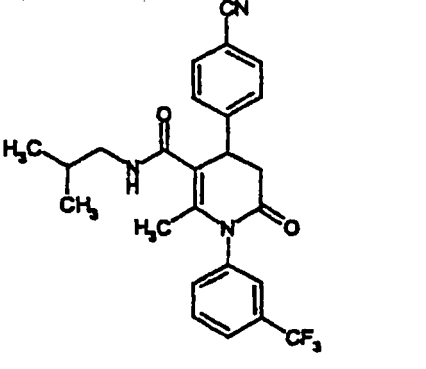
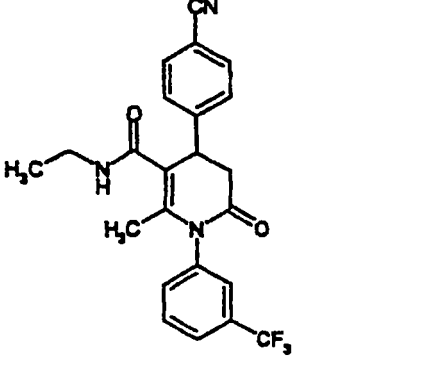
Se disuelven 50 mg (0,12 mmol) del Ejemplo 47 en 2 ml de tetrahidrofurano y se añaden 1,5 mg (0,01 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina, 19 mg (0,15 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 78 mg (0,15 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min y luego se añade ciclopropilamina (14 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se añade agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad en vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativa.

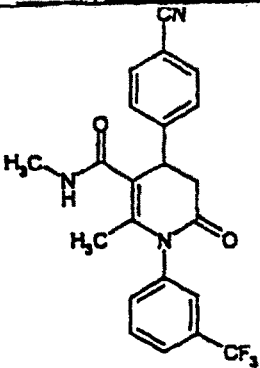
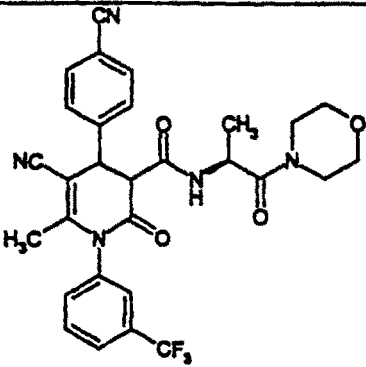
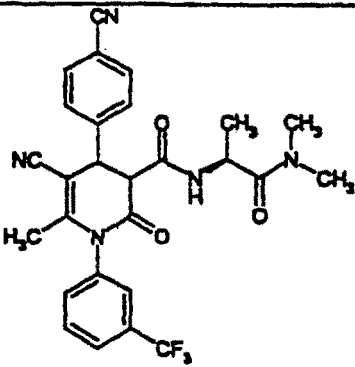
Rendimiento: 43 mg (78% del teórico).

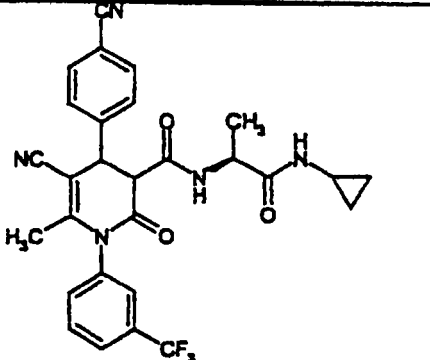
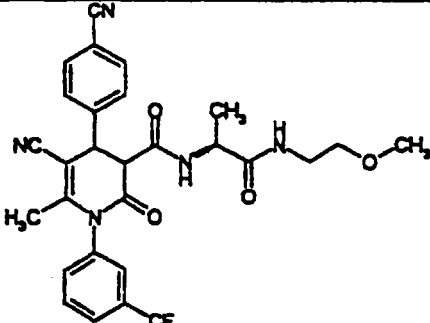
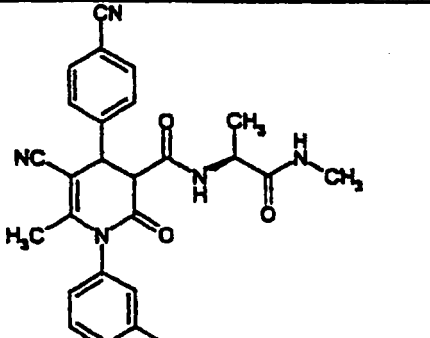
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,3 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 1,7 (s, 3H), 2,6 (m, 1H), 2,7 (d/d, 1H), 3,2 (d/d, 1H), 4,2 (d/d, 1H), 7,5 m, 4H), 7,75 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,2 (d, 1H) ppm.

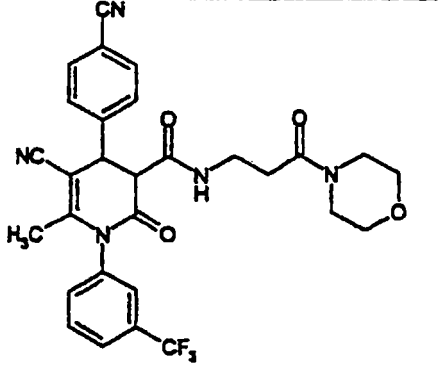
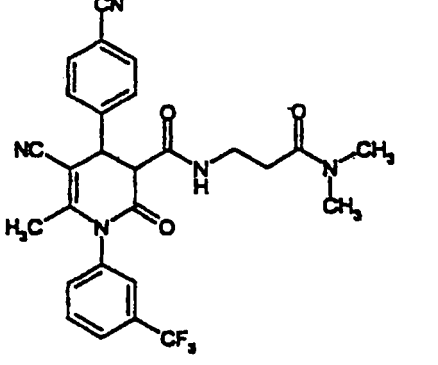
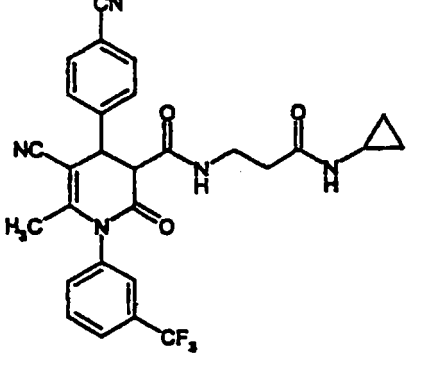
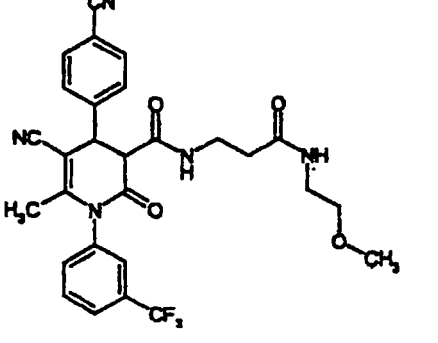
Los compuestos siguientes se preparan análogamente al procedimiento descrito para el Ejemplo 69.

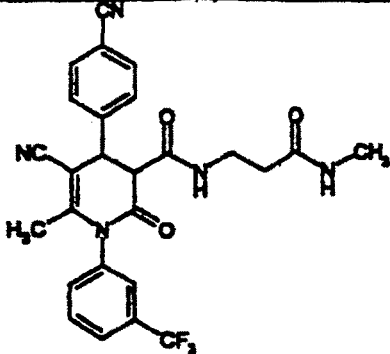
Ej. n°.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
70	Ejemplo 47; 1-bencil- piperidin-4- ilamina		LC-EM (proced 11) : $R_t = 3,61 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 573 [M+H]^+$
71	Ejemplo 47; 2-clorobencil- amina		LC-EM (proced 11) : $R_t = 4,32 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 524 [M+H]^+$
72	Ejemplo 47; 2-(2-fluoro- fenil)etil- amina		LC-EM (proced 11): $R_t = 4,30 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 522 [M+H]^+$
73	Ejemplo 47; 2-fluoro bencilamina		LC-EM (proced 11): $R_t = 4,26 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 508 [M+H]^+$

Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
74	Ejemplo 47; N,N'- dimetil-etano-1,2 diamina		LC-EM (proced 11): $R_t = 3,20 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 471 [M+H]^+$
75	Ejemplo 47; 2-metoxi- etilamina		LC-EM (proced 11): $R_t = 4,09 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 458 [M+H]^+$
76	Ejemplo 47; isobutil- amina		LC-EM (proced 11): $R_t = 4,33 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 456 [M+H]^+$
77	Ejemplo 47; etilamina (solución 2M en THF)		LC-EM (proced 11): $R_t = 4,15 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 428 [M+H]^+$

Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
78	Ejemplo 47; metilamina (solución 2M en THF)		LC-EM (proced 11): $R_t = 4,09 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 414 [M+H]^+$
79	Ejemplo 23; morfolina	 <p>mezcla de diastereómeros</p>	LC-EM (proced 8): $R_t = 3,60 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 566 [M+H]^+$
80	Ejemplo 23; dimetilamina (solución 2M en THF)	 <p>mezcla de diastereómeros</p>	LC-EM (proced 8): $R_t = 3,62 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 524 [M+H]^+$

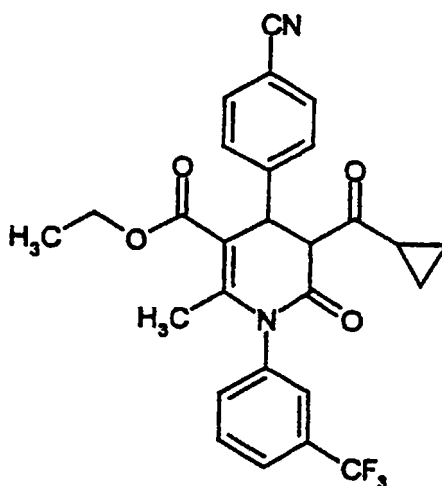
Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
81	Ejemplo 23; ciclopropil- amina	 <p>mezcla de diastereómeros</p>	LC-EM (proced 8): $R_t = 3,35/3,38$ min. MS (EI): $m/z = 536 [M+H]^+$
82	Ejemplo 23; 2-metoxi- etilamina	 <p>mezcla de diastereómeros</p>	LC-EM (proced 8): $R_t = 3,30$ min. MS (EI): $m/z = 554 [M+H]^+$
83	Ejemplo 23; metilamina (solución 2M en THF)	 <p>mezcla de diastereómeros</p>	LC-EM (proced 8): $R_t = 3,24$ min. MS (EI): $m/z = 510 [M+H]^+$

Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
84	Ejemplo 19; morfolina		LC-EM (proced 8): $R_t = 3,26 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 566 [M+H]^+$
85	Ejemplo 19; dimetil- amina (solución 2M en THF)		LC-EM (proced 8): $R_t = 3,27 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 524 [M+H]^+$
86	Ejemplo 19; ciclopropil- amina		LC-EM (proced 8): $R_t = 3,28 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 536 [M+H]^+$
87	Ejemplo 19; 2-metoxi. etilamina		LC-EM (proced 8): $R_t = 3,22 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 554 [M+H]^+$

Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
88	Ejemplo 19; metilamina (solución 2M en THF)		LC-EM (proced 8); $R_t = 3,17 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 510 [M+H]^+$

Ejemplo 89

Éster etílico del ácido 4-(4-cianofenil)-5-ciclopropancarbonil-2-metil-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico



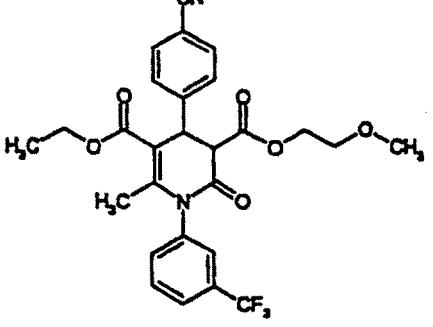
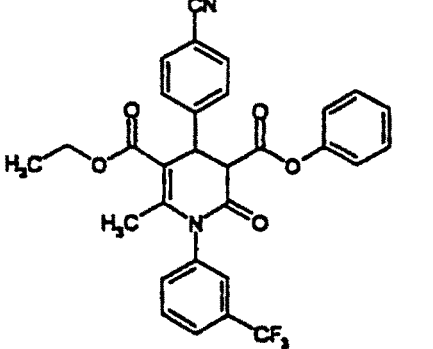
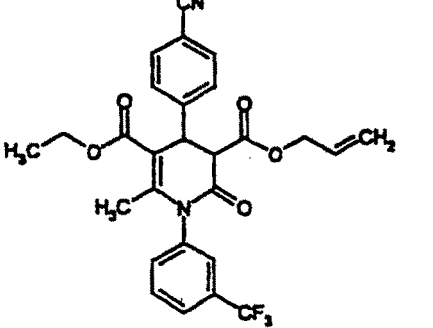
Se disuelven 150 mg (0,35 mmol) del Ejemplo 14 en 5 ml de tetrahidrofurano. A -78°C , se añaden lentamente 389 μl (0,7 mmol) de diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en tetrahidrofurano. Después de agitar a -78°C durante 30 min, se añaden 55 mg (0,53 mmol) de cloruro de ciclopropilcarbonilo. Se deja que la solución se caliente a temperatura ambiente durante la noche y luego se apaga con metanol. Después de evaporación a sequedad en vacío, el producto se purifica por cromatografía en columna (sílice, como eluyente, mezclas de diclorometano/metanol).

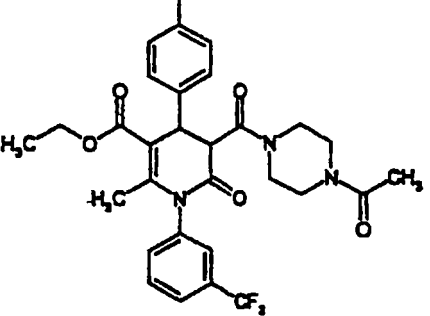
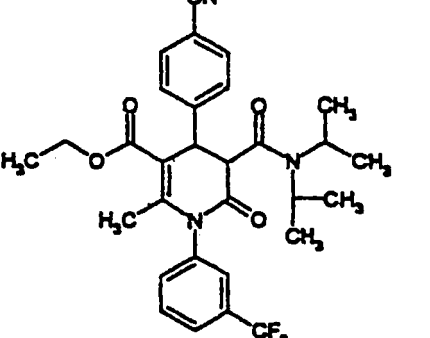
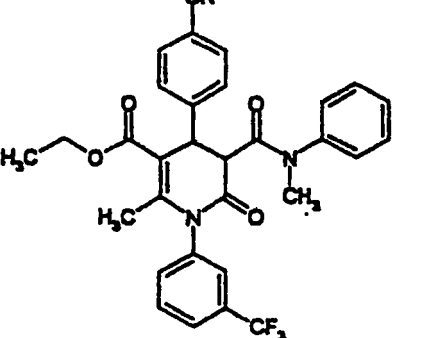
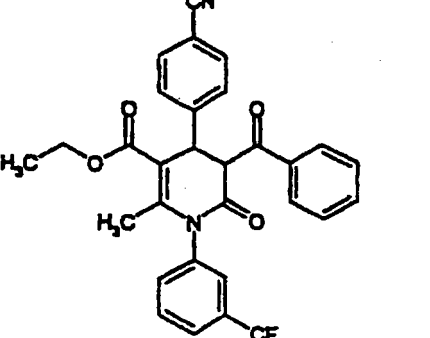
Rendimiento: 119 mg (68% del teórico).

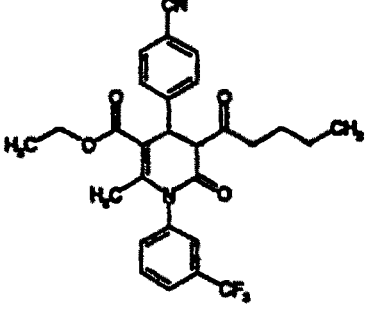
LC-EM (procedimiento 11): $R_t = 4,32 \text{ min.}$

MS(EI): $m/z = 497 [M+H]^+$.

Los compuestos siguientes se prepararon análogamente a lo descrito para el Ejemplo 89.

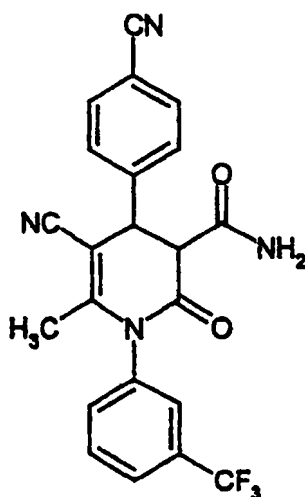
Ej. nº.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
90	Ejemplo 14; cloroformiato de 2-metoxi- etilo		LC-EM (proced 7): $R_t = 3,8 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 531 [M+H]^+$
91	Ejemplo 14; cloroformiato de fenilo		LC-EM (proced 4): $R_t = 4,06 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 549 [M+H]^+$
92	Ejemplo 14; cloroformiato de alilo		LC-EM (proced 11): $R_t = 4,37 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 513 [M+H]^+$

Ej. n°.	Material de partida	Estructura	Datos analíticos
93	Ejemplo 14; cloruro de 4-acetil-piperazin-1-carbonilo		LC-EM (proced 11): $R_t = 4,09$ min. MS (EI): $m/z = 583$ $[M+H]^+$
94	Ejemplo 14; cloruro de diisopropil-carbamofilo		LC-EM (proced 4): $R_t = 4,11$ min MS (EI): $m/z = 556$ $[M+H]^+$
95	Ejemplo 14; cloruro de N-metil-N-fenil-carbamofilo		LC-EM (proced 4): $R_t = 4,02$ min. MS (EI): $m/z = 562$ $[M+H]^+$
96	Ejemplo 14; cloruro de benzofilo		LC-EM (proced 11): $R_t = 4,54$ min. MS (EI): $m/z = 533$ $[M+H]^+$

Ej.nº	Material de Partida	Estructura	Datos analíticos
97	Ejemplo 14; cloruro de butirilo		LC-EM (proced 11): $R_t = 4,54 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 499 [M+H]^+$

Ejemplo 98

(-)-5-ciano-(4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridincarboxamida



Los enantiómeros del Ejemplo 7 se separan por HPLC preparativa en fase quiral [columna KDB 7644 (selector de gel de sílice quiral basado en la N-metilacrililoil-D-valin-3-pentilamida monómera; véase EP-A-379 917); eluyente: iso-hexano/tetrahidrofurano → tetrahidrofurano → iso-hexano/tetrahidrofurano; temperatura 23°C; detección 254 nm].

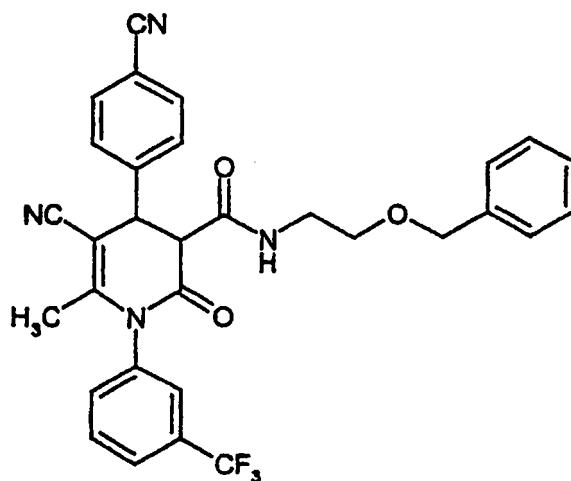
Enantiómero (-)

Datos de RMN ^1H : véase Ejemplo 7.

$[\alpha]^{20} = -171,6^\circ$ ($\lambda = 589 \text{ nm}$, $c = 525 \text{ mg/100 ml}$).

Ejemplo 99

N-[2-(benciloxi)etil]-5-ciano-(4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridin-carboxamida



Se disuelven 80 mg (0,17 mmol) del Ejemplo 68 en 2 ml de tetrahidrofurano y se añade hidruro sódico (8 mg, 0,2 mmol, suspensión al 60% en parafina). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y luego se añade bromuro de bencilo (29 mg, 0,17 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora más, se añade metanol y la mezcla se purifica por HPLC preparativa.

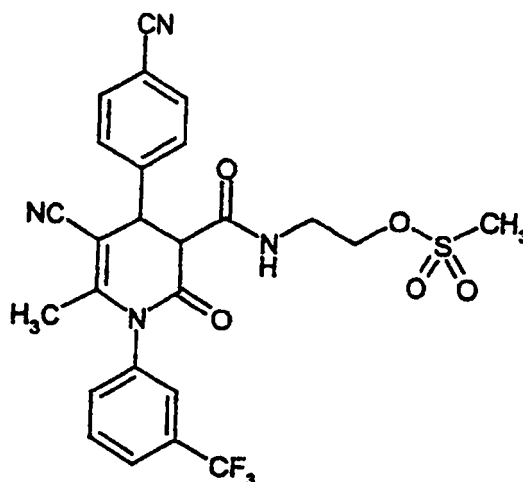
Rendimiento: 21 mg (22% del teórico).

LC-EM (procedimiento 8): $R_f = 3,75$ min.

EM (EI): $m/z = 559$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 100

Metanosulfonato de 2-[(5-ciano-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-piridinil]carbonil)amino]etilo



Se disuelven 80 mg (0,17 mmol) del Ejemplo 68 en 2 ml de tetrahidrofurano y se añade hidruro sódico (8 mg, 0,2 mmol, suspensión al 60% en parafina). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y luego se añade cloruro de metilsulfonilo (20 mg, 0,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora más, se añade metanol y la mezcla se purifica por HPLC preparativa.

ES 2 293 077 T3

Rendimiento: 26 mg (28% del teórico).

LC-EM (procedimiento 8): $R_t = 2,99$ min.

5 EM (EI): $m/z = 547$ $[M+H]^+$.

C. Ejemplos operativos que se refieren a composiciones farmacéuticas

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

Comprimido

15 *Composición*

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

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

Preparación

25 La mezcla del componente activo, la lactosa y el almidón se granula con solución al 5% (m/m) de la PVP en agua. Después de secarlos, los gránulos se mezclan con estearato magnésico durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa para comprimidos convencional (formato del comprimido, véase párrafo anterior). Típicamente, la fuerza de conformación aplicada es de 15 kN.

30 *Suspensión administrable oralmente*

Composición

35 1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano de FMC, Pensilvania, USA) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral proporcionan una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

40 *Preparación*

45 Se pone en suspensión el Rhodigel en etanol y se añade a la suspensión el componente activo. Se añade agua mientras que se agita. Se continúa agitando durante aproximadamente 6 horas hasta que se hincha totalmente el Rhodigel.

50

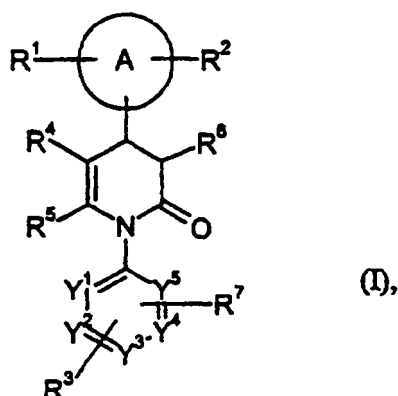
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



en la que

A representa un anillo de arilo o heteroarilo,

25 R^1 , R^2 y R^3 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o trifluorometoxi, en los que alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} puede estar sustituidos además con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ,

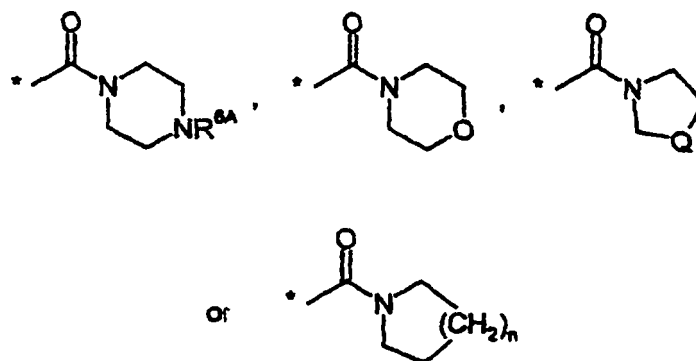
30 R^4 representa alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alquenoxi C_{2-6} carbonilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, cicloalquilo C_{3-6} aminocarbonilo, N-(heterociclil)-aminocarbonilo o ciano, en los que alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, mono- y di-alquilo C_{1-6} aminocarbonilo pueden estar sustituidos con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , hidroxycarbonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, amino, mono- y di-alquilo C_{1-4} amino, aminocarbonilo, mono- y di-alquilo C_{1-4} aminocarbonilo, alquilo C_{1-4} carbonilamino, fenilo, heteroarilo y heterociclilo, y en los que fenilo puede estar sustituido con halógeno y N-(heterociclil)amino puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} o bencilo,

35 R^5 representa alquilo C_{1-4} ,

40 R^6 representa hidrógeno, ciano, aminocarbonilo, mono- o di-alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, cicloalquilo C_{3-8} aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, N-aril-N-alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} carbonilo, arilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alquenoxi C_{2-6} carbonilo o ariloxycarbonilo, en los que mono- o di-alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilo C_{1-6} carbonilo y alcoxi C_{1-6} carbonilo pueden estar sustituido además con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , benciloxi, tri-(alquilo C_{1-6})-sililoxi, alquilo C_{1-4} sulfonyloxi, hidroxycarbonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, amino, mono- y di-alquilo C_{1-4} amino, aminocarbonilo, mono- y di-alquilo C_{1-4} carbonilamino, cicloalquilo C_{3-6} aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilo C_{1-4} carbonilamino, fenilo, heteroarilo y heterociclilo, y en los que mono- y di-alquilo C_{1-4} aminocarbonilo pueden además estar sustituidos con hidroxilo o alcoxi C_{1-4} ,

o

50 R^6 representa un resto de fórmula

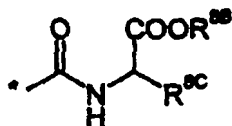


en las que R^{6A} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-4} carbonilo, Q representa O o S y n representa un número entero 1 o 2,

o

R⁶ representa un resto de fórmula

5



10

en la que R^{6B} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆, y R^{6C} es una cadena lateral de aminoácido,

15

R⁷ representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o trifluorometoxi, en los que alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ pueden estar sustituidos con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo y alcoxi C₁₋₄,

20

y

Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵, independientemente entre sí, representan CH o N, representando CH también un átomo de carbono de anillo, que está sustituido con un sustituyente R³ o R⁷, y en el que el anillo contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno,

25

y sus sales, hidratos y/o solvatos, y sus formas tautómeras.

2. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en los que A representa un anillo de arilo o heteroarilo,

30

R¹, R² y R³, independientemente entre sí, representan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o trifluorometoxi, en los que alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ pueden estar sustituidos con de uno a tres radicales iguales o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo y alcoxi C₁₋₄,

35

R⁴ representa alquil C₁₋₆ carbonilo, alcoxi C₁₋₆ carbonilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C₁₋₄ aminocarbonilo o ciano, en los que alquil C₁₋₆ carbonilo, alcoxi C₁₋₆ carbonilo, mono- o di-alquil C₁₋₄ aminocarbonilo pueden estar sustituidos con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁₋₄ carbonilo, amino, mono- y di-alquil C₁₋₄ amino, aminocarbonilo, mono- y di-alquil C₁₋₄ aminocarbonilo, alquil C₁₋₄ carbonilamino y heteroarilo,

40

R⁵ representa alquilo C₁₋₄,

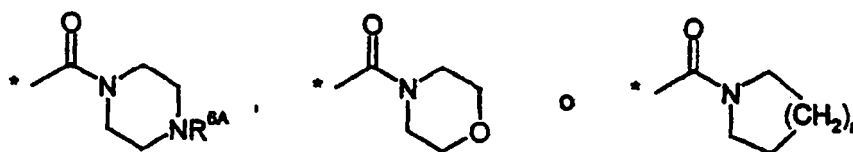
R⁶ representa hidrógeno, ciano, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C₁₋₄ amino-carbonilo, cicloalquil C₃₋₈ amino-carbonilo, alquil C₁₋₆ carbonilo, hidroxycarbonilo o alcoxi C₁₋₆ carbonilo, en los que mono- o di-alquil C₁₋₄ amino-carbonilo, alquil C₁₋₆ carbonilo y alcoxi C₁₋₆ carbonilo pueden estar sustituidos con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁₋₄ carbonilo, amino, mono- y di-alquil C₁₋₄ amino, aminocarbonilo, mono- y di-alquil C₁₋₄ aminocarbonilo, alquil C₁₋₄ carbonilamino, fenilo y heteroarilo,

50

o

R⁶ representa un resto de fórmula

55



60

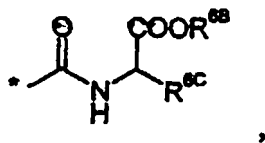
en las que R^{6A} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆ y n representa un número entero 1 o 2,

65

o

R⁶ representa un resto de fórmula

5



10

en la que R^{6B} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆, y R^{6C} es una cadena lateral de aminoácido,

15

R⁷ representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o trifluorometoxi, en los que alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ pueden estar sustituidos con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo y alcoxi C₁₋₄,

20

y

Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵, independientemente entre sí, representan CH o N, conteniendo el anillo 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno.

25

3. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que

A representa un anillo de arilo,

30

R¹, R² y R³, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

35

R⁴ representa alquil C₁₋₆ carbonilo, alcoxi C₁₋₆ carbonilo o ciano, en los que alquil C₁₋₆ carbonilo y alcoxi C₁₋₆ carbonilo pueden además estar sustituidos con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxilo, metoxi, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo, amino, mono- y di-alquil C₁₋₄ amino,

R⁵ representa metilo o etilo,

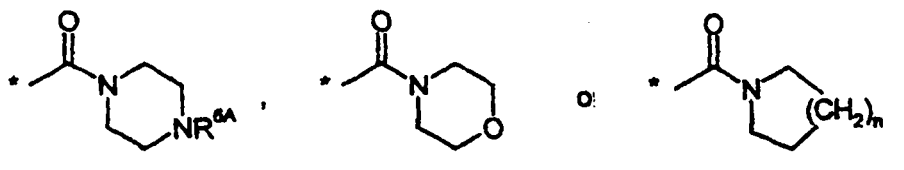
40

R⁶ representa hidrógeno, ciano, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C₁₋₄ aminocarbonilo, hidroxycarbonilo o alcoxi C₁₋₆ carbonilo,

o

R⁶ representa un resto de fórmula

45



50

55

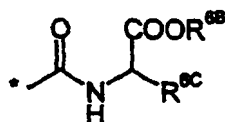
en las que R^{6A} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo y etilo y n representa un número entero 1 o 2,

o

60

R⁶ representa un resto de fórmula

65



ES 2 293 077 T3

en la que

R^{6B} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo y etilo y R^{6C} es una cadena lateral de aminoácido,

R^7 representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo o etilo,

y

cada uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 representa CH.

4. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en los que

A representa un anillo de fenilo,

R^1 representa hidrógeno o metilo,

R^2 representa ciano, bromo o nitro,

R^3 representa hidrógeno,

R^4 representa alquil C_{1-4} carbonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo o ciano, en la que alquil C_{1-4} carbonilo y alcoxi C_{1-4} carbonilo pueden estar sustituidos con hidroxicarbonilo o alcoxi C_{1-4} carbonilo,

R^5 representa metilo,

R^6 representa hidrógeno, ciano, aminocarbonilo, mono- y di-alquil C_{1-4} aminocarbonilo, hidroxicarbonilo o alcoxi C_{1-6} carbonilo,

R^7 representa trifluorometilo o nitro,

y

cada uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 representa CH.

5. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, en los que A es fenilo.

6. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R^1 es hidrógeno.

7. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R^2 es ciano.

8. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R^3 es hidrógeno.

9. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R^4 es alquil C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo o ciano.

10. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R^5 es metilo.

11. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 10 en los que R^6 es hidrógeno, ciano, aminocarbonilo, mono- y di-metil- o -etilaminocarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

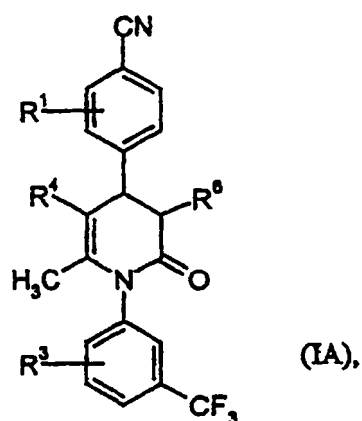
12. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 11 en los que R^7 es trifluorometilo o nitro.

13. Compuestos de fórmula general (IA)

5

10

15



20

en la que R¹, R³, R⁴ y R⁶ significan lo indicado en las reivindicaciones 1 a 12.

14. Procedimientos para sintetizar los compuestos de fórmula general (I) o (IA), respectivamente, según las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizados** porque:

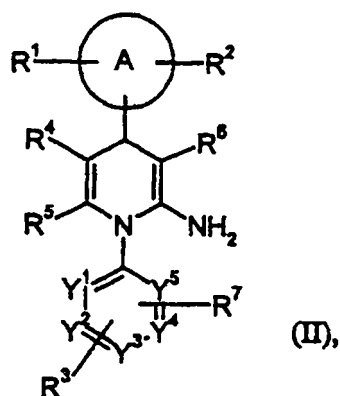
25

[A] compuestos de la fórmula general (II)

30

35

40



45

en la que R¹ a R⁷, A e Y¹ a Y⁵ significan lo indicado en las reivindicaciones 1 a 13,

se hidrolizan con agua

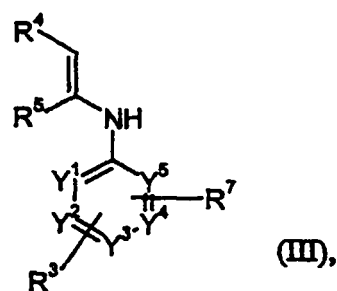
o

50

[B] compuestos de la fórmula general (III)

55

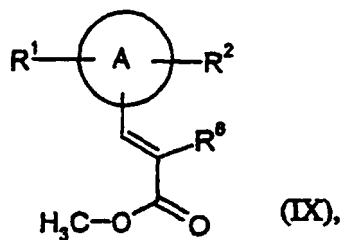
60



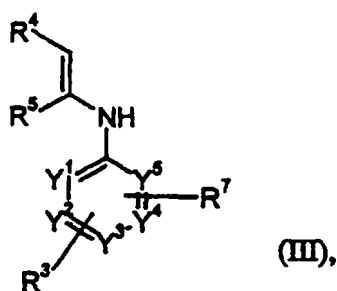
65

en la que R³, R⁴, R⁵, R⁷, e Y¹ a Y⁵ significan lo indicado en las reivindicaciones 1 a 13,

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general (IX)

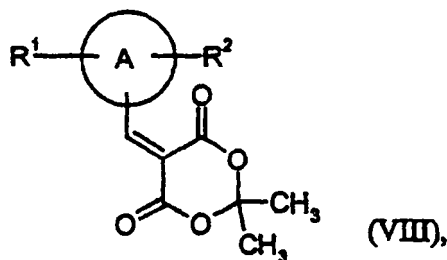


15 [C] compuestos de la fórmula general (III)



30 en la que R³, R⁴, R⁵, R⁷ e Y¹ a Y⁵ significan lo indicado en las reivindicaciones 1 a 13,

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general (VIII)



45 en la que R¹ y ² tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 13.

15. Una composición que contiene al menos un compuesto de fórmula general (I) o (IA), según las reivindicaciones 1 a 13, y un diluyente farmacológicamente aceptable.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15 para el tratamiento de procesos inflamatorios agudos y crónicos, isquémicos y/o de remodelación.

17. El procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con la reivindicación 15 y la 16, **caracterizado** porque los compuestos de fórmula general (I) o (IA), según las reivindicaciones 1 a 13, junto con los coadyuvantes convencionales se integran en una forma de aplicación adecuada.

18. Uso de los compuestos de fórmula general (I) o (IA), según las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de medicamentos.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 para la preparación de medicamentos para el tratamiento de procesos inflamatorios agudos y crónicos, isquémicos y/o de remodelación.

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el proceso es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome agudo coronario, infarto agudo de miocardio o desarrollo de fallo cardíaco.