



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 699**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 211/76** (2006.01)  
**A61K 31/4422** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05701362 .5**  
96 Fecha de presentación : **05.02.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1720857**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

54 Título: **Derivados de dihidropiridinona.**

30 Prioridad: **19.02.2004 EP 04003741**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.11.2011**

73 Titular/es:  
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Gielen-Haertwig, Heike;**  
**Albrecht, Barbara;**  
**Bauser, Marcus;**  
**Keldenich, Jörg;**  
**Li, Volkhart;**  
**Pernerstorfer, Josef;**  
**Schlemmer, Karl-Heinz y**  
**Telan, Leila**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 699 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de dihidropiridinona

La presente invención se refiere a nuevos derivados de dihidropiridinona, a procedimientos para su preparación, y a su uso en medicamentos, especialmente para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio agudo y desarrollo de insuficiencia cardíaca.

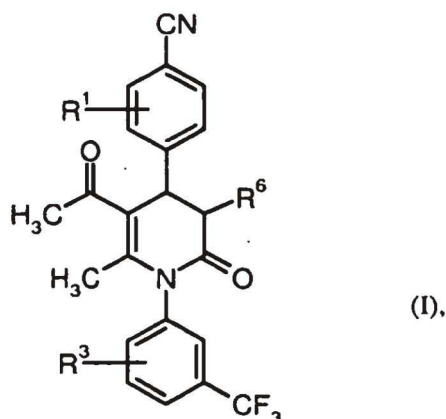
La proteína fibrosa elastina, que constituye un porcentaje apreciable de todo el contenido proteico en algunos tejidos tales como las arterias, algunos ligamentos, los pulmones y el corazón, puede hidrolizarse o destruirse de otra manera por un grupo selecto de enzimas clasificadas como elastasas. La elastasa de leucocitos humana (HLE, EC 3.4.21.37), también conocida como elastasa de neutrófilos humana (HNE), es una serina proteasa fuertemente básica, glicosilada y se encuentra en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) humanos. La HNE se libera a partir de los PMN activados y se ha implicado causalmente en la patogénesis de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. La HNE es capaz de degradar una amplia serie de proteínas de matriz incluyendo elastina y colágeno, y además de estas acciones sobre el tejido conectivo, la HNE tiene una amplia serie de acciones inflamatorias incluyendo la regulación positiva de la expresión del gen de la IL-8, la formación de edema, hiperplasia de glándulas mucosas e hipersecreción de moco. También actúa como mediador de lesiones tisulares por la hidrólisis de estructuras de colágeno, por ejemplo, en el corazón después de un infarto de miocardio agudo o durante el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, dañando de esta manera a las células endoteliales, promoviendo la extravasación de neutrófilos que se adhieren al endotelio e influyendo en el propio proceso de adhesión.

Las enfermedades pulmonares en las que se cree que interviene la HNE incluyen fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfisema pulmonar, incluyendo enfisema inducido por el hábito de fumar, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y fibrosis quística. En las enfermedades cardiovasculares, la HNE está implicada en la mayor generación de lesión de tejido isquémico seguida de disfunción del miocardio después de un infarto de miocardio agudo y en procesos de remodelación que se producen durante el desarrollo de la insuficiencia cardíaca. La HNE también se ha implicado causalmente en la artritis reumatoide, aterosclerosis, traumatismo craneal, cáncer y afecciones relacionadas en las que está implicada la participación de neutrófilos.

De esta manera, los inhibidores de la actividad de la HNE pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias, especialmente de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas [R.A. Stockley, Neutrophils and protease/antiprotease imbalance, *Am. J. Respir. Crit. Care* 160, S49-S52 (1999)]. Los inhibidores de la actividad de la HNE también pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento del síndrome miocárdico agudo, angina de pecho inestable, infarto de miocardio agudo e injertos de bypass de arteria coronaria (IBAC) [C.P. Tiefenbacher y col., Inhibition of elastase improves myocardial function after repetitive ischaemia and myocardial infarction in the rat heart, *Eur. J. Physiol.* 433, S563-S570 (1997); Dinerman y col., Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 15, 1559-1563 (1990)], del desarrollo de insuficiencia cardíaca [S.J. Gilbert y col., Increased expression of promatrix metalloproteinase-9 and neutrophil elastase in canine dilated cardiomyopathy, *Cardiov. Res.* 34, S377-S383 (1997)] y de la aterosclerosis [Dollery y col., Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaque, *Circulation* 107, 2829-2836 (2003)].

El 6-amino-1,4-bis(4-clorofenil)-5-ciano-2-metil-1,4-dihidro-3-piridinacarboxilato de etilo se ha sintetizado y ensayado para actividad antimicrobiana potencial, como se describe en A.W. Erian y col., *Pharmazie* 53 (11), 748-751 (1998). Los documentos WO 2004/020410 y WO 2004/620412 describen derivados de 1,4-dihidropiridinona como inhibidores de HNE para el tratamiento de enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio agudo e insuficiencia cardíaca

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



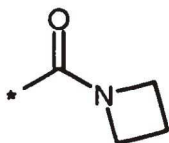
en la que

$R^1$  y  $R^3$ , independientemente entre sí, representan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluoro-metilo, alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$  o trifluorometoxi, en la que alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxi  $C_1-C_6$  puede estar sustituido adicionalmente con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi  $C_1-C_4$ ,

5

representa

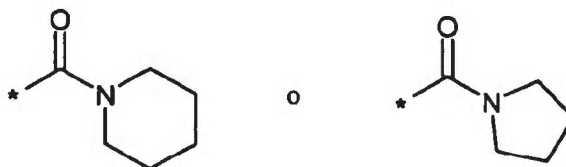
- un grupo de fórmula



10

que puede estar sustituido con hasta dos radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxycarbonilo, alcoxi  $C_1-C_6$  carbonilo y fenoxi, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con halógeno o trifluorometilo.

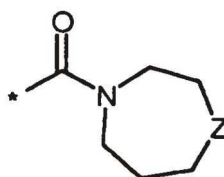
- \* un grupo de fórmula



15

que están sustituidos con uno o dos radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxycarbonilo, alcoxi  $C_1-C_6$  carbonilo, alcoxi  $C_1-C_6$  carbonilamino, oxo, *N*-alquil  $C_1-C_6$  imino, *N*-alcoxi  $C_1-C_6$  imino, bencilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con alquilo  $C_1-C_4$ ,

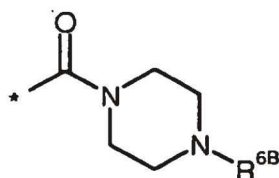
- un grupo de fórmula



20

en la que Z representa  $CH_2$  o  $N-R^{6A}$ , en la que  $R^{6A}$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquil  $C_1-C_6$  carbonilo o alcoxi  $C_1-C_6$  carbonilo,

- un grupo de fórmula

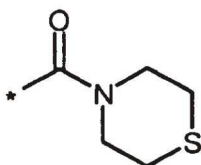


en la que  $R^{6B}$  se selecciona entre el grupo que consiste en

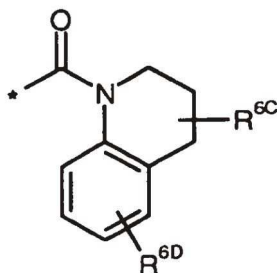
25

- fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxycarbonilo, alcoxi  $C_1-C_6$  carbonilo y alquil  $C_1-C_6$  carbonilo,

- cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>
  - alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o con heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno e hidroxicarbonilo,
- 5
- heteroarilcarbonilo de 5 a 6 miembros y
  - alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,
- un grupo de fórmula

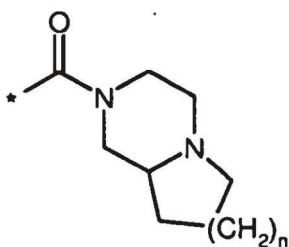


- 10 - un grupo de fórmula



en la que R<sup>6C</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sup>6D</sup> representa hidrógeno o halógeno,

- un grupo de fórmula



- 15 en la que n representa un número entero de 1 ó 2,

- mono- o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo o, al menos un resto alquilo, respectivamente, está sustituido con

- fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido adicionalmente con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxicarbonilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,
- 20
- alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido adicionalmente con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o hidroxicarbonilo,
  - fenoxi
- 25
- N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-N-fenilamino
  - cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>

- ciano
- o con
- un grupo de fórmula



5 en la que R<sup>6E</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

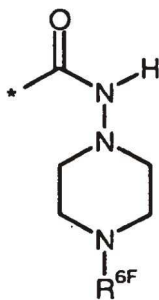
- N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N-cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> aminocarbonilo en el que el resto alquilo puede estar sustituido adicionalmente con fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, hidroxicarbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

10 - arilaminocarbonilo en el que el resto arilo está sustituido adicionalmente con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en trifluorometilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

- N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N-arilaminocarbonilo en el que el resto arilo está sustituido con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno, y/o en el que el resto alquilo está sustituido con fenilo,

o

15 - un grupo de fórmula



en la que R<sup>6F</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo.

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

20 Las sales fisiológicamente aceptables se prefieren en el contexto de la presente invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de acuerdo con la invención son sales no tóxicas que, en general, son accesibles por reacción de los compuestos (I) con una base inorgánica u orgánica o ácidos usados convencionalmente para este fin. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos (I) incluyen las sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de litio, potasio y sodio, las sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y calcio, las sales de amonio cuaternario tales como, por ejemplo, sales de trietil amonio, acetatos, benceno sulfonatos, benzoatos, dicarbonatos, disulfatos, ditartratos, boratos, bromuros, carbonatos, cloruros, citratos, diclorhidratos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, hexil resorcinatos, bromhidratos, clorhidratos, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lauratos, malatos, maleatos, mandelatos, mesilatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, nitratos, oleatos, oxalatos, palmitatos, pantotenatos, fosfatos, difosfatos, poligalacturonatos, salicilatos, estearatos, sulfatos, succinatos, tartratos, tosilatos, valeratos, y otras sales usadas para fines medicinales.

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

35 Los solvatos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con disolventes.

La presente invención incluye tanto los enantiómeros o diastereómeros individuales como los racematos

correspondientes o mezclas diastereoméricas de los compuestos de acuerdo con la invención, y sus sales respectivas. Además, todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos descritos anteriormente se incluyen de acuerdo con la presente invención. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en los isómeros individuales por procedimientos cromatográficos. Los racematos pueden resolverse en los enantiómeros respectivos por procedimientos cromatográficos en fases quirales o por resolución.

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

Alquilo, en general, representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo. Esto mismo se aplica a radicales tales como alcoxi, alquilamino, alcoxycarbonilo y alcoxycarbonilamino.

Alcoxi representa, ilustrativa y preferentemente, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi y *n*-hexoxi.

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

Alquilcarbonilo, en general, representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono que tiene una función carbonilo en la posición de unión. Los ejemplos no limitantes incluyen formilo, acetilo, *n*-propionilo, *n*-butirilo, isobutirilo, pivaloilo, *n*-hexanoilo.

Alquilcarbonilamino, en general, representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente 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. Los ejemplos no limitantes incluyen formilamino, acetilamino, *n*-propionilamino, *n*-butirilamino, isobutirilamino, pivaloilamino, *n*-hexanoilamino.

Alcoxycarbonilo representa, ilustrativa y preferentemente, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo y *n*-hexoxycarbonilo.

Alquenoxycarbonilo representa, ilustrativa y preferentemente, alloxycarbonilo, but-2-en-1-oxycarbonilo, pent-3-en-1-oxycarbonilo y hex-2-en-1-oxycarbonilo.

Alquilamino representa un radical alquilamino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente), que representa, ilustrativa y preferentemente, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *terc*-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-terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N-n*-pentilamino y *N-n*-hexil-*N*-metilamino.

Alquilaminocarbonilo representa un radical alquilaminocarbonilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente), que representa, ilustrativa y preferentemente, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *n*-pentilaminocarbonilo, *n*-hexilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N-n*-propilaminocarbonilo, *N*-iso-propil-*N-n*-propilaminocarbonilo, *N-terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N-n*-pentilaminocarbonilo y *N-n*-hexil-*N*-metilaminocarbonilo.

Alquilsulfoniloxi, en general, representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, que tiene una función sulfoniloxi (-SO<sub>2</sub>-O-) en la posición de unión y que está unido al grupo sulfonilo. Los ejemplos no limitantes incluyen metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, *n*-propilsulfoniloxi, isopropilsulfoniloxi, *n*-butilsulfoniloxi, *terc*-butilsulfoniloxi.

Cicloalquilo, en general, representa un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 8, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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

Arilo *per se* y en arilcarbonilo, ariloxycarbonilo o arilaminocarbonilo representa un radical carbocíclico aromático mono- a tricíclico que tiene generalmente de 6 a 14 átomos de carbono, que representa, ilustrativa y preferentemente, fenilo, naftilo y fenantrenilo.

Arilcarbonilo representa, ilustrativa y preferentemente, benzoilo y naftoilo.

Ariloxycarbonilo representa, ilustrativa y preferentemente, fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo.

Arilaminocarbonilo representa, ilustrativa y preferentemente, fenilaminocarbonilo y naftil-aminocarbonilo.

5 Heteroarilo representa un radical aromático mono- o bicíclico que tiene generalmente de 5 a 10 y preferentemente 5 o 6 átomos en el anillo y hasta 5 y, preferentemente, hasta 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en S, O y N, que representa, ilustrativa y preferentemente, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

10 Heterociclilo per se y en heterociclicarbonilo representa un radical heterocíclico no aromático mono- o policíclico, preferentemente mono- o bicíclico, que tiene generalmente de 4 a 10 y preferentemente de 5 a 8 átomos en el anillo y hasta 3 y preferentemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>. Los radicales heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Se da preferencia a radicales heterociclilo monocíclicos saturados, de 5 a 8 miembros, que tienen hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, tales como, ilustrativa y preferentemente tetrahidrofurano-2-ilo, pirrolin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, perhidroazepinilo.

15 Heterociclicarbonilo representa, ilustrativa y preferentemente, tetrahidrofurano-2-carbonilo, pirrolidin-1-carbonilo, pirrolidin-2-carbonilo, pirrolidin-3-carbonilo, pirrolin-carbonilo, piperidin-carbonilo, morfolin-carbonilo, perhidroazepincarbonilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

Un símbolo \* cerca de un enlace representa el punto de unión en la molécula.

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

20 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, independientemente entre sí, representan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o trifluorometoxi, en la que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden estar sustituidos adicionalmente con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

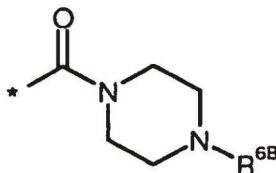
R<sup>6</sup> representa

- un grupo de fórmula



que están sustituidos con uno o dos radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilamino, oxo, pirrolidino, piperidino y morfolino,

- un grupo de fórmula



en la que R<sup>6B</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,
- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o con heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno e hidroxycarbonilo,

y

- alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

-mono- o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo o al menos un resto alquilo, respectivamente, está sustituido con

- 5
- fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido adicionalmente con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxicarbonilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

- alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido adicionalmente con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o hidroxicarbonilo,

10 o con

- un grupo de fórmula



en la que R<sup>6E</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

15 o

- N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>aminocarbonilo, en el que el resto alquilo puede estar sustituido adicionalmente con fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, hidroxicarbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo.

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

20 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

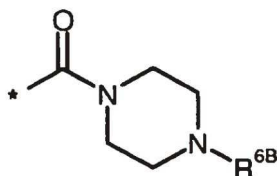
R<sup>6</sup> representa

- un grupo de fórmula



25 que están sustituidos con uno o dos radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilamino, oxo, pirrolidino, piperidino y morfolino,

- un grupo de fórmula



30 en la que R<sup>6B</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,



- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, tetrahydrofurilo, morfolinilo, tienilo o con fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, cloro e hidroxicarbonilo,

5 y

- alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

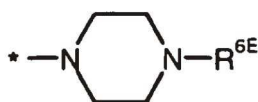
- mono- o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo o al menos un resto alquilo, respectivamente, está sustituido con

10 • fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido adicionalmente con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxicarbonilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

- alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que está sustituido adicionalmente con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o hidroxicarbonilo,

15 o con

- un grupo de fórmula



en la que R<sup>6E</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con fluoro, cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

20 o

- N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-N-cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo puede estar sustituido adicionalmente con fenilo, furilo, piridilo, hidroxicarbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo.

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

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

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

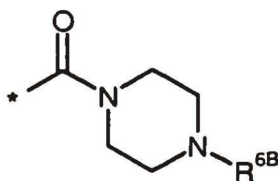
R<sup>6</sup> representa

- un grupo de fórmula



30 que están sustituidos con uno o dos radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilamino, oxo, pirrolidino, piperidino y morfolino,

- un grupo de fórmula



en la que R<sup>6B</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

5 • fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

• alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, tetrahydrofurilo, morfolinilo, tienilo o con fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, cloro e hidroxicarbonilo,

10 y

• alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

- mono- o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo o al menos un resto alquilo, respectivamente, está sustituido con

15 • fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido adicionalmente con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxicarbonilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

• alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que está sustituido adicionalmente con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o hidroxicarbonilo,

20 o con

• un grupo de fórmula



en la que R<sup>6E</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con flúor, cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

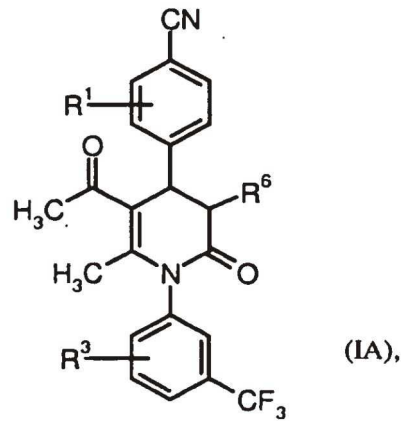
25 o

-N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-N-cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo puede estar sustituido adicionalmente con fenilo, furilo, piridilo, hidroxicarbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo.

En otra realización igualmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

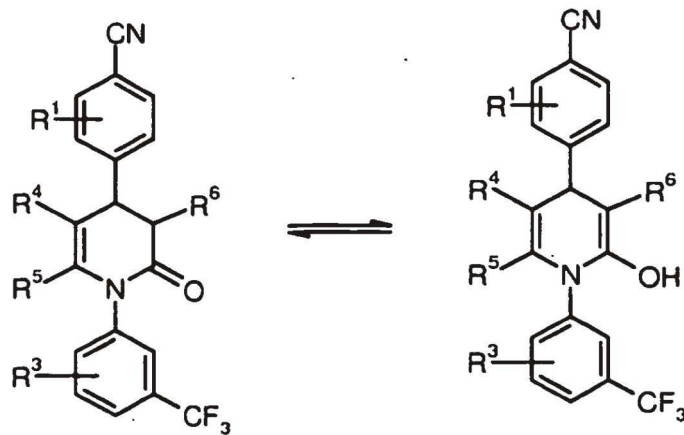
30 En otra realización igualmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

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



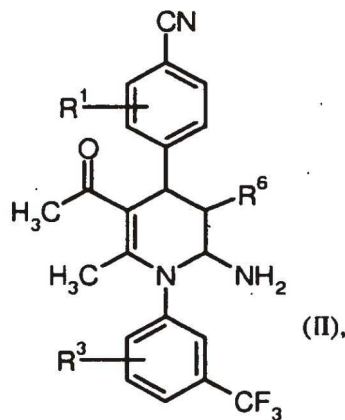
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> tienen el significado indicado anteriormente.

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



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

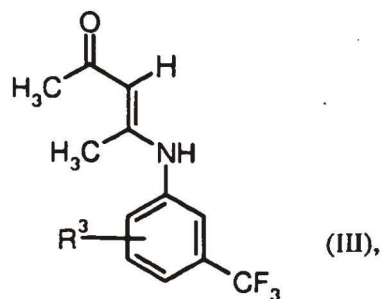
[A] compuestos de fórmula general (II)



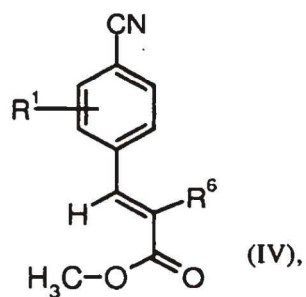
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> tienen el significado descrito anteriormente,

- 10 se hidrolizan con agua, o

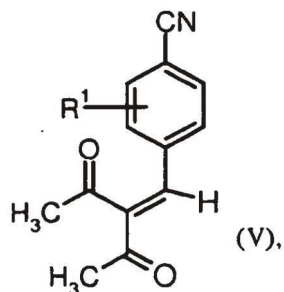
[B] compuestos de fórmula general (III)



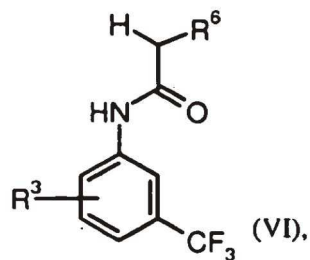
en la que  $R^3$  tiene el significado descrito anteriormente,  
se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general (IV)



5 en la que  $R^1$ ,  $R^6$  tienen el significado descrito anteriormente, o  
[C] compuestos de fórmula general (V)

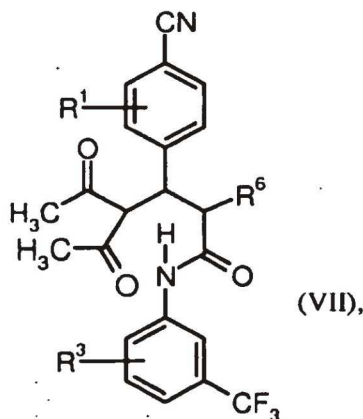


en la que  $R^1$  tiene el significado descrito anteriormente,  
se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general (VI)



10

en la que  $R^3$ ,  $R^6$  tienen el significado descrito anteriormente,  
en presencia de fluoruro de *N*-tetrabutilamonio para dar compuestos de fórmula general (VII)



en la que R<sup>1</sup> tiene el significado descrito anteriormente,

que después se ciclan para dar compuestos de fórmula general (I) en presencia de una resina de intercambio de iones ácidos, tal como Amberlyst®-15, y un agente de deshidratación, tal como sulfato de magnesio.

#### 5 Procedimiento [A]

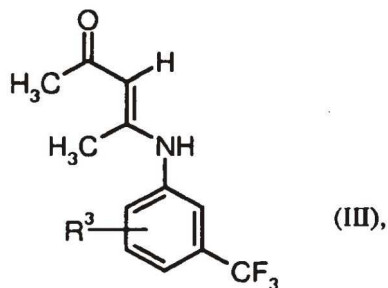
Los disolventes adecuados para el procedimiento, generalmente, son disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de reacción. Éstos incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, 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 anteriormente. Para el procedimiento se prefiere agua y ácido acético.

El procedimiento puede tener lugar en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados para el procedimiento generalmente son ácidos orgánicos o inorgánicos. Éstos incluyen, preferentemente, 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 a ácido acético o ácido trifluoroacético. El ácido se emplea en una cantidad de aproximadamente 0,25 mol a 100 mol, respecto a 1 mol del compuesto de fórmula general (II).

El procedimiento, en general, se realiza en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente de +60 °C a +130 °C.

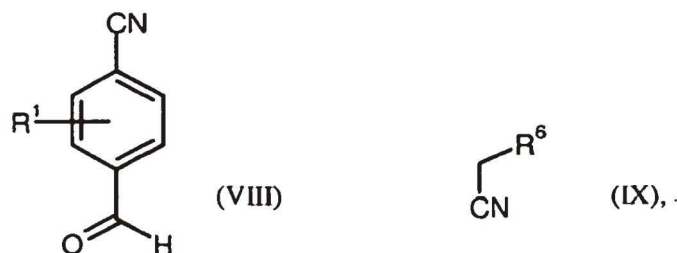
El procedimiento se realiza generalmente a una presión normal. Sin embargo, también es posible realizarlo a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 50 a 500 kPa).

Los compuestos de fórmula general (II) pueden sintetizarse condensando compuestos de fórmula general (III)



25 en la que R<sup>3</sup> tiene el significado descrito anteriormente,

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



en las que  $R^1$  y  $R^6$  tienen el significado descrito anteriormente. Como alternativa, los compuestos de las fórmulas generales (VIII) y (IX) pueden hacerse reaccionar en primer lugar, y el producto resultante se hace reaccionar después con o sin aislamiento con compuestos de fórmula general (III) en una segunda etapa.

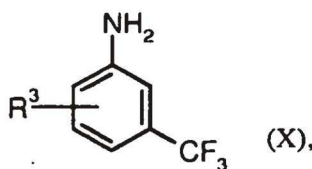
- 5 Los disolventes adecuados para el procedimiento, generalmente, son disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de reacción. Éstos incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, 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  
10 anteriormente. Para el procedimiento se prefiere etanol.

- Las bases adecuadas para el procedimiento generalmente son bases orgánicas o inorgánicas. Éstas incluyen, preferentemente, aminas cíclicas, tales como, por ejemplo, piperidina, morfolina, *N*-metilmorfolina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, o tri-alkuil ( $C_1$ - $C_4$ )-aminas, tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina. Se da  
15 preferencia a piperidina. La base se emplea en una cantidad de aproximadamente 0,1 mol a 10 mol, preferentemente de 0,1 mol a 1 mol, respecto a 1 mol del compuesto de fórmula general (III).

El procedimiento, en general, se realiza en un intervalo de temperatura de +20 °C a + 150 °C, preferentemente de +60 °C a + 130 °C.

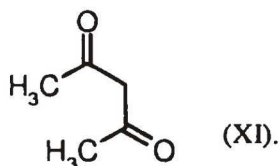
- 20 El procedimiento se realiza generalmente a una presión normal. Sin embargo, también es posible realizarlo a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 50 a 500 kPa).

Los compuestos de fórmula general (III) pueden sintetizarse haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (X)



en la que  $R^3$  tiene el significado descrito anteriormente,

con compuestos de fórmula general (XI)



- 25 Los disolventes adecuados para el procedimiento, generalmente, son disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de reacción. Éstos incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 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 también puede emplearse ácido acético como  
30 disolvente. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Para el procedimiento se prefiere etanol, tolueno o benceno.

Los ácidos adecuados para el procedimiento generalmente son ácidos orgánicos o inorgánicos. Éstos incluyen, preferentemente, 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 a ácido acético o ácido trifluoroacético. El ácido se emplea en una cantidad de aproximadamente 0,25 mol a 100 mol, respecto a 1 mol de los compuestos de las fórmulas generales (X) y (XI), respectivamente.

El procedimiento, en general, se realiza en un intervalo de temperatura de +20 °C a + 150 °C, preferentemente de +60 °C a + 130 °C.

El procedimiento se realiza generalmente a una presión nominal. Sin embargo, también es posible realizarlo a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 50 a 500 kPa).

Los compuestos de las fórmulas generales (VIII), (IX), (X) y (XI) se conocen *per se*, o pueden prepararse por procedimientos habituales.

#### Procedimiento [B]

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

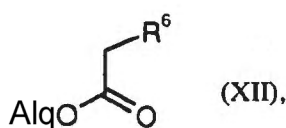
Los disolventes adecuados para el procedimiento, generalmente, son disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de reacción. Éstos incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahydrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, 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 anteriormente. Para el procedimiento se prefiere etanol.

Las bases adecuadas para el procedimiento generalmente son bases orgánicas o inorgánicas. Éstas incluyen, preferentemente, aminas cíclicas, tales como, por ejemplo, piperidina, morfolina, *N*-metilmorfolina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, o tri-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminas, tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina. Se da preferencia a piperidina. La base se emplea en una cantidad de aproximadamente 0,1 mol a 10 mol, preferentemente de 0,1 mol a 1 mol, respecto a 1 mol del compuesto de fórmula general (III).

El procedimiento, en general, se realiza en un intervalo de temperatura de +20 °C a + 150 °C, preferentemente de +60 °C a + 130 °C.

El procedimiento se realiza generalmente a una presión normal. Sin embargo, también es posible realizarlo a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 50 a 500 kPa).

Los compuestos de fórmula general (IV) se conocen *per se*, o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (VIII), en la que tiene el significado descrito anteriormente, con compuestos de fórmula general (XII)



en la que R<sup>6</sup> tiene el significado descrito anteriormente y Alq representa alquilo, en presencia de una base.

Los disolventes adecuados para el procedimiento, generalmente, son disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de reacción. Éstos incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahydrofurano, 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 anteriormente. Para el procedimiento se prefiere metanol, etanol o tolueno.

Las bases adecuadas para el procedimiento generalmente son bases orgánicas o inorgánicas. Éstas incluyen, preferentemente, aminas cíclicas, tales como, por ejemplo, piperidina, morfolina, *N*-metilmorfolina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, o tri-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminas, tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina. Se da preferencia a piperidina. La base se emplea en una cantidad de aproximadamente 0,1 mol a 10 mol, preferentemente de 1 mol a 3 mol, respecto a 1 mol del compuesto de fórmula general (XII).

El procedimiento, en general, se realiza en un intervalo de temperatura de +20 °C a + 150 °C, preferentemente de +60 °C a + 130 °C.

El procedimiento se realiza generalmente a una presión normal. Sin embargo, también es posible realizarlo a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 50 a 500 kPa).

Los compuestos de fórmula general (XII) se conocen *per se*, o pueden prepararse por procedimientos habituales.

#### Procedimiento [C]

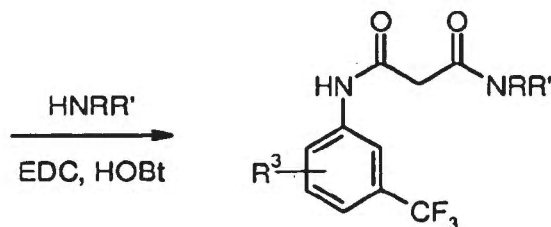
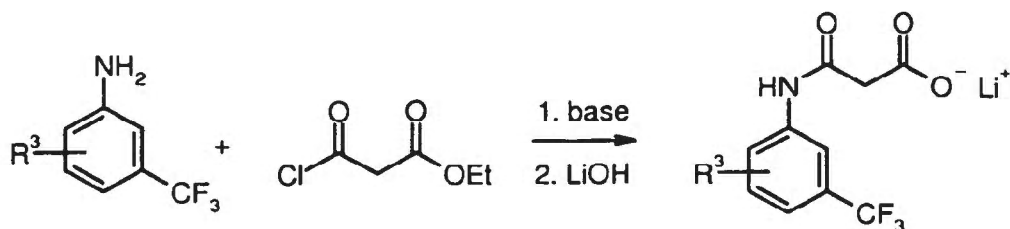
- 5 La reacción (V) + (VI)  $\rightarrow$  (VII) se realiza preferentemente a temperatura ambiente, en tetrahidrofurano como disolvente. La reacción (VII)  $\rightarrow$  (I) se realiza preferentemente en disolventes alcohólicos, tales como metanol o etanol, en un intervalo de temperatura de +20 °C a +80 °C.

El procedimiento se realiza generalmente a una presión normal. Sin embargo, también es posible realizarlo a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 50 a 500 kPa).

- 10 Los compuestos de fórmula general (V) están disponibles por condensación de Knoevenagel entre los compuestos de fórmula general (VIII) y (XI).

Los compuestos de fórmula general (VI) pueden sintetizarse siguiendo la secuencia de reacción ilustrada en el Esquema 1:

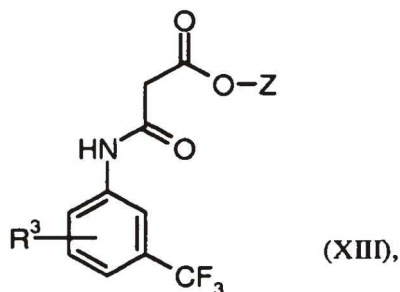
#### Esquema 1



15

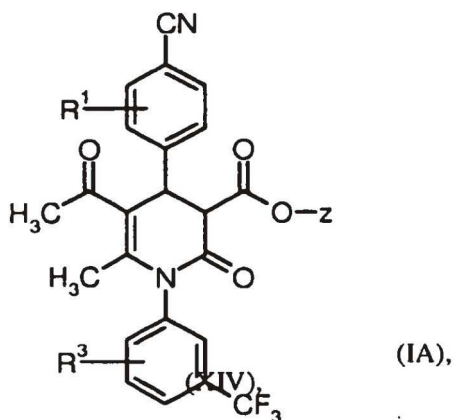
[EDC = *N*'-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida x HCl; HOBT = 1-hidroxil-1H-benzotriazol x H<sub>2</sub>O].

En una variación del procedimiento [C], los compuestos de fórmulas generales (I) pueden sintetizarse también haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (V) con compuestos de fórmula general (XIII)



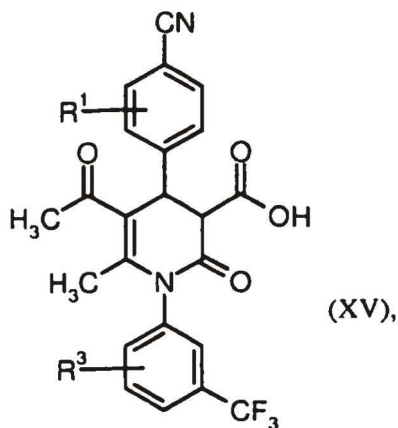
- 20 en la que R<sup>3</sup> tiene el significado descrito anteriormente, y Z representa bencilo o alilo, en la secuencia de dos etapas descrita anteriormente para dar compuestos de fórmula general (XIV)





en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y Z tienen el significado descrito anteriormente,

que se convierten después, por hidrogenólisis (para Z = bencilo) o escisión de éster de alilo catalizada por paladio (para Z = alilo) en ácidos carboxílicos de fórmula general (XV)



5

en la que  $R^1$  y  $R^3$  tienen el significado descrito anteriormente,

y posteriormente acoplarse con aminas primarias o secundarias (como está comprendido en la definición de  $R^6$ , como se ha descrito anteriormente) en presencia de un agente de condensación y una base, para dar los derivados de amida de fórmula general (I).

10 La reacción de hidrogenólisis en la etapa (XIV)  $\rightarrow$  (XV) (para Z = bencilo) se realiza preferentemente a temperatura ambiente en tetrahidrofurano como disolvente, usando paladio como catalizador de hidrogenación. La reacción se realiza generalmente a una presión normal. Sin embargo, también es posible realizarlo a presión elevada (por ejemplo, en un intervalo de 100 kPa a 1000 kPa).

15 La escisión del éster de alilo en la etapa (XIV)  $\rightarrow$  (XV) (para Z = alilo) se realiza preferentemente a temperatura ambiente en tetrahidrofurano como disolvente, usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) como catalizador, junto con morfolina.

Los disolventes adecuados para la reacción de formación de amida en la etapa (XV)  $\rightarrow$  (I), generalmente, son disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de reacción. Éstos incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, o hidrocarburos, tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, o hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, u otros disolventes, tales como acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilpropileno urea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Para el procedimiento se prefiere dimetilsulfóxido.

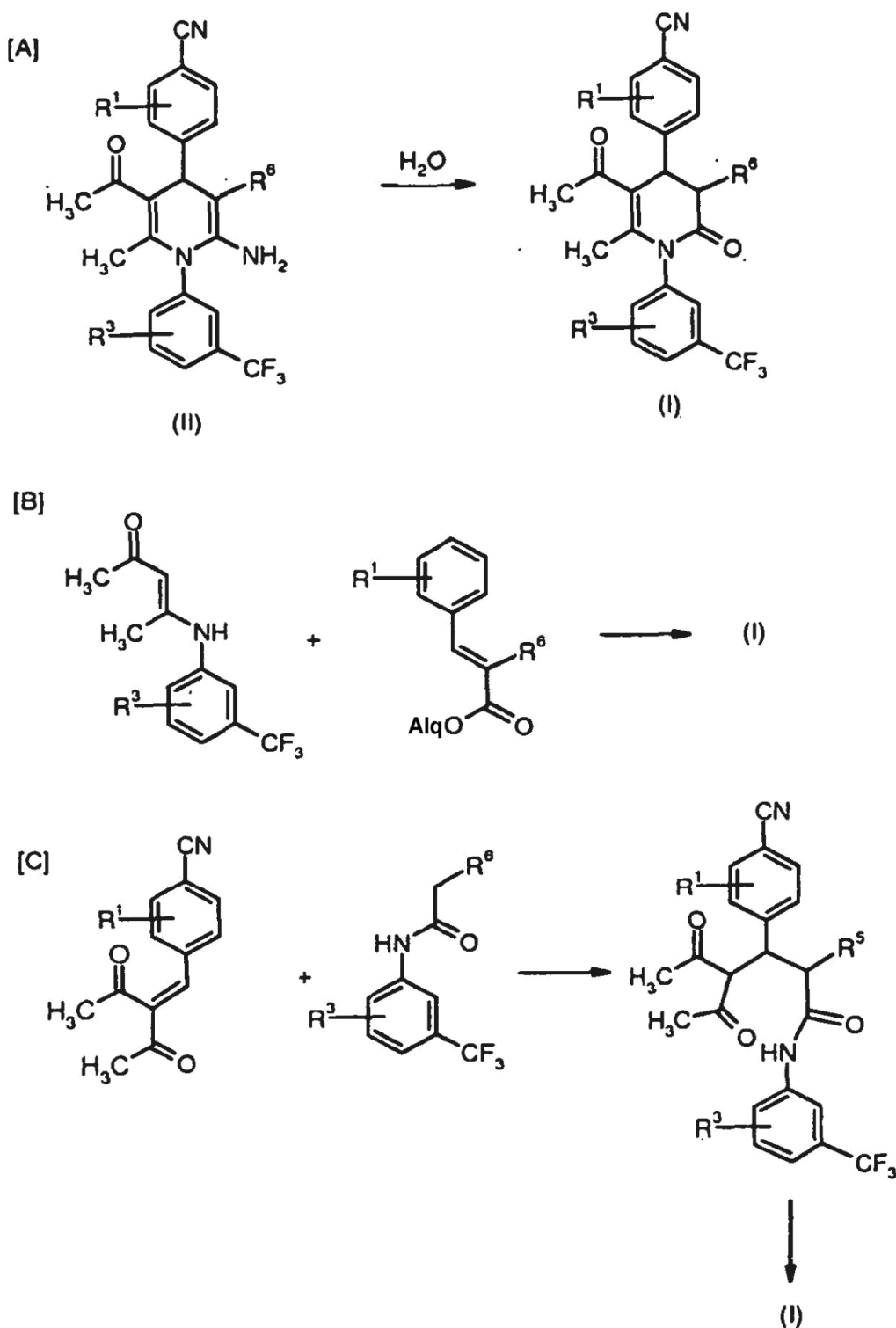
25 Los agentes de acoplamiento adecuados para la reacción de formación de amida en la etapa (XV)  $\rightarrow$  (I) incluyen, por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N*-dietil-, *N,N*-dipropil-, *N,N*-diisopropil-, *N,N*-dicrolohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), o derivados de fosgeno tales como *N,N*-

5 carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio, tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o 2-*terc*-butil-5-metil-isoxazolio-perclorato, o derivados de acilamino, tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o agentes tales como isobutilcloroformiato, anhídrido del ácido propanofosfónico, éster dietílico del ácido cianofosfónico, clorurote bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-  
10 tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), opcionalmente junto con agentes auxiliares, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y con bases tales como  
15 carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato sódico o potásico, o bases orgánicas, tales como trialkil aminas o aminas cíclicas, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. Para el procedimiento se prefiere TBTU junto con *N,N*-diisopropiletilamina.

La reacción de formación de amida en la etapa (XV) → (I) se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a + 100 °C, preferentemente de 0 °C a +40 °C. El procedimiento se realiza generalmente a una presión normal.  
15 Sin embargo, también es posible realizarlo a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 50 a 500 kPa).

Los procedimientos mencionados anteriormente pueden ilustrarse mediante el siguiente Esquema 2:

Esquema 2



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

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

Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibitoria de la elastasa de

neutrófilos humana (HNE) y, por lo tanto, son adecuados para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la HNE. Por lo tanto, pueden proporcionar 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 de dificultad respiratoria aguda (SDRA), en particular enfisema pulmonar, incluyendo enfisema inducido por el hábito de fumar, y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), bronquitis crónica y bronquiectasia. Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar además un tratamiento eficaz para enfermedades isquémicas cardiovasculares tales como el síndrome coronario agudo, infarto de miocardio agudo, angina de pecho estable e inestable, injertos de bypass de arteria coronaria (IBAC) y del desarrollo de insuficiencia cardiaca, para la aterosclerosis, enfermedad de la válvula mitral, defectos del tabique auricular, angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), inflamación después de una cirugía a corazón abierto y para la hipertensión pulmonar. También pueden resultar útiles para un 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 eritematoso sistémico, pénfigo buloso, septicemia, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática, enfermedad de Behcet, sinusitis fúngica alérgica, sinusitis alérgica, enfermedad de Crohn, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, pielonefritis aguda, enfermedades colorrectales, otitis media supurativa crónica, úlceras venosas crónicas en las piernas, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones bacterianas y virales, traumatismo craneal, ictus 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, preferentemente junto con una o más sustancias de vehículo o excipiente farmacológicamente seguras, y también su uso para los fines mencionados anteriormente.

El componente activo puede actuar de forma sistémica y/o local. Para este fin, puede aplicarse de una manera adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntiva, ótica o como un implante.

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

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

La aplicación parenteral puede realizarse evitando una etapa de absorción (por vía intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbar) o con la inclusión de una absorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de aplicación parenterales útiles incluyen preparaciones de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Las formas adecuadas para otras vías de aplicación incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas de inhalación (incluyendo, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas/soluciones nasales, pulverizaciones; comprimidos o cápsulas para administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para los oídos y los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leche, pastas, polvos de espolvoreo o implantes.

Los componentes activos pueden convertirse en las formas de aplicación mencionadas de una manera conocida per se. Esto se realiza usando excipientes farmacéuticamente adecuados, no tóxicos e inertes. Éstos incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo dodecil sulfato sódico), agentes dispersantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como ácido ascórbico) colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o agentes para corregir el sabor y/o el olor.

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

A pesar de esto, puede ser necesario en ciertas circunstancias desviarse de las cantidades mencionadas, particularmente en función del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual hacia el componente activo, la manera de preparación y el momento o intervalo en el que tiene lugar dicha aplicación. Por ejemplo, puede ser suficiente en algunos casos usar una cantidad menor que la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos tendrá que excederse el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir las en una pluralidad de dosis individuales distribuidas a lo largo del día.

Los porcentajes en los ensayos y ejemplos que se proporcionan a continuación, a menos que se indique otra cosa, son en peso; las partes son en peso. Las relaciones de disolventes, las relaciones de dilución y las concentraciones

indicadas para soluciones líquido/líquido están basadas, en todos los casos, en el volumen.

#### A. Evaluación de la actividad fisiológica

El potencial de los compuestos de la invención para inhibir la actividad elastasa de neutrófilos puede demostrarse, por ejemplo, usando los siguientes ensayos:

#### 5 I. Ensayos enzimáticos *in vitro* de elastasa de neutrófilos humana (HNE)

##### Contenido del ensayo

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

concentración adecuada (véase más adelante) de HNE (18 U/mg liofil., N° 20927.01, SERVA Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Alemania) en tampón de ensayo;

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

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

#### **Ejemplo I-A**

#### 15 **Inhibición *in vitro* de HNE usando un sustrato peptídico fluorogénico (señal de lectura continua, formato de ensayo 384 MTP):**

En este protocolo, se usa el sustrato de la elastasa MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (N° 324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). La solución de ensayo se prepara mezclando 10  $\mu$ l de dilución de compuesto de ensayo, 20  $\mu$ l de dilución de enzima HNE (concentración final 8 - 0,4  $\mu$ U/ml, rutinariamente 2,1  $\mu$ U/ml) y 20  $\mu$ l de dilución de sustrato (concentración final 1 mM - 1  $\mu$ M, rutinariamente 20  $\mu$ M), respectivamente. La solución se incuba durante 0 - 2 h a 37 °C (rutinariamente una hora). La fluorescencia de la AMC liberada debido a la reacción enzimática se mide a 37 °C (lector de placas TECAN spectra fluor plus). El porcentaje de aumento de la fluorescencia (ex. 395 nm, em. 460 nm) es proporcional a la actividad de la elastasa. Los valores de  $CI_{50}$  se determinan por gráficos de RFU frente a [I]. Los valores de  $K_m$  y  $K_n$  (ap.) se determinan por gráficos de Lineweaver-Burk y se convierten en valores de  $K_i$  por gráficos de Dixon.

25 Los ejemplos de preparación tienen valores de  $CI_{50}$  dentro del intervalo de 10 nM - 1  $\mu$ M en este ensayo. En la Tabla 1 se proporcionan datos representativos:

**Tabla 1**

<b>Ejemplo N°</b>	<b><math>CI_{50}</math> [nM]</b>
19	40
22	80
23	80
24	80
27	30
28	80
34	60
45	70
54	60
61	50

#### **Ejemplo I-B**

#### 30 **Inhibición *in vitro* de HNE usando un sustrato de elastina insoluble, fluorogénico (señal de lectura discontinua, formato de ensayo 96 MTP):**

En este protocolo, se usa el sustrato de elastasa elastina-fluoresceína (N° 100620, ICN Biomedicals GmbH, Eschwege, Alemania). La solución de ensayo se prepara mezclando 3  $\mu$ l de dilución de compuesto de ensayo, 77  $\mu$ l de dilución de enzima HNE (concentración final 0,22 U/ml - 2,2 mU/ml, rutinariamente 21,7  $\mu$ U/ml) y 80  $\mu$ l de suspensión de sustrato (concentración final 2 mg/ml). La suspensión se incuba durante 0 - 16 horas a 37 °C (rutinariamente cuatro horas) en condiciones de agitación suave. Para detener la reacción enzimática, se añaden 160  $\mu$ l de ácido acético 0,1 M a la solución de ensayo (concentración final 50 mM). La elastina-fluoresceína polimérica se deposita por centrifugación (centrífuga Eppendorf 5804, 3.000 rpm, 10 min). El sobrenadante se transfiere a una nueva MTP y se mide la fluorescencia de la fluoresceína del péptido liberado debida a la reacción enzimática (lector de placas BMG Fluostar). El porcentaje de fluorescencia (ex. 490 nm, em. 520 nm) es proporcional

40

a la actividad de la elastasa. Los valores de  $CI_{50}$  se determinan por gráficos de RFU frente a [I].

## II. Ensayo de neutrófilos humanos *in vitro*

### Ejemplo II-A

#### Ensayo de elastólisis de PMN *in vitro*:

- 5 Este ensayo se usa para determinar el potencial elastolítico de células polimorfonucleares (PMN) humanas y evaluar la proporción de degradación debida a la elastasa de neutrófilos [véase Z.W. She y col., Am J. Respir. Cell. Mol. Biol. 9, 386-392 (1993.)].

10 Se aplica como un revestimiento elastina tritiada, en suspensión, en una placa de 96 pocillos 10  $\mu$ g por pocillo. Se añaden compuestos de ensayo y de referencia [ZD-0892 (J. Med Chem. 40, 1876-1885, 3173-3181 (1997), documento WO 95/21855) e inhibidor de proteasa  $\alpha 1$  ( $\alpha 1PI$ )] a los pocillos a las concentraciones apropiadas. Se separan los PMN humanos de la sangre venosa periférica de donantes sanos y se resuspenden en medio de cultivo. Los neutrófilos se añaden a los pocillos revestidos a concentraciones que varían entre  $1 \times 10^6$  y  $1 \times 10^5$  células por pocillo. Como control positivo para el ensayo se usa elastasa pancreática porcina (1,3  $\mu$ M) y como inhibidor positivo de la elastasa de neutrófilos se usa  $\alpha 1PI$  (1,2  $\mu$ M). El control celular es PMN sin compuesto a cada densidad celular apropiada. Las células más los compuestos se incuban en un incubador humidificado a 37 °C durante 4 horas. Las placas se centrifugan para permitir la recolección del sobrenadante celular únicamente. El sobrenadante se transfiere en volúmenes de 75  $\mu$ l a pocillos correspondientes de una Lumaplate™ de 96 pocillos (placas de recuento de centelleo sólido). Las placas se secan hasta que no es visible el líquido en los pocillos y se leen en un contador beta durante 3 minutos por pocillo.

- 20 La elastólisis de la  $^3H$ -elastina da como resultado un aumento en el recuento en el sobrenadante. Una inhibición de esta elastólisis muestra una reducción, con respecto al control celular, de tritio en el sobrenadante.  $\alpha 1PI$  proporcionó una inhibición del  $83,46 \pm 3,97$  % (media  $\pm$  e.t.m.) a 1,2  $\mu$ M (n = 3 donantes diferentes a  $3,6 \times 10^5$  células por pocillo). Se obtuvieron valores de  $CI_{50}$  para el compuesto de referencia ZD-0892 de  $45,50 \pm 7,75$  nM (media  $\pm$  e.t.m.) (n = 2 donantes diferentes a  $3,6 \times 10^5$  células por pocillo).

- 25 Dado que ZD-0892 es un inhibidor selectivo de la elastasa de PMN junto con los datos de la inhibición de  $\alpha 1PI$ , estos resultados indican que la mayor parte de la degradación de elastina por PMN se debe a la liberación de la elastasa de neutrófilos, y no a otra enzima elastolítica tal como metaloproteasas de matriz (MMP). Los compuestos de la presente invención se evalúan con respecto a su actividad inhibidora en este modelo de elastólisis de neutrófilos dependiente de HNE.

### 30 Ejemplo II-B

#### Inhibición *in vitro* de elastasa unida a la membrana:

- 35 La medición de la inhibición de la elastasa unida a las membranas de neutrófilos se realiza usando un ensayo de neutrófilos humanos. Se estimulan neutrófilos con LPS a 37 °C durante 35 min y después se centrifugan a 1600 rpm. Posteriormente, la elastasa unida a la membrana se fija a los neutrófilos con paraformaldehído al 3 % y glutaraldehído al 0,25 % durante 3 min a 4 °C. Los neutrófilos después se centrifugan y se añaden vehículo y el compuesto bajo evaluación, seguido de la adición del sustrato MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (Nº 324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) a 200  $\mu$ M. Después de una incubación de 25 min a 37 °C, la reacción se termina con PMSF (fluoruro de fenilmetanosulfonilo) y la fluorescencia se lee a ex: 400 nm y em: 505 nm. Los valores de  $CI_{50}$  se determinan por interpolación a partir de gráficos de fluorescencia relativa frente a concentración de inhibidor.

## III. Modelos *in vivo*

### Ejemplo III-A

#### Modelo *in vivo* de lesión pulmonar aguda en la rata:

- 45 La instilación de elastasa de neutrófilos humana (HNE) en pulmón de rata produce una lesión pulmonar aguda. El grado de esta lesión puede evaluarse midiendo la hemorragia pulmonar.

50 Se anestesian ratas con Hypnorm/Hypnovel/agua y se instila HNE o solución salina administrada mediante un micropulverizador en los pulmones. Los compuestos de ensayo se administran por inyección intravenosa, por sonda oral o por inhalación a tiempos establecidos antes de la administración de HNE. Sesenta minutos después de la administración de la elastasa, los animales se sacrifican por una sobredosis de anestésico (pentobarbitona sódica) y los pulmones se lavan con 2 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) heparinizada. Se registra el volumen de lavado broncoalveolar (LBA) y las muestras se mantienen en hielo. Cada muestra de LBA se centrifuga a 900 r.p.m. durante 10 minutos a 4-10 °C. El sobrenadante se desecha y el sedimento celular se resuspende en PBS y la muestra se centrifuga de nuevo. El sobrenadante se desecha de nuevo y el sedimento celular se

resuspende en 1 ml de bromuro de cetiltrimetil amonio (CTAB)/PBS para lisar las células. Las muestras se congelan hasta que se ensaya el contenido de sangre. Antes del ensayo de hemorragia, las muestras se descongelan 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. Como blanco se incluyen 100 µl de CTAB al 0,1 %/PBS. La absorbancia de los contenidos de los pocillos se mide a 415 nm usando un espectrofotómetro. Se construye una curva patrón midiendo la DO a 415 nm de diferentes concentraciones de sangre en CTAB al 0,1 %/PBS. Los valores del contenido de sangre se calculan por comparación con la curva patrón (incluida en cada placa) y se normalizan para el volumen de fluido LBA recuperado.

Los compuestos de la presente invención se evalúan por vía intravenosa, por vía oral o por inhalación con respecto a su actividad inhibidora en este modelo de hemorragia inducida por HNE en la rata.

### Ejemplo III-8

#### Modelo *in vivo* de infarto de miocardio agudo en la rata:

Se ensayan inhibidores de elastasa en un modelo de infarto inducido con hilo en ratas. Ratas Wistar macho (que pesan > 300 g) reciben 10 mg/kg de aspirina 30 minutos antes de la cirugía. Se anestesian con isoflurano y se ventilan (120-130 pulsos/min, volumen de pulso 200-250 µl; Mini Vent Type 845, Hugo Sachs Elektronik, Alemania) durante toda la cirugía. Después de una toracotomía izquierda en el cuarto espacio intercostal, se abre el pericardio y se exterioriza brevemente el corazón. Se pone un hilo alrededor de la arteria coronaria izquierda (ACI) sin obstruir la arteria. El hilo se pasa por debajo de la piel hasta el cuello del animal. Se cierra el tórax y se deja que el animal se recupere durante 4 días. En el quinto día, las ratas se anestesian con éter durante 3 minutos y se ata el hilo y se obstruye la ACI bajo control ECG. Los compuestos de ensayo se administran antes o después de la obstrucción de la ACI por os, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa (infusión en embolada o permanente). Después de una obstrucción de 1 hora, se vuelve a abrir el hilo para permitir la reperfusión. Se escinden los corazones y se determina los tamaños de infarto 48 horas después tiñendo los corazones reobstruidos con azul de Evans, seguido de tinción con TTC (cloruro de trifeníltetrazolio) de secciones de corazón de 2 mm. Las áreas normóxicas (sin tejido obstruido) muestran una tinción azul, las áreas isquémicas (tejido obstruido pero superviviente) muestran una tinción roja y las áreas necróticas (tejido obstruido muerto) permanecen de color blanco. Cada sección de tejido se explora y se determinan los tamaños de infarto por planimetría en ordenador.

### B. Ejemplos

#### Abreviaturas:

30	DMSO	Dimetilsulfóxido
	ENI	ionización con electro-nebulización (para EM)
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	CL-EM	cromatografía líquida acoplada con espectroscopía de masas
	min	minuto(s)
35	EM	espectroscopía de masas
	RMN	resonancia magnética nuclear
		del teor. del teórico (rendimiento)
	T <sub>r</sub>	tiempo de retención (para HPLC)

#### Procedimiento CL-EM 1

40 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 11 agua + 0,5 ml ácido fórmico al 50%, Eluyente B: 11 acetonitrilo + 0,5 ml ácido fórmico al 50%; Gradiente: 0,0 min 90% A → 2,5 min 30% A → 3,0 min 5% A → 4,5 min 5% A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/ 3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 208-400 nm.

#### Procedimiento CL-EM 2

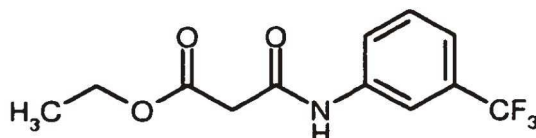
45 Instrumento EM: Micromass TOF (LCT); Instrumento HPLC: 2 columnas intercambiables, Waters 2690; Columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 µm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0,0 min 100% A → 0,2 min 95% A → 1,8 min 25% A → 1,9 min 10% A → 2,0 min 5% A → 3,2 min 5% A; Horno: 40 °C; Flujo: 3,0 ml/min; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento HPLC 3

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; Columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ ; Eluyente A: 5 ml  $\text{HClO}_4$ /l agua, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min 2% B  $\rightarrow$  0,5 min 2% B  $\rightarrow$  4,5 min 90% B  $\rightarrow$  6,5 min 90% B; Flujo: 0,75 ml/min; Horno: 30  $^\circ\text{C}$ ; Detección UV: 210 nm.

5 Materiales de Partida:**Ejemplo 1A**

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



10 A una solución agitada de 3-trifluorometilanilina (1,90 g, 11,8 mmol), trietilamina (1,43 g, 14,5 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (1 mg) en diclorometano (20 ml) a 0  $^\circ\text{C}$  se le añade cloruro de etil malonilo (1,78 g, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante una noche, después se deja reposar durante dos días. Se añade agua (20 ml) y el producto se extrae con diclorometano (1 l). La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de amonio (500 ml) y solución saturada de cloruro sódico (200 ml), se seca sobre sulfato de magnesio monohidrato, se filtra y se concentra. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice con mezclas ciclohexano / acetato de etilo como eluyente.

15

Rendimiento: 3 g (92% del teor.)

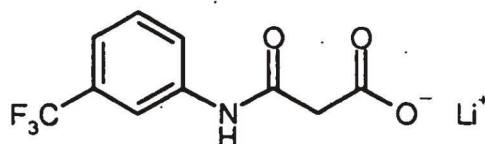
HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 4,38$  min.

EM (ENIpos):  $m/z = 276$  (M+H) $^+$

20  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,55$  (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).

**Ejemplo 2A**

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



25 A una solución en tetrahidrofurano (350 ml) de 3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-propanoato de etilo (5 g, 18,17 mmol) (Ejemplo 1A) se le añade hidróxido de litio (435 mg, 18,17 mmol) en agua (150 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se concentra dando un sólido de color blanco. El producto en bruto se usa sin purificación adicional.

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

HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 3,88$  min,  $\lambda_{\text{máx}} 202$  nm

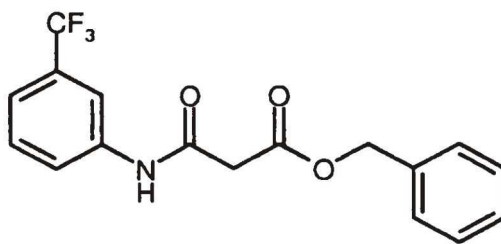
30 EM (ENIpos):  $m/z = 254$  (M+H) $^+$

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 12,84$  (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 2,90 (s, 2H).

**Ejemplo 3A**

3-Oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]propanoato de bencilo





- 5 A una solución agitada de 3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]propanoato de litio (2,0 g, 7,9 mmol) (Ejemplo 2A) en agua (15 ml) se le añade una solución de Aliquat 336® (3,1 g) y bromuro de bencilo (1,35 g, 7,5 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se agita durante dos días a temperatura ambiente, después se extrae con diclorometano (500 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 60 con mezclas ciclohexano / acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 2 g (75% del teor.)

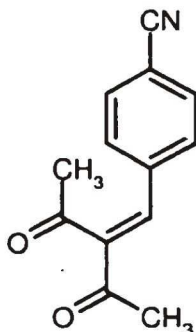
EM (ENIpos):  $m/z = 355 (M+NH_4)^+$

- 10 HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 4,80 \text{ min}$ ,  $\lambda_{\text{máx}} = 204 \text{ nm}$

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,33$  (s a, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,49-7,30 (m, 7H), 5,24 (s, 2H), 3,54 (s, 2H).

#### Ejemplo 4A

4-(2-Acetil-3-oxobut-1-en-1-il)benzonitrilo



- 15 Una solución de 4-cianobenzonitrilo (20 g, 0,15 mol), 2,4-pentanodiona (17 g, 0,17 mol), piperidina (130 mg, 1,5 mmol) y ácido *p*-tolueno sulfónico (260 mg, 1,5 mmol) en tolueno (400 ml) se calienta a reflujo durante una noche con un purgador Dean-Stark. La solución se concentra al vacío y se purifica sobre gel de sílice con mezclas ciclohexano / acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 30 g (92% del teor.)

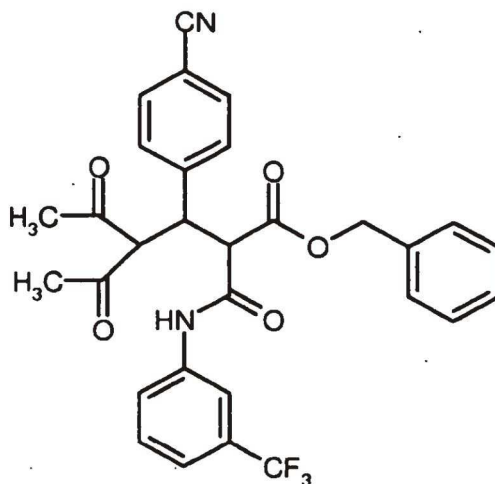
- 20 HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 3,81 \text{ min}$ ,  $\lambda_{\text{máx}} = 284 \text{ nm}$

EM (ENIpos):  $m/z = 231 (M+NH_4)^+$

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,68$  (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

#### Ejemplo 5A

4-Acetil-3-(4-cianofenil)-5-oxo-2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil)-hexanoato de bencilo



5 A una solución agitada de 3-oxo-3-([3-(trifluorometil)fenil]amino)propanoato de bencilo (6,7 g, 19,2 mmol) (Ejemplo 3A) y 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)benzonitrilo (4,2 g, 19,2 mmol) (Ejemplo 4A) en tetrahidrofurano (140 ml) se le añade fluoruro de tetrabutilamonio (9,9 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano). La reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, después se concentra al vacío y se cromatografía sobre gel de sílice 60 con mezclas ciclohexano / acetato de etilo como eluyente. El producto se aísla como una mezcla de diastereómeros.

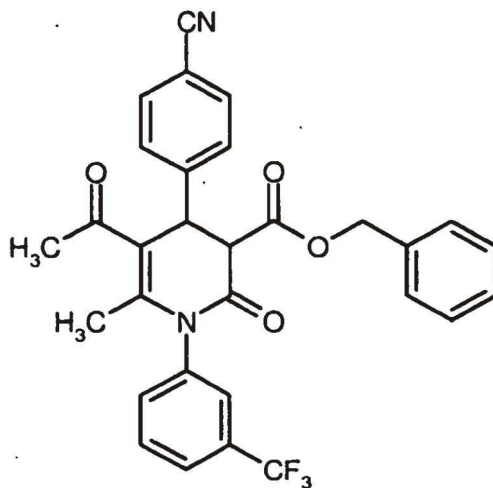
Rendimiento: 4,3 g (40% del teor.)

EM (ENIpos):  $m/z = 551 (M+H)^+$

HPLC: (procedimiento 3):  $T_r = 5,07 \text{ min}$ ,  $\lambda_{\text{máx}} = 200 \text{ nm}$ .

#### 10 Ejemplo 6A

5-Acetil-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina-3-carboxilato de bencilo



15 Una suspensión de 4-acetil-3-(4-cianofenil)-5-oxo-2-([3-(trifluorometil)fenil]amino)-carbonil)hexanoato de bencilo (7,5 g, 15,6 mmol) (Ejemplo 5A), sulfato de magnesio anhidro (15 g, 125 mmol) y Amberlyst 15® (7,5 g) en etanol (300 ml) se agita durante una noche a reflujo. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de una capa de celite y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 60 con mezclas ciclohexano / acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 4,64 g (64% del teor.)

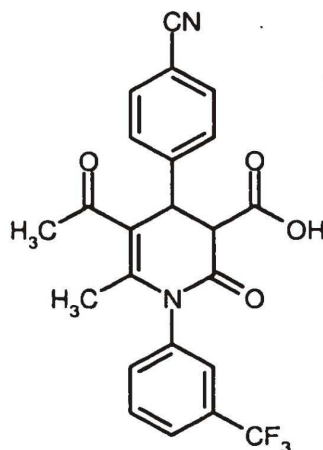
HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 5,12 \text{ min}$ ,  $\lambda_{\text{máx}} = 200 \text{ nm}$

20 EM (ENIpos):  $m/z = 533 (M+H)^+$

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,79-6,96 (m, 13H), 5,47 (d,  $J$  = 11,9 Hz, 1H), 5,12 (d,  $J$  = 11,8 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 3,87 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

### Ejemplo 7A

Acido 5-acetil-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina-3-carboxílico



5

Una suspensión agitada de 5-acetil-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropiridina-3-carboxilato de bencilo (7,5 g, 14 mmol) (Ejemplo 6A) y paladio al 10% sobre carbono (255 mg) en tetrahidrofurano (975 ml) se trata con hidrógeno gas a temperatura ambiente a presión atmosférica. Después de 15 minutos, la reacción se detiene y la solución se filtra y se concentra. El residuo se usa inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicionales.

10

### Ejemplos de Preparación:

Procedimiento general para la preparación de derivados de dihidropiridinona-3-carboxamida:

Una solución del Ejemplo 7A (0,10 mmol), tetrafluoroborato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanaminio (0,13 mmol), diisopropiletilamina (0,20 ml) y un componente de amina respectivo (0,10 mmol) en dimetilsulfóxido (0,50 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se purifica por cromatografía CL-EM preparativa [preparación de muestras: 100 mmol en 0,8 ml de DMSO; columnas: Kromasil-100AC<sub>18</sub>, 50 x 20 mm, 5,0 mm (gradientes ácidos), Zorbax Extend C<sub>18</sub>, 50 x 20 mm, 5,0 mm (gradientes básico): eluyente (ácido): A = acetonitrilo, B = agua + ácido fórmico al 0,1%; eluyente (básico): A = acetonitrilo, B = agua + trietilamina al 0,1%; gradiente: 0,0 min 90% B → 0,75 min 90% B → 5,5 min 0% B → 6,5 min 0% B → 7,0 min 90% B; caudal HPLC: 40 ml/min; detección UV (2 longitudes de onda): 214 nm / 254 nm].

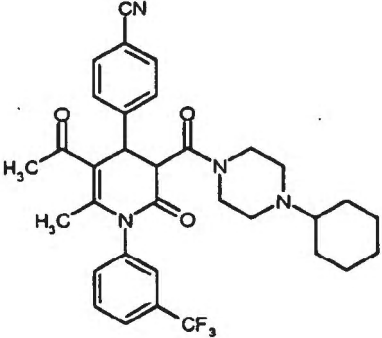
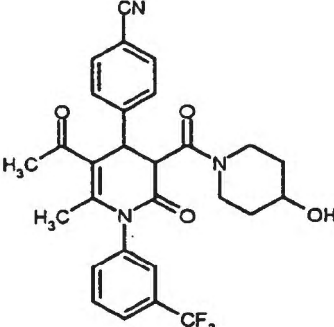
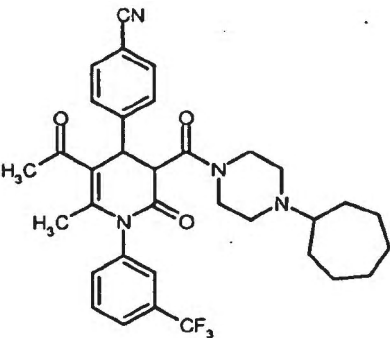
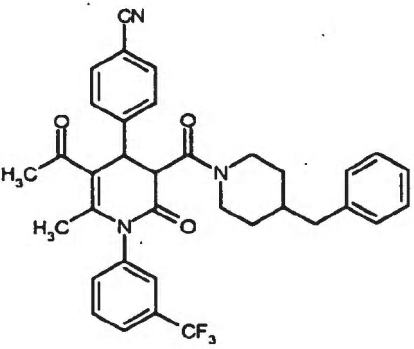
15

20

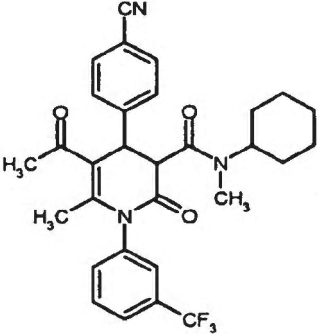
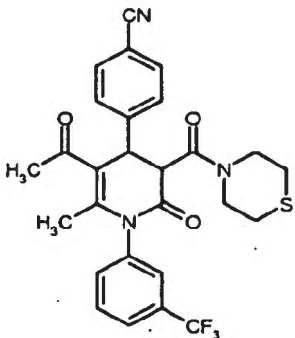
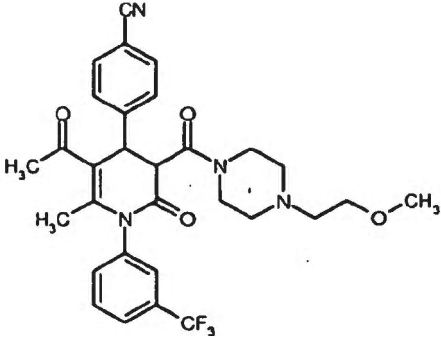
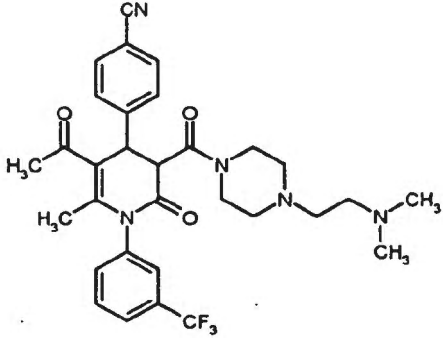
Usando este procedimiento, se obtienen los siguientes ejemplos (los componentes de amina empleados en estas reacciones están disponibles en el mercado, se conocen *per se* o pueden prepararse por procedimientos habituales):

Ejemplo Nº	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
1		28	588	2,76 (1)

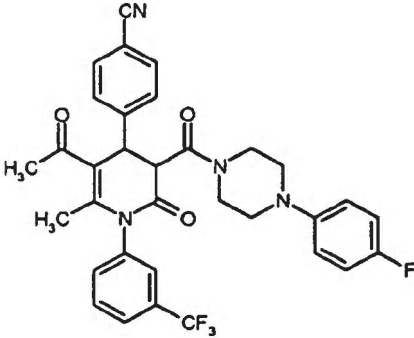
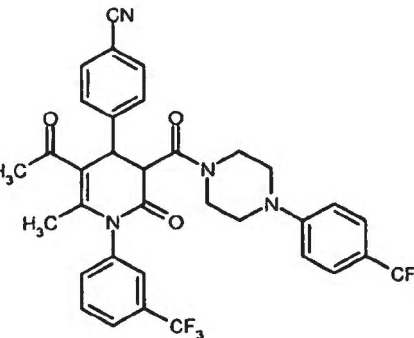
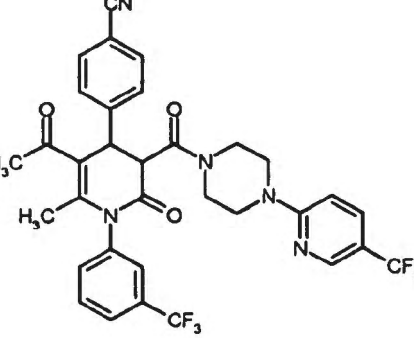
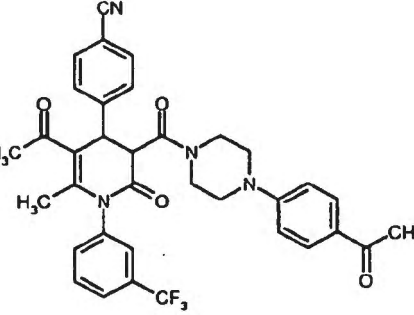
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
2		14	594	2,12 (1)
3		8	527	2,17 (1)
4		16	608	2,2 (1)
5		11	601	2,96 (1)

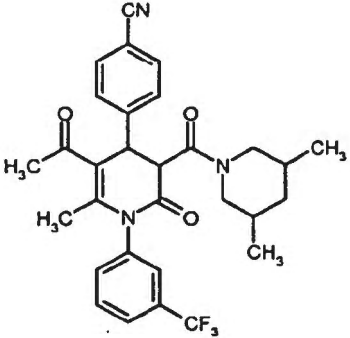
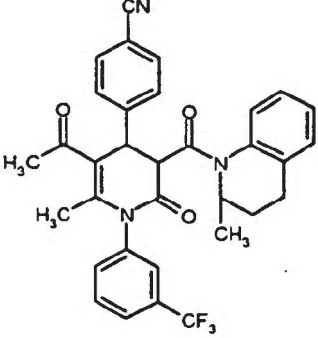
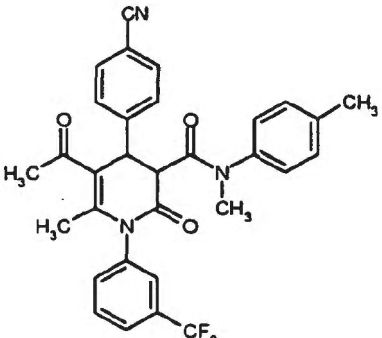
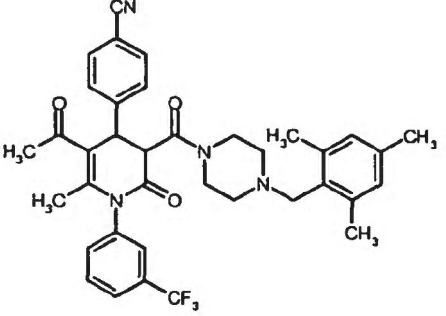
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
6		9	539	2,78 (1)
7		48	529	2,18 (2)
8		21	570	1,95 (1)
9		31	583	1,9 (1)

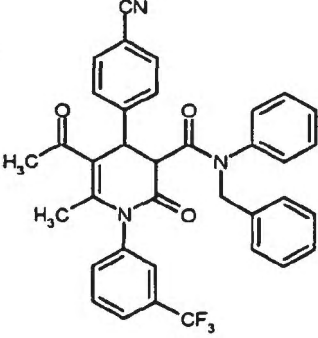
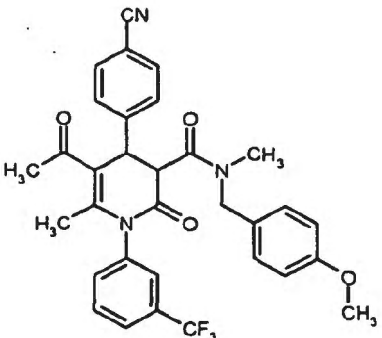
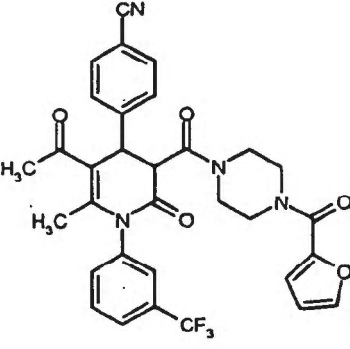
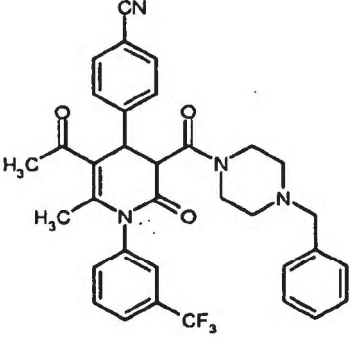
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
10		45	606	2,77 (1)
11		44	656	2,96 (1)
12		34	657	2,88 (1)
13		28	630	2,61 (1)

(continuación)

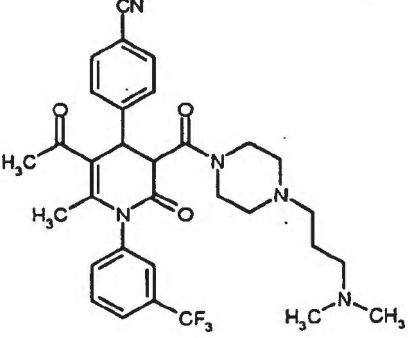
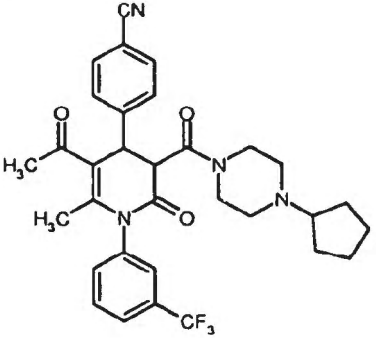
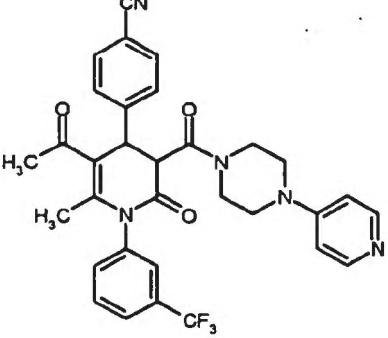
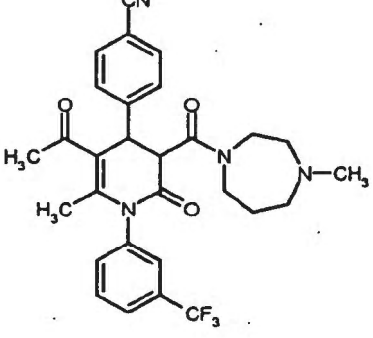
Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
14		14	539	2,82 (1)
15		11	573	2,89 (1)
16		14	547	2,77 (1)
17		31	644	2,44 (1)

(continuación)

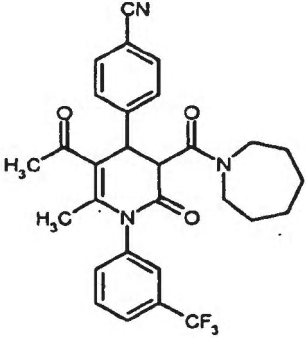
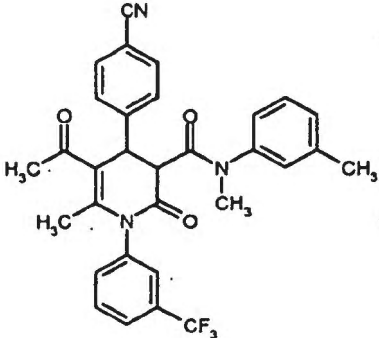
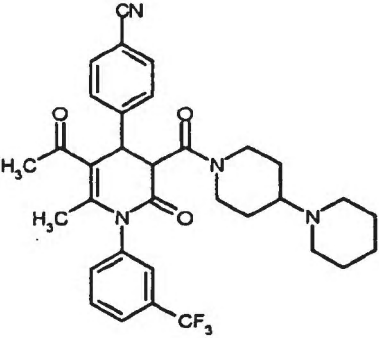
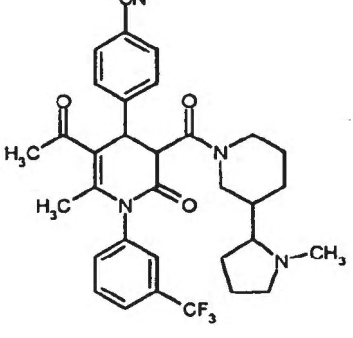
Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
18		14	609	2,96 (1)
19		20	577	2,69 (1)
20		47	606	2,41 (1)
21		20	602	2,16 (1)



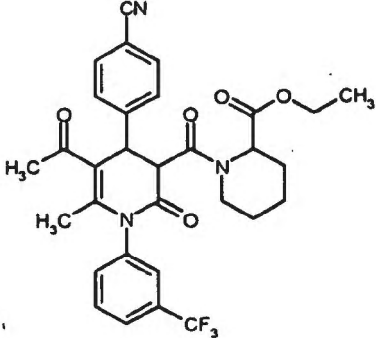
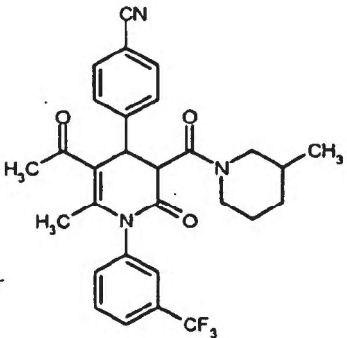
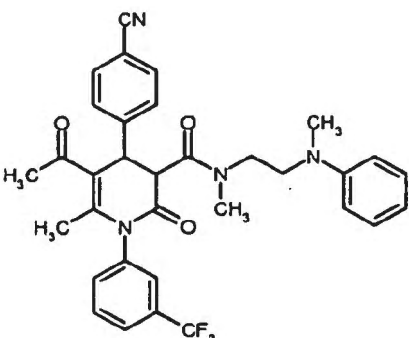
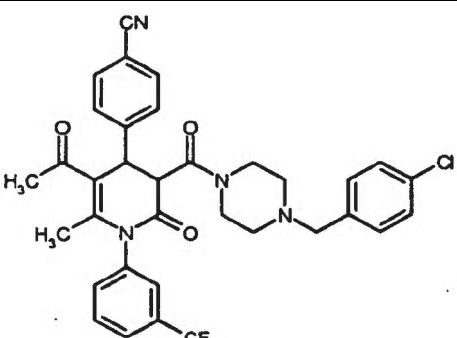
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
22		39	597	1,67 (1)
23		21	580	2,05 (1)
24		39	589	1,95 (1)
25		27	540	1,88 (1)

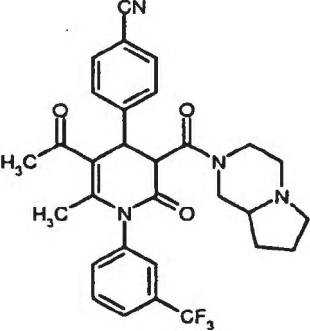
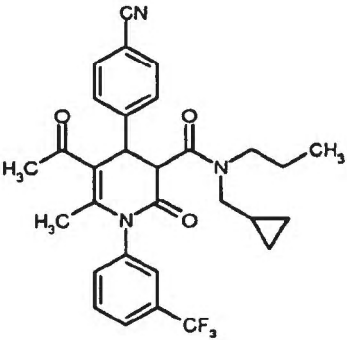
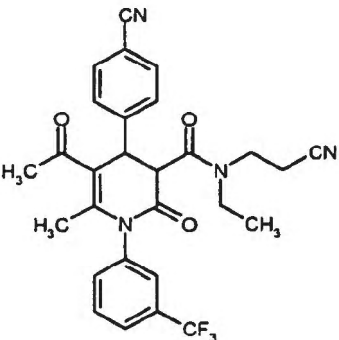
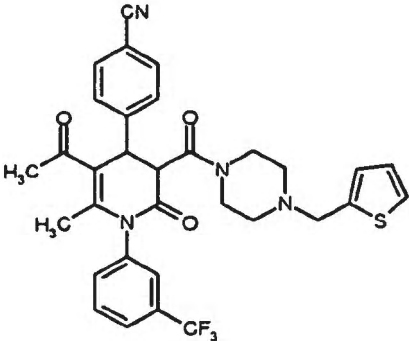
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
26		22	525	2,62 (1)
27		31	547	2,76 (1)
28		10	594	1,97 (1)
29		11	594	1,99 (1)

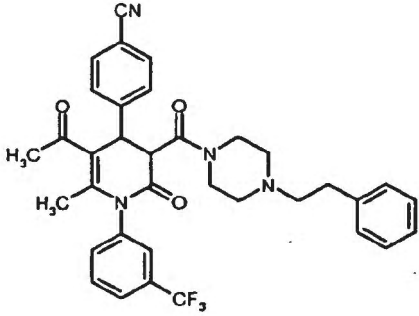
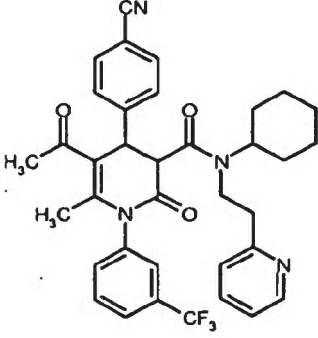
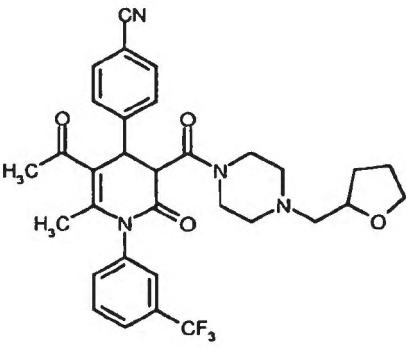
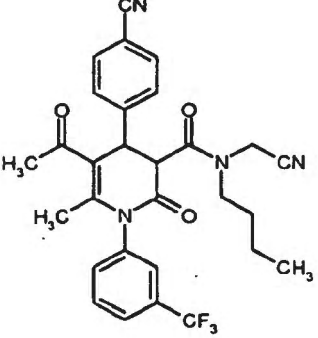
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
30		31	583	2,77 (1)
31		21	525	2,69 (1)
32		31	590	2,79 (1)
33		26	636	2,3 (1)

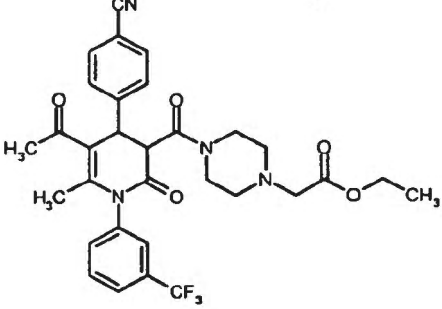
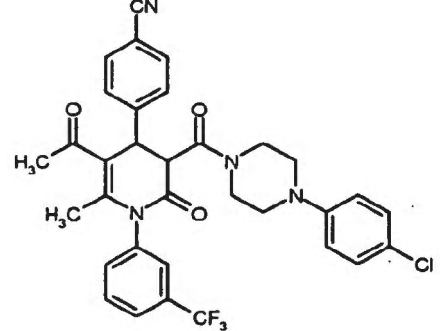
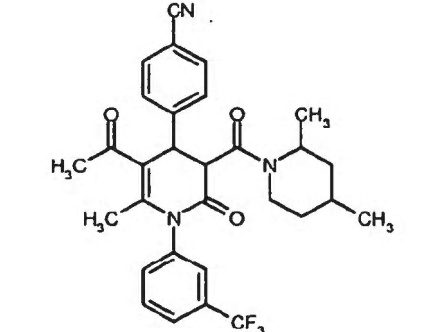
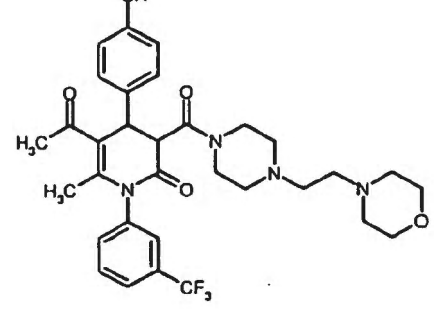
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
34		22	552	1,93 (1)
35		7	539	2,78 (1)
36		47	524	2,45 (1)
37		9	608	2,16 (1)

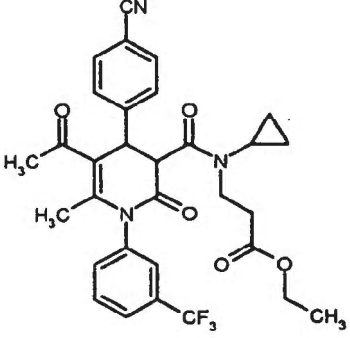
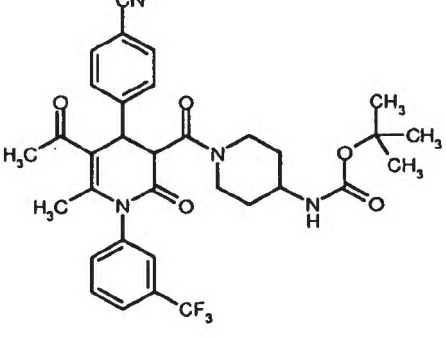
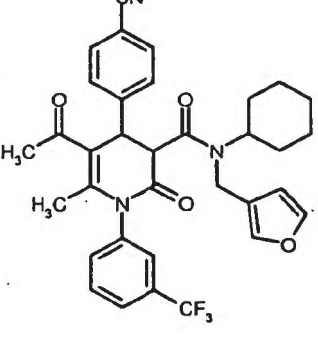
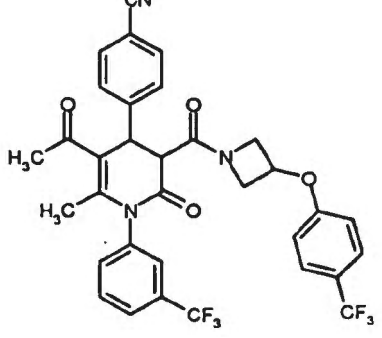
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
38		27	616	2,23 (1)
39		42	630	2,44 (1)
40		21	596	2,0 (1)
41		29	538	2,67 (1)

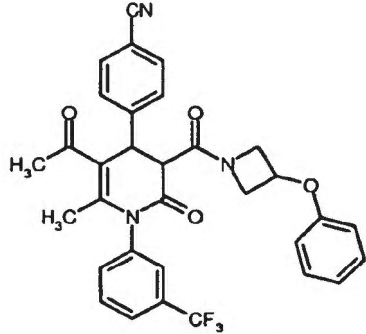
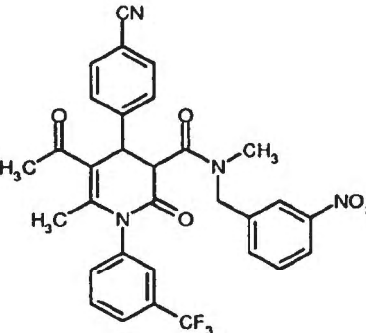
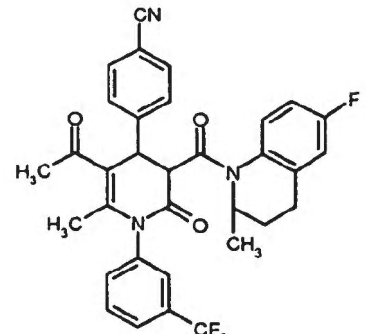
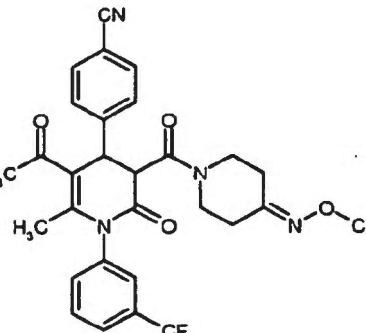
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
42		13	598	2,24 (1)
43		82	622	2,91 (1)
44		12	539	2,76 (1)
45		19	625	1,9 (1)

(continuación)

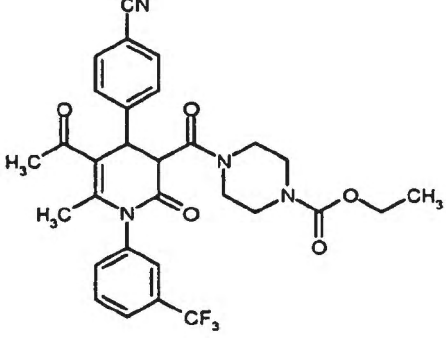
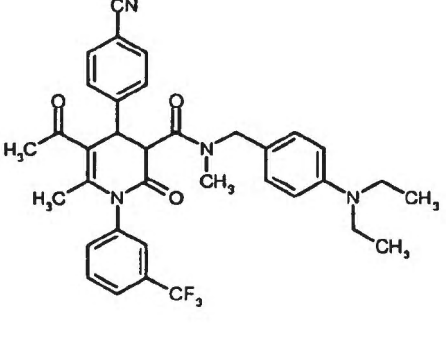
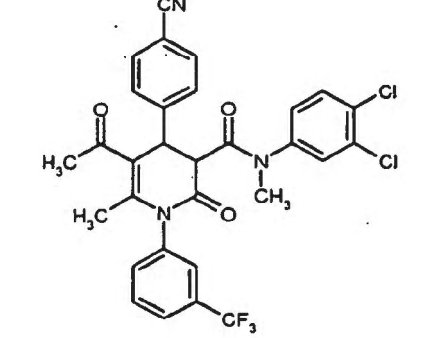
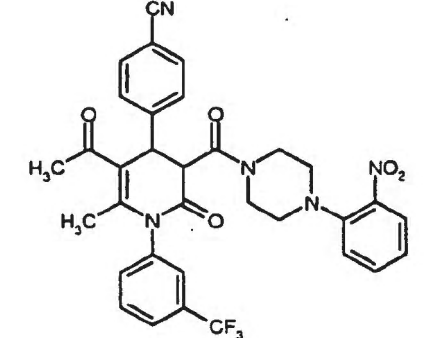
Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
46		22	583	2,67 (1)
47		6	626	2,65 (1)
48		18	605	2,98 (1)
49		24	643	2,91 (1)

(continuación)

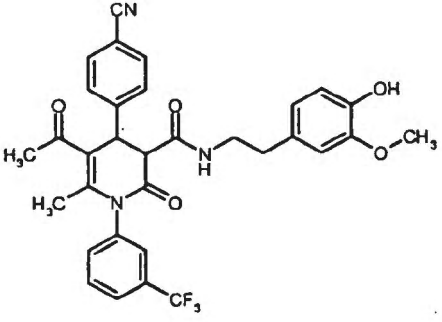
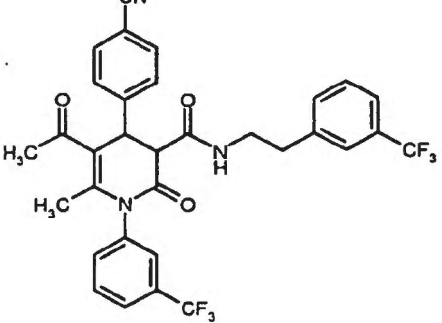
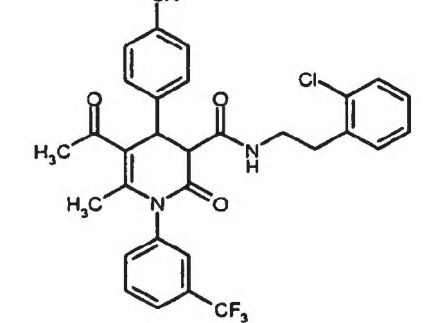
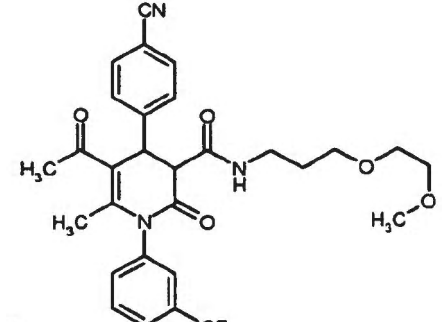
Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
50		10	575	2,74 (1)
51		17	592	2,27 (2)
52		10	591	2,4 (2)
53		46	554	2,14 (2)



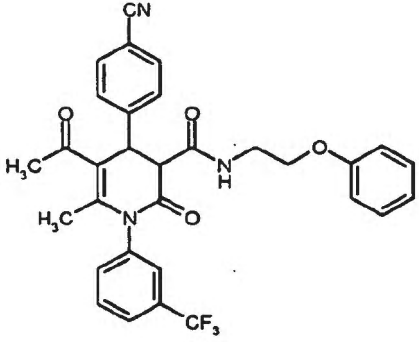
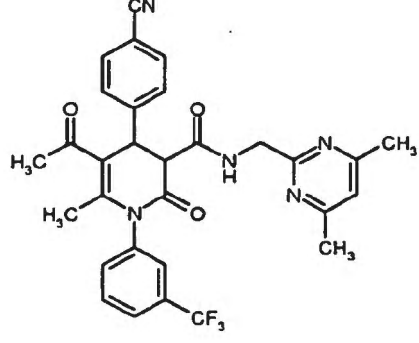
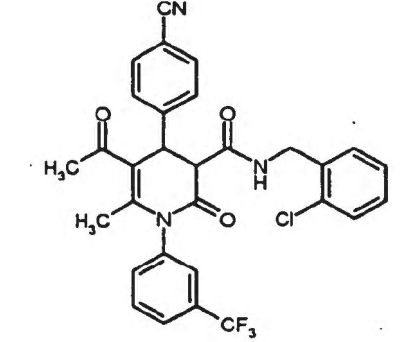
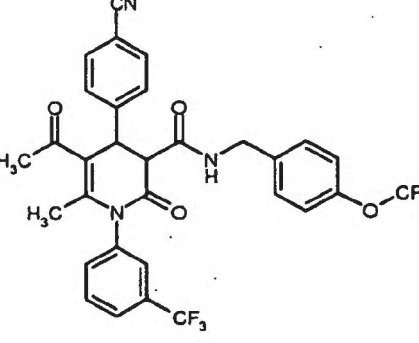
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
54		47	584	2,14 (2)
55		9	618	1,75 (2)
56		12	601	2,41 (2)
57		33	633	2,32 (2)

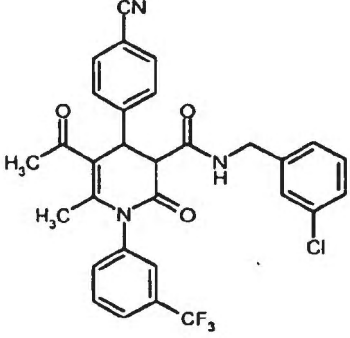
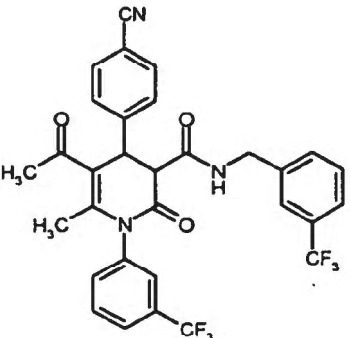
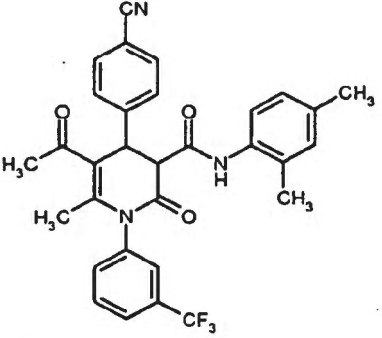
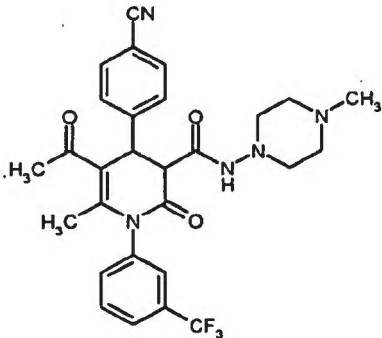
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
58		32	593	2,11 (2)
59		17	615	2,38 (2)
60		18	581	2,35 (2)
61		38	559	2,04 (2)

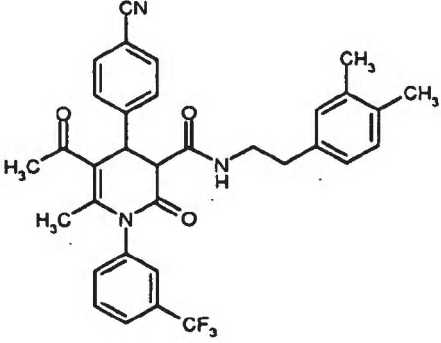
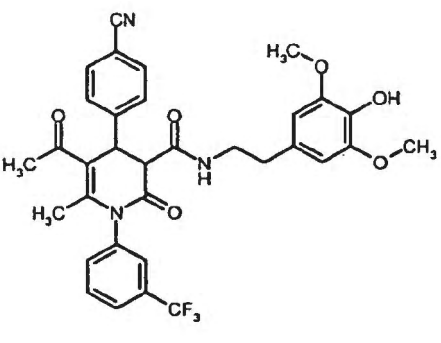
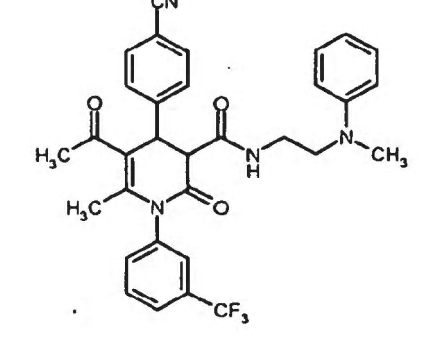
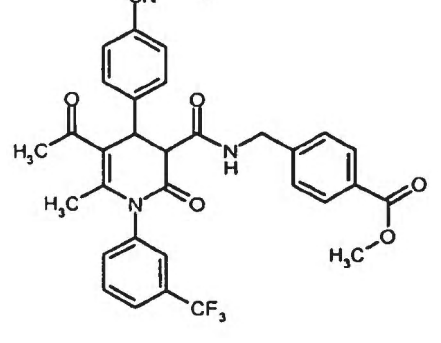
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
62		21	563	2,27 (2)
63		46	563	2,06 (2)
64		18	567	2,31 (2)
65		19	617	2,37 (2)

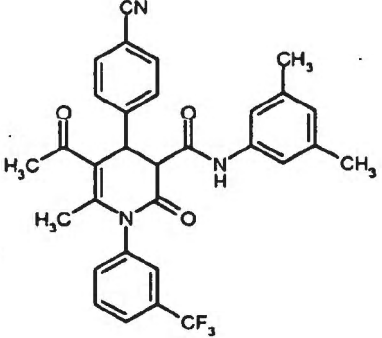
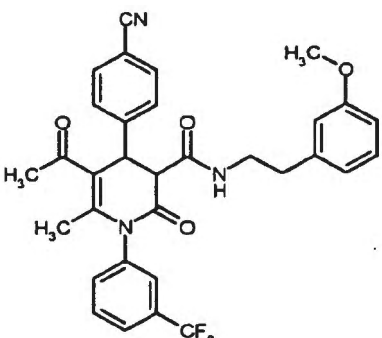
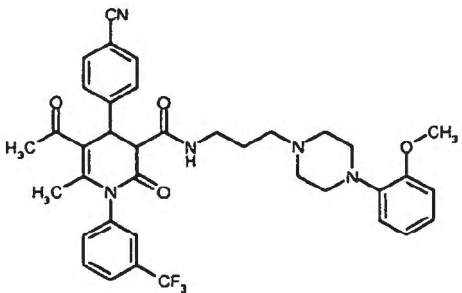
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
66		17	567	2,3 (2)
67		17	601	2,34 (2)
68		25	547	2,34 (2)
69		27	541	1,49 (2)

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
70		11	575	2,4 (2)
71		35	623	2,08 (2)
72		16	576	2,3 (2)
73		19	591	2,2 (2)

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Rendimiento [%]	EM (ENIpos): m/z (M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención (procedimiento)
74		30	547	2,39 (2)
75		5	577	2,27 (2)
76		6	675	1,67 (2)

### C. Ejemplos operativos relacionados con composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

#### Comprimido:

##### Composición:

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

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

##### Preparación:

La mezcla de componente activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de la PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa normal para comprimidos (para el formato del comprimido, véase lo anterior). La fuerza de

moldeo aplicada es típicamente 15 kN.

**Suspensión administrable por vía oral:**

Composición:

5 1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano de FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

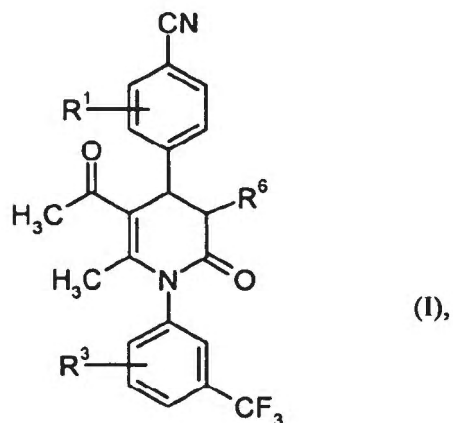
Se proporciona una sola dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención mediante 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

10 El Rhodigel se suspende en etanol y el componente activo se añade a la suspensión. El agua se añade con agitación. Se continúa con la agitación durante aproximadamente 6 h hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



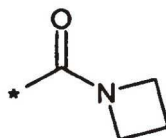
en la que

5 A representa un anillo de arilo o heteroarilo,

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, independientemente entre sí, representan hidrógeno, halógeno, nitro ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o trifluorometoxi, en la que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden estar sustituidos adicionalmente con de uno a tres radicales idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

10 R<sup>6</sup> representa

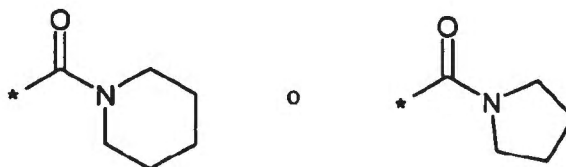
- un grupo de fórmula



que puede estar sustituido con hasta dos radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo y fenoxi, que a su vez puede estar sustituido

15

- un grupo de fórmula

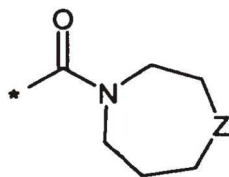


que están sustituidos con uno o dos radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilamino, oxo, N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> imino, N-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> imino, bencilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, que a su vez puede estar sustituido

20

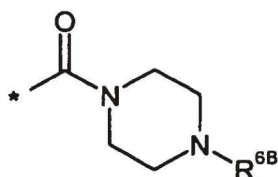
- un grupo de fórmula





en la que Z representa CH<sub>2</sub> o N-R<sup>6A</sup>, en la que R<sup>6A</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

- un grupo de fórmula



5

en la que R<sup>6B</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

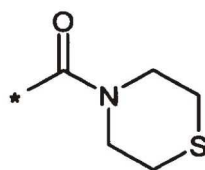
10

- cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>
- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o con heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno e hidroxycarbonilo,

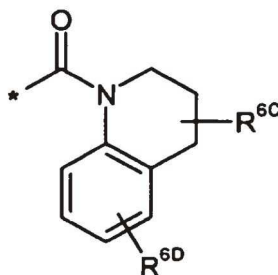
15

- heteroarilcarbonilo de 5 a 6 miembros y
- alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

- un grupo de fórmula



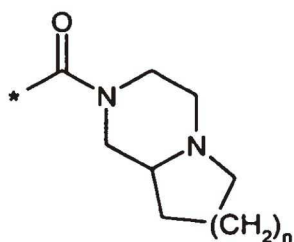
- un grupo de fórmula



20

en la que R<sup>6C</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sup>6D</sup> representa hidrógeno o halógeno,

- un grupo de fórmula



en la que n representa un número entero de 1 ó 2,

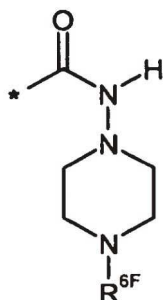
- mono- o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo o al menos un resto alquilo, respectivamente, está sustituido con

- 5
- fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido adicionalmente con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxicarbonilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,
- 10
- alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido adicionalmente con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o hidroxicarbonilo,
  - fenoxi
  - N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-N-fenilamino
  - cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>
  - ciano
- 15
- o con
- un grupo de fórmula



en la que R<sup>6E</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

- 20
- N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo puede estar sustituido adicionalmente con fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, hidroxicarbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,
  - arilaminocarbonilo, en el que el resto arilo está sustituido adicionalmente con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en trifluorometilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 25
- N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N-arilaminocarbonilo, en el que el resto arilo está sustituido con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno, y/o en el que el resto alquilo está sustituido con fenilo, o
  - un grupo de fórmula



en la que R<sup>6F</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, y sus sales, hidratos y/o solvatos, y sus formas tautoméricas.

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

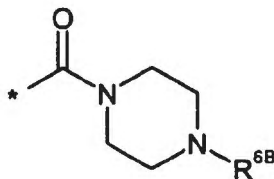
- 5 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, independientemente entre sí, representan hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o trifluorometoxi, en el que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden estar sustituidos adicionalmente con de uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>6</sup> representa

- un grupo de fórmula



- 10 que están sustituidos con uno o dos radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilamino, oxo, pirrolidino, piperidino y morfolino,

- un grupo de fórmula



- 15 en la que R<sup>6B</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

- 20 • alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o con heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno e hidroxycarbonilo,

y

- alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo,

- 25 - mono- o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo o al menos un resto alquilo, respectivamente, está sustituido con

- 30 • fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido adicionalmente con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxycarbonilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

- alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sustituido adicionalmente con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o hidroxycarbonilo, o con

- un grupo de fórmula



en la que R<sup>6E</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

- 5 - *N*-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-*N*-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>aminocarbonilo, en el que el resto alquilo puede estar sustituido adicionalmente con fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, hidroxycarbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo.

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

R<sup>1</sup> R<sup>3</sup>, independientemente entre sí, representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

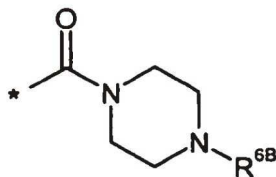
R<sup>6</sup> representa

- 10 - un grupo de fórmula



que están sustituidos con uno o dos radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilamino, oxo, pirrolidino, piperidino y morfolino,

- 15 - un grupo de fórmula



en la que R<sup>6B</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- 20 • fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

• alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, tetrahydrofurilo, morfolinilo, tienilo o con fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, cloro e hidroxycarbonilo,

- 25 y

• alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

- mono- o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo o al menos un resto alquilo, respectivamente, está sustituido con

- 30 • fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido adicionalmente con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxycarbonilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

• alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que está sustituido adicionalmente con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o hidroxycarbonilo, o con

- 35 • un grupo de fórmula



en la que R<sup>6E</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con flúor, cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

5 - N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-N-cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo puede estar sustituido adicionalmente con fenilo, furilo, piridilo, hidroxicarbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo.

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

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno,

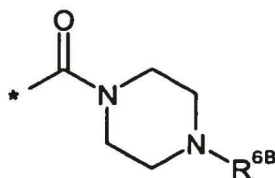
10 R<sup>6</sup> representa

- un grupo de fórmula



15 que están sustituidos con uno o dos radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilamino, oxo, pirrolidino, piperidino y morfolino,

- un grupo de fórmula



en la que R<sup>6B</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

20 • fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo y alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

25 • alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que está sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, tetrahydrofurilo, morfolinilo, tienilo o con fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, cloro e hidroxicarbonilo,

y

• alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

- mono- o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo o al menos un resto alquilo, respectivamente, está sustituido con

30 • fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido adicionalmente con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, hidroxicarbonilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo,

35 • alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que está sustituido adicionalmente con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o hidroxicarbonilo, o con

- un grupo de fórmula



en la que R<sup>6E</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo o fenilo, que a su vez puede estar sustituido adicionalmente con flúor, cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

5 o

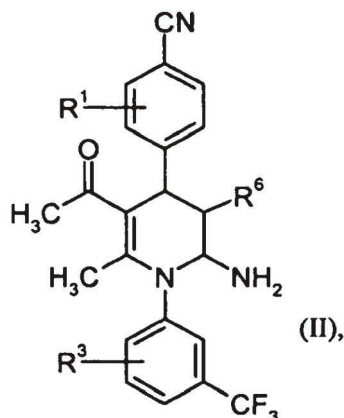
- N-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-N-cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, en el que el resto alquilo puede estar sustituido adicionalmente con fenilo, furilo, piridilo, hidroxicarbonilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo.

5. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

10 6. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

7. Procedimientos para sintetizar los compuestos de fórmula general (I), como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados porque**

[A] compuestos de fórmula general (II)

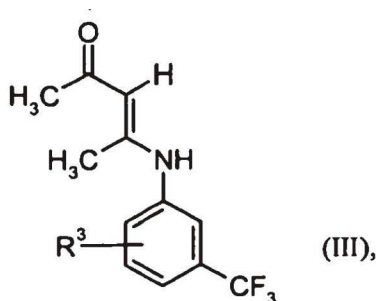


15

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 6,

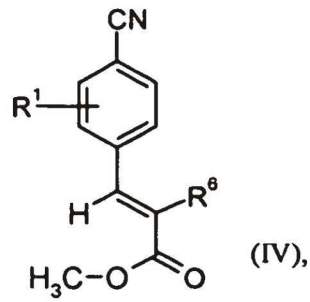
se hidrolizan con agua, o

[B] compuestos de fórmula general (III)

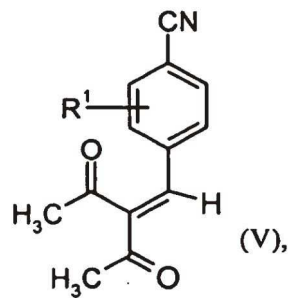


20 en la que R<sup>3</sup> tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 6,

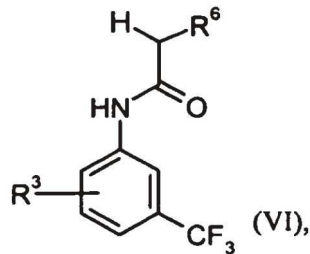
se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general (IV)



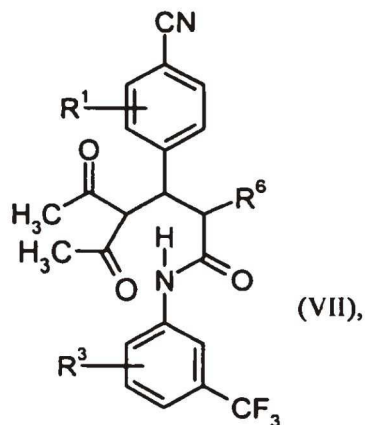
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup> tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 6, o [C] compuestos de fórmula general (V)



- 5 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 6, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula general (VI)



en la que R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 6, en presencia de fluoruro de *N*-tetrabutilamonio para dar compuestos de fórmula general (VII)



10

en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 6,

que después se ciclan a compuestos de fórmula general (I) en presencia de una resina de intercambio de iones ácidos, tal como Amberlyst®-15, y un agente de deshidratación, tal como sulfato de magnesio.

8. La composición que contiene al menos un compuesto de fórmula general (I), como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 6, y un diluyente farmacológicamente aceptable.
- 5 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8 para el tratamiento de procedimientos inflamatorios, isquémicos y/o de remodelado, agudos y crónicos.
10. El procedimiento para la preparación de composiciones de acuerdo con la reivindicación 8 y 9, **caracterizado porque** los compuestos de fórmula general (I), como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 6, junto con aditivos habituales, se presentan en una forma de aplicación adecuada.
- 10 11. Uso de los compuestos de fórmula general (I), como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de medicamentos.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de procesos inflamatorios, isquémicos y/o de remodelado, agudos y crónicos.
- 15 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el proceso es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio agudo o desarrollo de insuficiencia cardiaca.
14. Una composición que contiene al menos un compuesto de fórmula general (I), como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en un proceso para controlar enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio agudo o desarrollo de insuficiencia cardiaca en seres humanos y animales.