



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 926**

51 Int. Cl.:
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 309/14 (2006.01)
C07D 309/30 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05786867 .1**
96 Fecha de presentación : **05.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1797098**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **3-oxa-10-aza-fenantrenos como inhibidores de PDE4 o PDE3/4.**

30 Prioridad: **08.09.2004 EP 04104321**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.10.2011

73 Titular/es: **NYCOMED GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es: **Flockerzi, Dieter;**
Kautz, Ulrich;
Hatzelmann, Armin;
Zitt, Christof;
Wohlsen, Andrea;
Marx, Degenhard;
Kley, Hans-Peter;
Christoffers, Jens y
Christoffers, Anna

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 365 926 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

3-Oxa-10-aza-fenantrenos como inhibidores de PDE4 o PDE3/4

Campo de aplicación de la invención

- 5 La invención se refiere a nuevos 3-oxa-10-aza-fenantrenos, que se usan en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a compuestos intermedios, nuevos derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilamina y de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-ona que son útiles para la preparación de los 3-oxa-10-aza-fenantrenos, y a procedimientos para producir dichos compuestos intermedios.

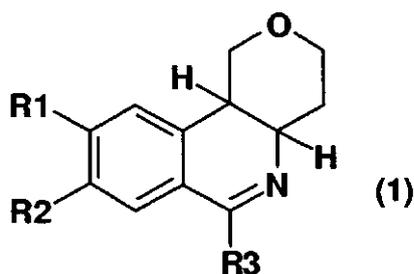
Antecedentes técnicos conocidos

- 10 Las solicitudes internacionales WO 98/21208 (= USP 6.008.215), WO 98/40382 (= USP 6.143.759), WO 99/57118 (= USP 6.306.869) y WO 00/12501 describen 6-fenilbenzofiridinas y sus N-óxidos como inhibidores de PDE3/4. En las solicitudes internacionales WO 00/42018 y WO2004/019944 se describen 6-fenilfenantridinas como inhibidores de PDE4.

Descripción de la invención

- 15 Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula 1, que se describen con más detalle más abajo, y que difieren de los compuestos de la técnica anterior, en particular por sustitución de un grupo N-R por un átomo de oxígeno, tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

De este modo, la invención se refiere, en un primer aspecto, a un compuesto de fórmula 1,



- 20 en la que

R1 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi, o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

- 25 o en la que

R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi,

R3 es un radical fenílico que está sustituido con R4 y R5, en el que

R4 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,

R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que

- 30 R6 es hidroxilo, alcoxi de C1-8, cicloalcoxi de C3-7 o cicloalquil C3-7-metoxi, y

R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-(alquil C1-4)-piperazin-4-ilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-hexahidroazepinilo o 4-morfolinilo,

- 35 o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de este último.

Alquilo de C1-4 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y, preferiblemente, etilo y metilo.

5 Alcoxi de C1-4 representa unos radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi y, preferiblemente, etoxi y metoxi.

Cicloalcoxi de C3-7 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi, de los cuales se prefieren ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi.

10 Cicloalquil C3-7-metoxi representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y cicloheptilmetoxi, de los cuales se prefieren ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi.

15 Como alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, se pueden mencionar, por ejemplo, los radicales 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, perfluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi, en particular 2,2,2-trifluoroetoxi, y preferiblemente difluorometoxi. "Predominantemente", a este respecto, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi de C1-4 están sustituidos por átomos de flúor.

Alquilen C1-2-dioxi representa, por ejemplo, el radical metilendioxi [-O-CH₂-O-] o el radical etilendioxi [-O-CH₂-CH₂-O-].

Halógeno, dentro del significado de la invención, es flúor, cloro o bromo.

20 Alcoxi de C1-8 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales octiloxi, heptiloxi, hexiloxi, pentiloxi, metilbutoxi, etilpropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi o, preferiblemente, isopropoxi, etoxi o metoxi.

25 Alquilo de C1-7 representa radicales alquilo de cadena lineal o ramificado que tienen 1 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales heptilo, isoheptilo (5-metilhexilo), hexilo, isoheptilo (4-metilpentilo), neohexilo (3,3-dimetil-butilo), pentilo, isopentilo (3-metilbutilo), neopentilo (2,2-dimetilpropilo), butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, iso-propilo, etilo o metilo.

Cicloalquilo de C3-7 representa los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

30 Cicloalquil C3-7-metilo representa un radical metilo que está sustituido con uno de los radicales cicloalquilo de C3-7 antes mencionados. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales cicloalquilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo.

Los sustituyentes R4 y R5 se pueden unir al radical fenílico R3 en cualquier posición. Se prefieren aquellos casos en los que R4 y R5 se unen en la posición para y/o meta. Son más preferidos aquellos casos en los que R4 tiene el significado de hidrógeno, y R5 está unido en la posición meta o para.

35 Las sales de los compuestos según la presente invención incluyen todas las sales de adición de ácidos, y todas las sales con bases, específicamente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, y todas las sales farmacéuticamente aceptables con bases, más específicamente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, y todas las sales farmacéuticamente aceptables con bases, usadas habitualmente en farmacia.

40 Las sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a, hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, sulfosalicilatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartratos, estearatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos y trifluoroacetatos. De estos, se prefieren hidroclouros, tartratos, maleatos y fumaratos.

45 Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina y guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua, y particularmente sales solubles en agua.

Un compuesto de fórmula 1 a enfatizar es aquel en el que

R1 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

- R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que
- R4 es hidrógeno,
- R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que
- R6 es hidroxilo, alcoxi de C1-8, cicloalcoxi de C3-7 o cicloalquil C3-7-metoxi, y
- 5 R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-(alquil C1-4)-piperazin-4-ilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-hexahidroazepinilo o 4-morfolinilo,
- 10 o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de este último.
- Un compuesto preferido de fórmula 1 es aquel en el que
- R1 es metoxi o etoxi,
- R2 es metoxi o etoxi,
- R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que
- 15 R4 es hidrógeno,
- R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que
- R6 es hidroxilo o alcoxi de C1-4, y
- R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo de C1-4, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-
- 20 metil-piperazin-4-ilo, 1-piperidilo, 1-hexahidroazepinilo o 4-morfolinilo,
- o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de este último.
- Un compuesto particularmente preferido de fórmula 1 es aquel en el que
- R1 es metoxi o etoxi,
- 25 R2 es metoxi o etoxi,
- R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en los que
- R4 es hidrógeno,
- R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que
- R6 es hidroxilo o metoxi, y
- 30 R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son independientemente entre sí alquilo de C1-4, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-metil-piperazin-4-ilo o 4-morfolinilo,
- o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de este último.
- 35 Una realización (realización A) de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula 1, en la que
- R1 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,
- R2 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,
- 40 o en la que

- R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi,
 R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que
 R4 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de C1-4, trifluorometilo o alcoxi de C1-4,
 R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que
 5 R6 es hidroxilo, alcoxi de C1-8, cicloalcoxi de C3-7 o cicloalquil C3-7-metoxi, y
 R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-hexahidroazepinilo o 4-morfolinilo,
 10 o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último.

Compuestos de fórmula 1 de la realización A a enfatizar son aquellos en los que

- R1 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,
 R2 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,
 15 R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que
 R4 es hidrógeno,
 R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que
 R6 es hidroxilo, alcoxi de C1-8, cicloalcoxi de C3-7 o cicloalquil C3-7-metoxi, y
 20 R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-hexahidroazepinilo o 4-morfolinilo,
 o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último.

Compuestos preferidos de fórmula 1 de la realización A son aquellos en los que

- 25 R1 es metoxi o etoxi,
 R2 es metoxi o etoxi,
 R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que
 R4 es hidrógeno,
 R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que
 30 R6 es hidroxilo o alcoxi de C1-4, y
 R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo de C1-4, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-piperidilo, 1-hexahidroazepinilo o 4-morfolinilo,
 35 o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula 1 de la realización A son aquellos en los que

- R1 es metoxi o etoxi,
 R2 es metoxi o etoxi,
 R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que
 40 R4 es hidrógeno,

R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que

R6 es alcoxi de C1-2, y

R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son, independientemente entre sí, alquilo de C1-4,

5 o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último.

Una realización especial de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula 1, o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último, en la que R1 es etoxi y R2 es metoxi.

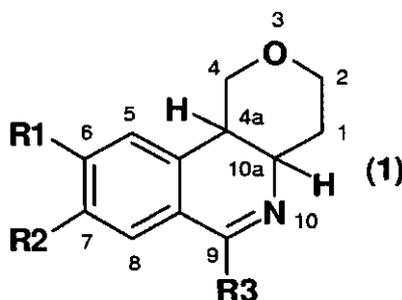
10 Otra realización especial de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula 1, o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último, en la que R1 es etoxi, R2 es metoxi, y R3 es un radical fenilo sustituido en la posición para con COOH o COOCH₃.

15 Otra realización especial de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula 1, o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último, en la que R1 es etoxi, R2 es metoxi y R3 es un radical fenilo sustituido en la posición para con diisopropilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo.

20 Todavía otra realización especial de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula 1, o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último, en la que R1 es etoxi, R2 es metoxi y R3 es un radical fenilo sustituido en la posición para con 1-metil-piperazin-4-ilcarbonilo o morfolin-4-ilcarbonilo.

Los compuestos de la presente invención, y sus hidratos, solvatos, sales y N-óxidos, incluyen compuestos quirales. Cada uno de los centros quirales presentes en dichos compuestos, hidratos, solvatos, sales y N-óxidos pueden tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog).

25 En particular, los compuestos de fórmula 1 incluyen compuestos quirales que tienen centros quirales en las posiciones 4a y 10a



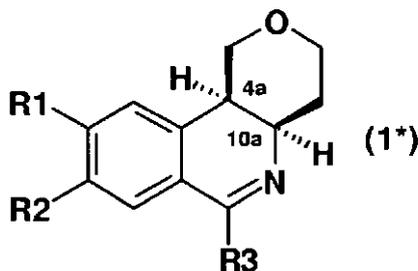
Numeración:

En consecuencia, la presente invención incluye todos los diastereómeros puros y enantiómeros puros concebibles de los compuestos, hidratos, solvatos, sales y N-óxidos según la presente invención, y todas sus mezclas en cualquier relación de mezclamiento, incluyendo los racematos.

30 La expresión "enantiómero puro", según la presente invención, significa que el enantiómero implicado tiene una pureza enantiomérica de 90% mínimo de exceso enantiomérico (ee), preferiblemente 95% de ee, más preferiblemente más de 98% de ee, y en particular preferiblemente más de 99,5% de ee.

35 Un aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula 1 y sus hidratos, solvatos, sales y N-óxidos, que tienen, con respecto a los centros quirales en las posiciones 4a y 10a, una configuración absoluta seleccionada del grupo que consiste en (4aR, 10aR), (4aS, 10aS), (4aR, 10aS) y (4aS, 10aR).

40 Se da preferencia a compuestos de fórmula 1 y sus hidratos, solvatos, sales y N-óxidos en los que los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 10a están en la posición cis con relación entre sí. Se prefieren particularmente los enantiómeros cis puros, y sus mezclas en cualquier relación de mezclamiento, e incluyendo los racematos. Los compuestos más preferidos en este contexto son aquellos compuestos de fórmula 1 y sus hidratos, solvatos, sales y N-óxidos, que tienen, con respecto a las posiciones 4a y 10a, la configuración mostrada en la fórmula (1*):



Los enantiómeros se pueden separar de manera conocida, por ejemplo preparando y separando compuestos de diastereoisómeros correspondientes, mediante métodos de separación usando métodos de cromatografía quiral, o mediante métodos de síntesis estereoselectiva. Tales procedimientos de separación y métodos de síntesis se describen, por ejemplo, en el documento EP 247971 y en el documento DE 4217401 para derivados de hexahidrobenzo[c][1,6]naftiridina, respectivamente, para derivados de 4-aminopiperidina. Los enantiómeros de fórmula 1 se pueden preparar de forma análoga usando, en lugar de los derivados de piperidina, los derivados de tetrahidropirano correspondientes.

Preferiblemente, cualesquiera mezclas de enantiómeros (por ejemplo racematos) obtenidas durante el procedimiento de preparación se preparan fácilmente (mediante formación de compuestos diastereómeros, por ejemplo sales o amidas) con la ayuda de un agente de separación activo óptico en la etapa de las 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahidropiran-4-ilaminas (por ejemplo, intermedio B). Como agentes de separación activos ópticos adecuados se pueden mencionar, por ejemplo, ácidos activos ópticos, tales como, por ejemplo, ácido L(-)- o D(+)-tartárico, ácido (-)-canfánico, ácido (+)-canfórico, ácido D(-)- o L(+)-citramálico, ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D- o (-)-O,O'-dibenzoil-L-tartárico, ácido D- o L-málico o ácido R- o S-metoxifenil-acético.

Los compuestos según la invención se pueden preparar, por ejemplo, como se muestra en los esquemas de reacción a continuación.

Esquema de reacción 1: En una primera etapa de reacción, los compuestos de fórmula 4, en la que R1 y R2 tienen los significados dados anteriormente, se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula 3, en la que R3 tiene los significados dados anteriormente y X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro. Esta benzoilación se lleva a cabo, por ejemplo, según el proceso de Einhorn, la variante de Schotten-Baumann, o como se describe en J. Chem. Soc. C, 1971, 1805-1808.

Los compuestos de fórmula 3, en la que R3 tiene los significados dados anteriormente y X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, son conocidos, o se pueden preparar según procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula 1 se obtienen mediante ciclocondensación de los compuestos de fórmula 2 obtenidos en la primera etapa de reacción.

La ciclocondensación se lleva a cabo de manera conocida para la persona experta en la técnica, por ejemplo según Bischler-Napieralski (por ejemplo como se describe en J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282), o una variaciones de Bischler-Napieralsky (por ejemplo, como se describe en Heterocycles 2003, Vol. 60, No. 12, 2707-2715), en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como, por ejemplo, poliácido fosfórico, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, cloruro de tionilo, o anhídrido trifluorometanosulfónico y 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado tal como diclorometano, o en un hidrocarburo cíclico, tal como tolueno o xileno, u otro disolvente inerte tal como acetonitrilo, preferiblemente a temperatura elevada, en particular al punto de ebullición del disolvente usado.

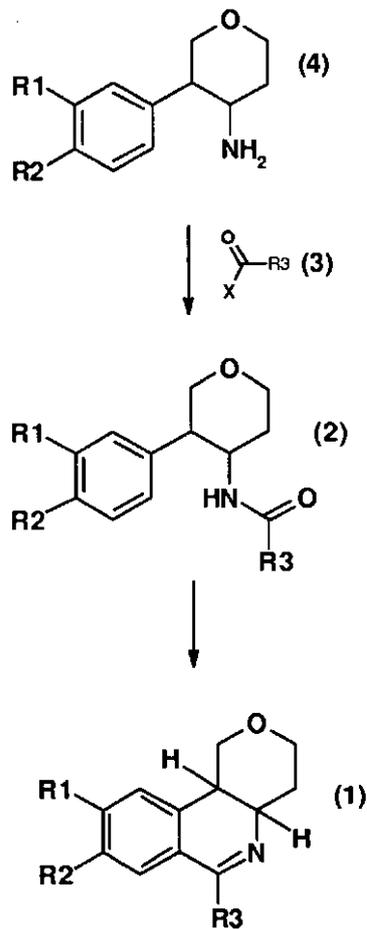
Los compuestos de fórmula 1 preparados mediante los procedimientos descritos anteriormente se pueden convertir, opcionalmente, en sus sales, o las sales de los compuestos de fórmula 1 obtenidas se pueden convertir, opcionalmente, en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son conocidos por la persona experta en la técnica.

Además, los compuestos de fórmula 1 se pueden convertir, opcionalmente, en sus N-óxidos, por ejemplo con la ayuda de peróxido de hidrógeno en metanol, o con la ayuda de ácido m-cloroperoxibenzoico en diclorometano. La persona experta en la técnica está familiarizada, en base a su conocimiento experto, con las condiciones de reacción que son específicamente necesarias para llevar a cabo la N-oxidación.

Además, es posible convertir un grupo funcional de un compuesto de fórmula 1 en otro grupo funcional por métodos y reacciones habituales. De este modo, si se desea, los compuestos de fórmula 1 con grupos funcionales adecuados se pueden convertir en compuestos adicionales de fórmula 1. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 1, en

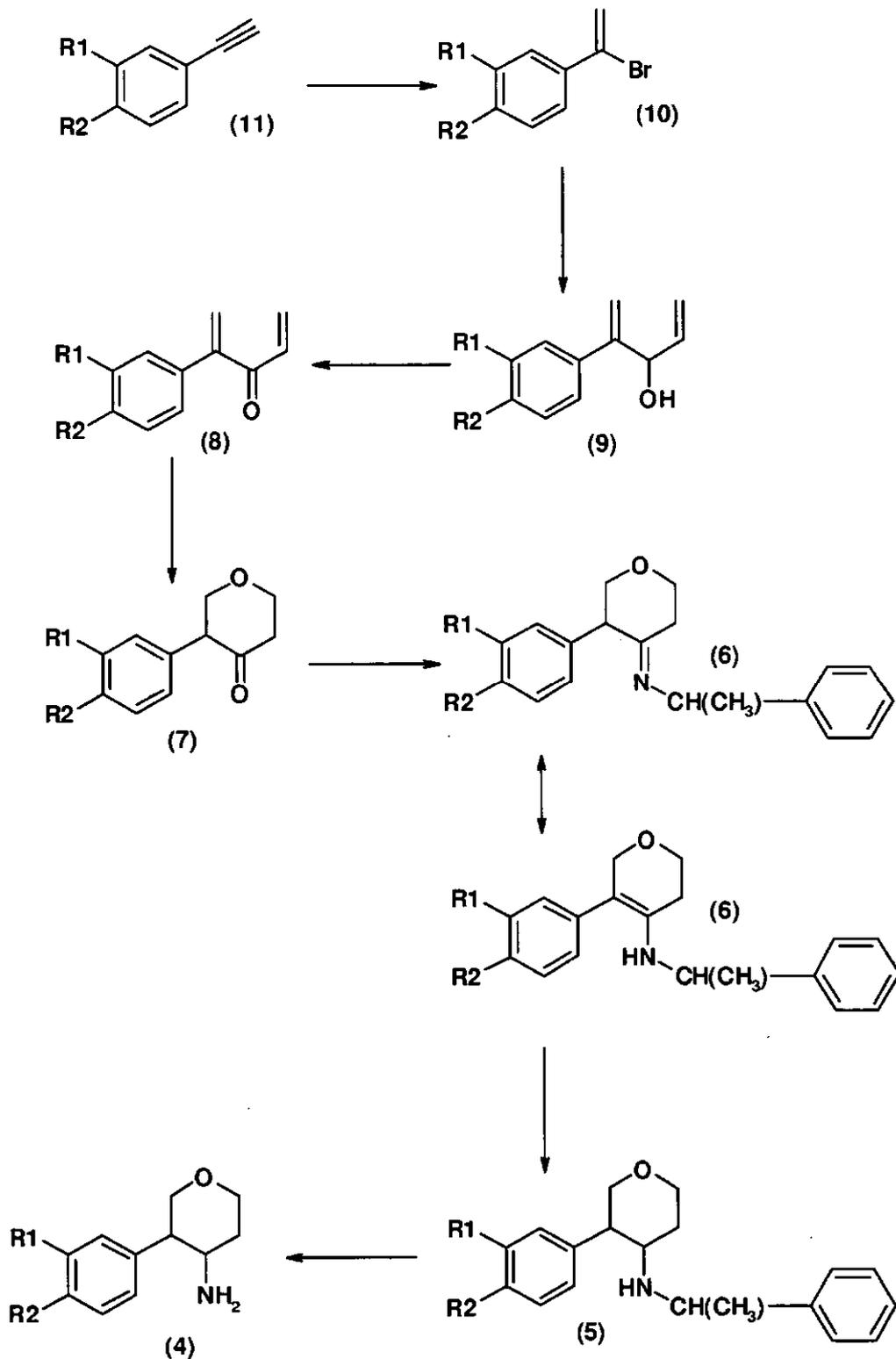
la que R5 comprende un éster, se pueden convertir mediante saponificación ácida o alcalina en el ácido carboxílico correspondiente, o, mediante reacción con una amina adecuada, en la amida correspondiente.

Esquema de reacción 1:



- 5 En el esquema de reacción 2 se muestra una manera general para la preparación de los compuestos de fórmula 4 y 7.

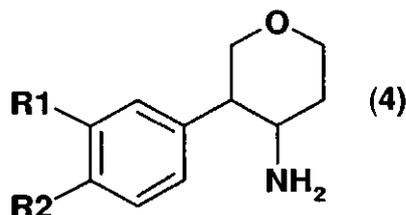
Esquema de reacción 2:



Como se puede ver a partir del esquema de reacción 2, los compuestos de fórmula 4 y 7 son intermedios claves. Hacen posible introducir la estructura anular de tetrahidropirano en los compuestos de fórmula 1.

Un aspecto adicional de la presente invención es por lo tanto proporcionar nuevos compuestos intermedios de fórmulas 4 y 7, y proporcionar procedimientos para su preparación.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de la fórmula 4



en la que

5 R1 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, y

R2 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en la que

R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi,

10 o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo.

Un compuesto de fórmula 4 preferido es aquel en el que

R1 es metoxi o etoxi,

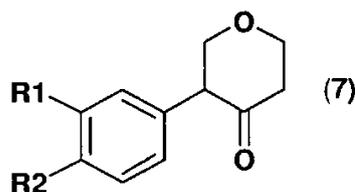
R2 es metoxi o etoxi,

o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo.

15 Las sales adecuadas para compuestos de fórmula 4 son preferiblemente todas las sales de adición de ácidos. Las adecuadas son sales de adición de ácidos solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxilbenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido laurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético.

20

Además, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 7



en la que

25 R1 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, y

R2 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en la que

R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi.

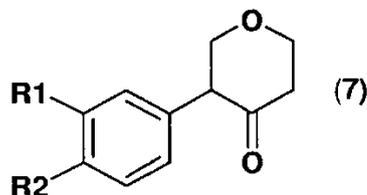
30 Un compuesto de fórmula 7 preferido es aquel en el que

R1 es metoxi o etoxi, y

R2 es metoxi o etoxi.

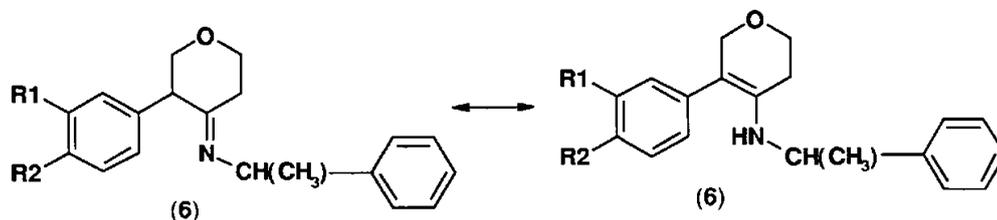
El procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula 4 se caracteriza porque

(a) un derivado de tetrahidro-pirano de fórmula 7

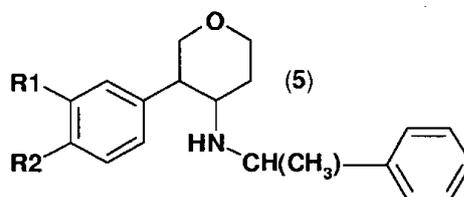


5

se convierte con una 1-feniletilamina ópticamente pura en una imina/enamina de fórmula 6,



(b) se hidrogena la imina/enamina obtenida de fórmula 6 hasta una amina secundaria de fórmula 5



10

y

(c) se separa el radical 1-feniletílico por hidrogenación, y

(d) opcionalmente los compuestos de fórmula 4, obtenidos en el procedimiento de preparación, se convierten en sus sales; o las sales de los compuestos de fórmula 4, obtenidas en el procedimiento de preparación, se convierten entonces en los compuestos libres; en el que, en los compuestos de fórmula 4, 5, 6 y 7, R1 y R2 tienen los significados dados anteriormente.

15

La expresión "1-feniletilamina ópticamente pura", mencionada en el párrafo anterior, significa que, en la etapa de reacción (a), se usa R-(+)-1-fenil-etilamina o S-(-)-1-fenil-etilamina, preferiblemente R-(+)-1-fenil-etilamina. R-(+)-1-fenil-etilamina y S-(-)-1-fenil-etilamina están comercialmente disponibles con 99% de ee.

20

La conversión del derivado de tetrahidropirano de fórmula 7 con 1-feniletilamina ópticamente pura se lleva a cabo según un procedimiento estándar para reacciones de condensación conocido por la persona experta en la técnica, preferiblemente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, en condiciones de separación de agua en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, n-hexano, benceno o tolueno, a temperaturas elevadas, preferiblemente al punto de ebullición del disolvente usado.

25

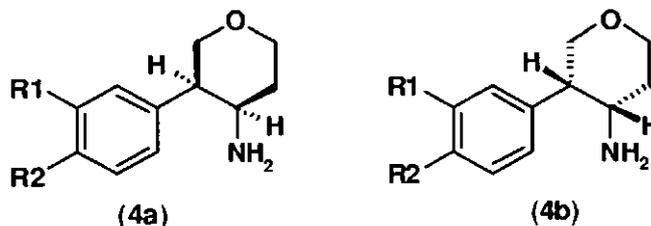
La hidrogenación de la imina/enamina obtenida de fórmula 6 se lleva a cabo según métodos estándar conocidos por la persona experta en la técnica, preferiblemente en presencia de un catalizador de níquel Raney o de platino sobre carbón, usando un alcohol absoluto, tal como etanol o metanol, como disolvente a una presión de hidrógeno de alrededor de 100 mbares y a temperaturas elevadas, preferiblemente entre 40 y 80°C.

En el caso en el que se use catalizador de platino sobre carbón, la conversión del derivado de tetrahidropirano de fórmula 7, y la hidrogenación de la imina/enamina obtenida de fórmula 6, se llevan a cabo en una reacción de una

5 sola cazuela.

La separación del radical 1-feniletílico mediante hidrogenación también se lleva a cabo según métodos estándar conocidos por la persona experta en la técnica, preferiblemente en presencia de 1 a 1,2 equivalentes de ácido clorhídrico concentrado y un catalizador de paladio sobre carbón, usando un alcohol, tal como metanol o etanol como disolvente, a una presión de hidrógeno de alrededor de 0,1 a 10 bares, preferiblemente 0,1 a 1 bar, y a temperaturas elevadas, preferiblemente entre 40 y 60°C.

El procedimiento para la preparación según la invención produce, en el caso de que se use R-(+)-1-fenil-etilamina para la conversión del derivado de tetrahidropirano de fórmula 7, los derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahidropiran-4-ilamina de configuración cis de fórmulas 4a y 4b:



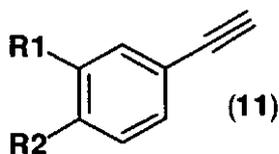
10 en las que R1 y R2 tienen los significados mencionados anteriormente. Los derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilamina de configuración cis de fórmulas 4a y 4b son nuevos, y también son parte de la invención.

15 Los compuestos de fórmula 4a y 4b se pueden separar, por ejemplo, con la ayuda de un agente de separación ópticamente activo, por ejemplo un ácido ópticamente activo, tal como, por ejemplo, ácido L(-) o D(+)-tartárico, ácido (-)-canfánico, ácido (+)-canfórico, ácido D(-) o L(+)-citramálico, ácido (+)-O,O'-dibenzoil-D- o (-)-O,O'-dibenzoil-L-tartárico, ácido D- o L-málico o ácido R- o S-metoxifenil-acético.

Los derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilamina preferidos de fórmulas 4a y 4b son aquellos en los que R1 es metoxi o etoxi y R2 es metoxi o etoxi. Se prefieren particularmente los derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilamina de fórmula 4a, en la que R1 es metoxi o etoxi, y R2 es metoxi o etoxi.

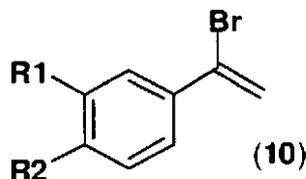
20 El procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula 7 se caracteriza porque

(a) se hacen reaccionar compuestos de fórmula 11

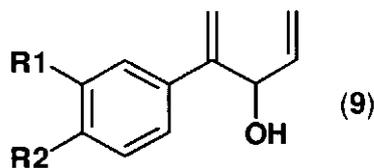


con ácido bromhídrico concentrado, en condiciones estrictamente anhidras,

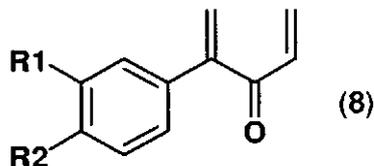
(b) los derivados de 1-bromo-1-(3,4-dialcoxi-fenil)etano resultantes de fórmula 10



25 se someten a reacción de intercambio de bromo-litio, y después se convierten con acroleína para producir derivados de 2-(3,4-dialcoxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ol de fórmula 9



(c) se oxidan los derivados de 2-(3,4-dialcoxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ol de fórmula 9 a los derivados de 2-(3,4-dialcoxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ona correspondientes de fórmula 8



- 5 (d) y los derivados de 2-(3,4-dialcoxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ona de fórmula 8 se convierten en derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ona de fórmula 7 vía una adición de Michael doble con KOH, en el que, en los compuestos de fórmula 7, 8, 9, 10 y 11, R1 y R2 tienen los significados mencionados anteriormente.

La conversión de los compuestos de fórmula 11 con ácido bromhídrico se lleva a cabo en condiciones estrictamente anhidras. Preferiblemente, para la conversión se usa una disolución de HBr de alta calidad en ácido acético glacial.

- 10 La reacción de intercambio de bromo-litio se lleva a cabo en condiciones estándar con t-BuLi en tetrahydrofurano a -78°C. Preferiblemente se usa acroleína recientemente destilada para la conversión de los derivados de 2-(3,4-dialcoxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ol de fórmula 9.

- 15 La oxidación de los derivados de 2-(3,4-dialcoxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ol de fórmula 9 se lleva a cabo usando métodos de oxidación estándar, tales como, por ejemplo, la oxidación de Swern, o usando MnO₂ como agente de oxidación. En el caso en el que se use MnO₂ como agente de oxidación, se usa en gran exceso, de alrededor de 20-25 equivalentes.

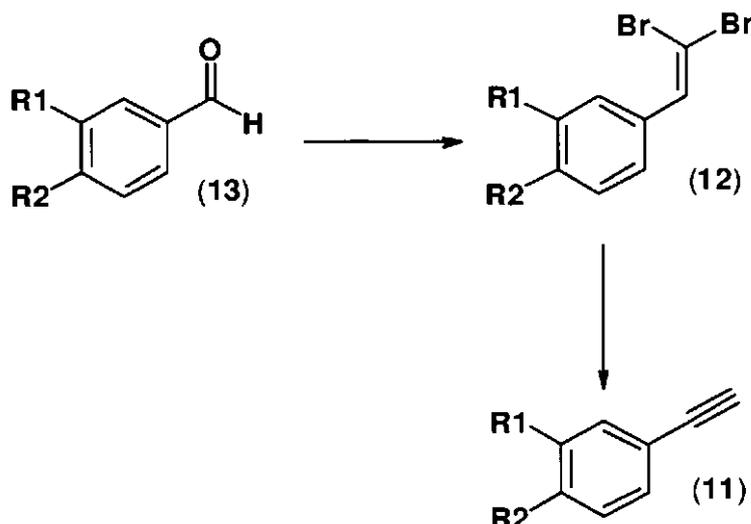
- 20 La conversión de los derivados de 2-(3,4-dialcoxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ona de fórmula 8 en derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ona de fórmula 7 se lleva a cabo preferiblemente usando 2,0 equivalentes de KOH en una mezcla de CH₂Cl₂/H₂O (1:2 v/v) a una temperatura entre 20 y 50°C, más preferiblemente a alrededor de 35°C.

El procedimiento descrito anteriormente para la preparación produce derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ona racémicos de fórmula 7, en la que R1 y R2 tienen los significados mencionados anteriormente.

- 25 Los derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ona de fórmula 7 son nuevos, y también son parte de la invención. Los derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ona preferidos de fórmula 7 son aquellos en los que R1 es metoxi o etoxi, y R2 es metoxi o etoxi.

Los compuestos de fórmula 11 se pueden preparar, por ejemplo, según el Esquema de Reacción 3:

Esquema de Reacción 3:



En una primera etapa de reacción que parte de dialcoxibenzaldehídos de fórmula 13, en la que R1 y R2 tienen los significados mencionados anteriormente, se preparan derivados de 2,2-dibromo-1-(3,4-dialcoxifenil)eteno de fórmula 12 según el procedimiento de Corey-Fuchs (véase, por ejemplo Tetrahedron Letters 1972, 36, 3769-3772). En una etapa de eliminación subsiguiente, los derivados de 2,2-dibromo-1-(3,4-dialcoxifenil)eteno de fórmula 12 se convierten en derivados de dialcoxifenilacetileno de fórmula 11.

En la sección Ejemplos/Materiales de Partida se dan detalles experimentales adicionales para la preparación de compuestos de fórmula 11.

También es sabido por la persona experta en la técnica que, si están presentes una pluralidad de centros reactivos en el material de partida o en el intermedio, puede ser necesario bloquear temporalmente uno o más centros reactivos con grupos protectores, de forma que la reacción tenga lugar sólo en el centro reactivo deseado. En T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, por ejemplo, se puede encontrar una descripción detallada de cómo usar un gran número de grupos protectores probados.

Las sustancias según la invención se aíslan y purifican de manera conocida per se, por ejemplo separando por destilación el disolvente a presión reducida y recristalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado, o sometándolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como, por ejemplo, cromatografía en columna en un material soporte adecuado.

Las sales de los compuestos según la invención se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una acetona, tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o base deseado, o al que se añade entonces el ácido o base deseado. El ácido o base se puede emplear en la preparación de la sal, dependiendo de si está implicado un ácido mono- o polibásico o una base, y dependiendo de qué sal se desee, en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de ella.

Las sales se obtienen filtrando, volviendo a precipitar, precipitando con un no disolvente para la sal, o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, que, a su vez, se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente inaceptables, que se pueden obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento durante la preparación de los compuestos según la invención a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por la persona experta en la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle, sin restringirla. Asimismo, compuestos adicionales de fórmula 1, cuya preparación no se describe explícitamente, se pueden preparar de manera análoga o similar como es evidente para una persona experta en la técnica.

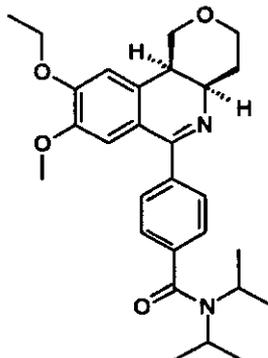
En los ejemplos, h representa hora(s) y RT representa temperatura ambiente, PE representa éter de petróleo, EE representa acetato de etilo, SiO₂ representa gel de sílice, TLC representa cromatografía de capa fina, y THF representa tetrahidrofurano. Los compuestos que se mencionan en los ejemplos, así como los hidratos, solvatos o sales, hidratos o solvatos de una sal, N-óxido o sal, hidrato o solvato de un N-óxido de los mismos, son realizaciones

preferidas de la invención.

Ejemplos

Productos finales

- 5 **1. 4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-N,N-diisopropil-benzamida**



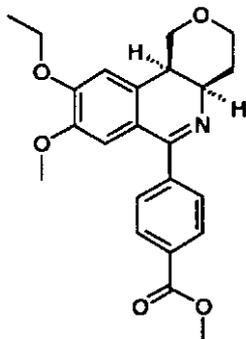
10 Se calientan hasta ebullición a reflujo durante 4 h 5 mmoles de N-[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-N',N'-diisopropil-tereftalamida en 25 ml de acetonitrilo y 15 mmoles de oxitricloruro de fósforo. Tras separar por destilación el exceso de oxitricloruro de fósforo y alrededor de 20 ml de acetonitrilo, el residuo se reparte entre diclorometano y disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo sólido se purifica mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (éter diisopropílico/metanol/trietilamina 18/1/1 vol/vol/vol), la fracción principal del producto se separa y se concentra produciendo el compuesto del título como una espuma sólida grisácea. P.f. 98-102°C (no nítido, que se contrae de forma similar al esmalte comenzando a alrededor de 88°C).

15 De manera alternativa, se añade una disolución de 12,5 mmoles de anhídrido trifluorometanosulfónico disuelto en 10 ml de diclorometano durante un período de 20 min. a una disolución fría (baño de agua con hielo) de 2,5 mmoles de N-[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-N',N'-diisopropil-tereftalamida y 7,5 mmoles de 4-dimetilamino-piridina en 30 ml de diclorometano. La disolución se agita durante la noche, y después se añade a una mezcla fría (baño de agua con hielo) de 10 ml de metanol, 10 ml de trietilamina y 20 ml de diclorometano, y la mezcla se agita durante 1 h. Tras concentrar a presión reducida, el residuo sólido se purifica mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (éter diisopropílico/metanol/trietilamina 18/1/1 vol/vol/vol), la fracción principal del producto se separa y se concentra produciendo el compuesto del título como una espuma sólida grisácea. P.f. 98-102°C (no nítido, que se contrae de forma similar al esmalte comenzando a alrededor de 88°C).

25 MS: calc.: C₂₈H₃₆N₂O₄ (464,61) encontrado: [M+1] 465,4

De manera análoga al ejemplo 1, los siguientes compuestos del título se obtienen cuando, en vez de N-[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-N',N'-diisopropil-tereftalamida, se usan como pareja de reacción las tereftalimidias respectivas apropiadamente sustituidas:

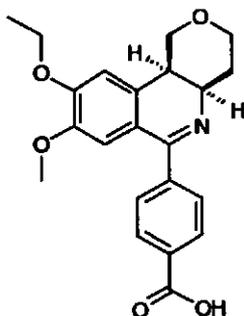
- 30 **2. éster metílico del ácido 4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-benzoico**



Preparado a partir del éster metílico del ácido N-[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil-tetrahidro-piran-4-il)-tereftalámico como se describe para el ejemplo 1. El sólido se agita con éter diisopropílico, se separa por filtración y se seca a presión reducida produciendo el compuesto del título como un sólido pulverulento blanco. P.f. 141 - 143°C

5 MS: calc.: C₂₃H₂₅NO₅ (395,46) encontrado: [M+1] 396,3

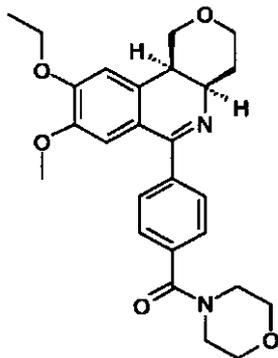
3. ácido 4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-benzoico



10 A una disolución de 7,6 mmoles de éster metílico del ácido 4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-benzoico en 100 ml de dioxano se añade una disolución de 7,5 ml de hidróxido de sodio 2 molar en agua, y la mezcla se agita durante 15 h a RT. Se añade una disolución de 7,5 ml de HCl 2 molar en agua, y la mezcla se agita durante 30 min. Tras concentrar a presión reducida, el residuo sólido se trata con 100 ml de diclorometano. Después de filtrar, el filtrado se concentra a presión reducida produciendo el compuesto del título como un residuo sólido grisáceo. El compuesto del título se agita con éter dietílico, se separa por filtración y se seca a presión reducida produciendo el compuesto del título como un sólido pulverulento blanco. P.f. 203-205°C

15 MS: calc.: C₂₂ H₂₃ N O₅ (381,43) encontrado: [M+1] 382,2

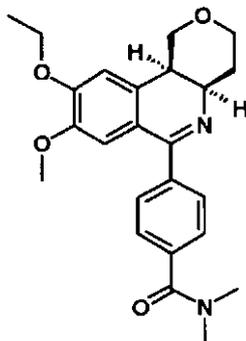
4. 1-[4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-fenil]-1-morfolin-4-il-metanona



Una mezcla de 1 mmol de ácido 4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-benzoico, 5 mmoles de trietilamina y 1,1 mmoles de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) en 20 ml de diclorometano se agita durante 30 min. a RT. Después de añadir 1,1 mmoles de morfolina, la suspensión se agita durante 60 min. a RT. La mezcla se concentra a presión reducida, y el residuo sólido se purifica mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (n-hexano/acetato de etilo/trietilamina 4/5/1 vol/vol/vol), la fracción principal del producto se separa y se concentra produciendo el compuesto del título como una espuma sólida grisácea. P.f. 116-120°C (no nítido, que se contrae de forma similar al esmalte comenzando a alrededor de 61°C).

MS: calc.: C₂₆H₃₀N₂O₅ (450,54) encontrado: [M+1] 451,3

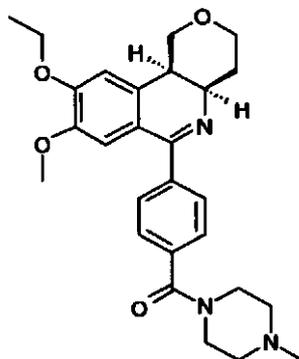
5. 1-[4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)]-N,N-dimetilbenzamida



Preparada de forma análoga al ejemplo 4; el compuesto del título se obtiene como una espuma sólida cuando, en vez de morfolina, se usa dimetilamina como pareja de reacción. P.f. 99-104°C (no nítido, que se contrae de forma similar al esmalte comenzando a alrededor de 52°C)

MS: calc.: C₂₄H₂₈N₂O₄ (408,5) encontrado: [M+1] 409,2

6. 1-[4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-fenil]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona



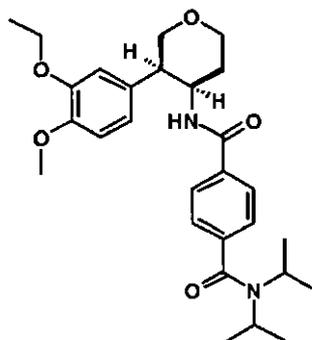
Preparada de forma análoga al ejemplo 4; el compuesto del título se obtiene como una espuma sólida cuando, en vez de morfolina, se usa 4-metil-piperazina como pareja de reacción. P.f. 110-114°C (no nítido, que se contrae de forma similar al esmalte comenzando a alrededor de 54°C)

5

MS: calc.: C₂₇H₃₃N₃O₄ (463,58) encontrado: [M+1] 464,3

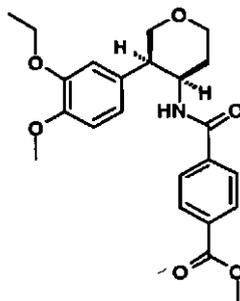
Materiales de Partida e Intermedios

A1. N-[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-N',N'-diisopropiltereftalamida



- 10 Una disolución de 1 equivalente de cloruro de 4-diisopropilcarbamoil-benzoílo (preparado a partir del ácido N,N-diisopropiltereftalámico y cloruro de tionilo) en diclorometano se añade gota a gota a RT en el transcurso de 10 min. a una disolución de 1 equivalente de (3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilamina en diclorometano y 1,1 equivalentes de trietilamina. Tras agitar durante alrededor de 2 h, la mezcla se extrae con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la fase orgánica se lava otras dos veces con agua, y se seca sobre sulfato de sodio.
- 15 El residuo viscoso que queda tras concentrar se purifica mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (diclorometano/acetato de etilo 85/15 vol/vol). La fracción principal del producto concentrada a vacío da un residuo formador de espuma sólido parduzco que se usa para la siguiente etapa de reacción sin tratamiento posterior.

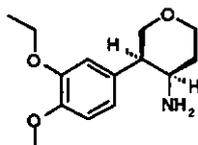
A2. éster metílico del ácido N-[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-tereftalámico



Una mezcla de 1 mmol de éster monometílico del ácido tereftálico, 5 mmoles de etildiisopropilamina y 1,1 mmoles de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) en 20 ml de diclorometano se agita durante 30 min. a RT. Después de añadir 1,1 mmoles de (3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-tetrahydro-piran-4-ilamina, la suspensión se agita durante la noche a RT. La mezcla se concentra a presión reducida, y el residuo sólido se purifica mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (diclorometano/acetato de etilo 85/15 vol/vol), la fracción principal del producto se separa y se concentra, produciendo el compuesto del título como un residuo sólido grisáceo. P.f. 166 - 167,5°C.

MS: calc.: C₂₃H₂₇NO₆ (413,47) encontrado: [M+1] 414,2

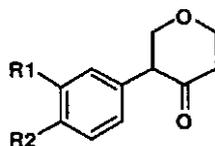
B. (3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilamina



Una suspensión de 50 mmoles de 3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ona, 75 mmoles de (R)-feniletilamina, 5 mmoles de ácido p-toluenesulfónico monohidratado y 1 g de catalizador de platino sobre carbón (3% de Pt) en 400 ml de metanol absoluto se hidrogena a 60°C y 100 mbares de presión de hidrógeno hasta que no se puede detectar más cetona mediante TLC. Tras enfriar hasta RT, la suspensión se filtra sobre una capa de tonsilo, y el filtrado se concentra a vacío. El residuo viscoso se reparte entre diclorometano y una disolución al 20% de ácido cítrico. El pH de la fase acuosa se neutraliza hasta alrededor de 6,0 con una disolución de hidróxido de sodio diluido, y la fase acuosa se extrae 4 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío produciendo [(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina como compuesto principal. El residuo viscoso no se purifica adicionalmente, y se usa para la etapa siguiente como producto bruto como tal. El residuo viscoso se disuelve en 1,2 equivalentes de ácido clorhídrico al 37%, y se añade metanol y catalizador de paladio sobre carbón. La suspensión se hidrogena a 60°C y 100 mbares de presión de hidrógeno hasta que no se puede detectar más [(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-il]-((R)-1-fenil-etil)-amina mediante TLC. Tras enfriar hasta RT, la suspensión se filtra sobre una capa de tonsilo, y el filtrado se concentra a vacío. El residuo viscoso se purifica mediante cromatografía en gel de sílice u óxido de aluminio. La fracción principal del producto se concentra a vacío y da el compuesto del título como un residuo formador de espuma sólido.

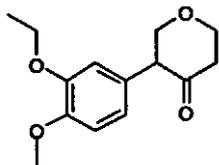
De manera alternativa, la 3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ona se puede convertir en (3R, 4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ilamina aplicando el procedimiento descrito en el documento DE4217401 para la preparación de cis(-)-4-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-piperidina.

30 Procedimiento general A para la preparación de 3-aryl-tetrahidropiran-4-onas [Compuestos de fórmula (7)]



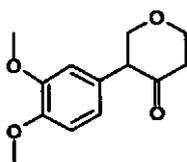
Se añade KOH (2 equiv.) a una disolución de un derivado de 2-(3,4-dialcoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona (1 equiv.) en CH₂Cl₂-H₂O (1 : 2, v/v). La mezcla de reacción se agita a 35°C durante 28 h, y después se vierte en agua. Tras la extracción con CH₂Cl₂, las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (MgSO₄), y todos los materiales volátiles se eliminan a vacío. La cromatografía del residuo sobre SiO₂ da la 3-(3,4-dialcoxifenil)-tetrahydro-piran-4-ona correspondiente.

C1. 3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ona



De acuerdo con el Procedimiento General A, KOH (2 equiv.) y 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona (1 equiv.) se convierten para dar el compuesto del título después del tratamiento y cromatografía (SiO₂).

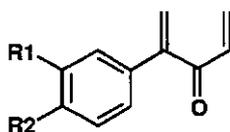
C2. 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-ona



5

De acuerdo con el Procedimiento General A, KOH (2 equiv.) y 2-(3,4-dialcoxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ona (1 equiv.) se convierten para dar el compuesto del título después del tratamiento y cromatografía (SiO₂).

Procedimiento general B para la preparación de 2-aril-1,4-pentadien-3-onas [Compuestos de fórmula (8)]

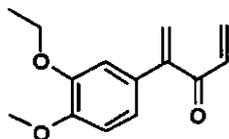


10

Se añade MnO₂ (20-25 equiv.) en porciones a una disolución de un derivado de 2-aril-1,4-pentadien-3-ol (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (12 l/mol). Después de agitar durante 35-60 min. a RT, la mezcla de reacción se filtra a través de SiO₂ para separar el MnO₂, que se lava varias veces con EE. El filtrado se concentra, y el residuo se cromatografía sobre SiO₂ para dar el derivado de 2-aril-1,4-pentadien-3-ona correspondiente. Los derivados de 2-aril-1,4-pentadien-3-ona no son estables, y se decomponen incluso a -15°C en unos pocos días; preferiblemente se convierten en procedimientos sintéticos adicionales en horas.

15

D1. 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona



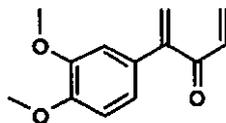
20

De acuerdo con el Procedimiento General B, MnO₂ (1,63 g, 18,70 mmoles) y 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ol (200 mg, 0,85 mmoles) se convierten para dar el compuesto del título (110 mg, 0,50 mmoles) como un aceite amarillo después del tratamiento y cromatografía (SiO₂ PE/EE = 2:1, R_f = 0,40); C₁₄H₁₆O₃ (232,27).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,87 (dd, J = 10,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H; E-5-H), 5,87 (s, 1 H; 1-H), 5,89 (s, 1 H; 1-H), 6,34 (dd, J = 17,4 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H; Z-5-H), 6,73 (dd, J = 17,3 Hz, J = 10,5 Hz, 1 H; 4-H), 6,84-6,93 (m, 3 H) ppm.

25

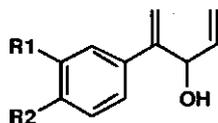
D2. 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona



De acuerdo con el Procedimiento General B, MnO_2 (1,81 g, 20,79 mmoles) y 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ol (220 mg, 0,99 mmoles) se convierten para dar el compuesto del título (122 mg, 0,56 mmoles, 56%) como un aceite amarillo después del tratamiento y cromatografía (SiO_2 , PE/EE = 2:1, R_f = 0,40); $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (218,25).

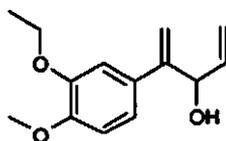
- 5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,88 (s, 3 H; OCH_3), 3,90 (s, 3 H; OCH_3), 5,88 (dd, J = 10,5 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H; E-5-H), 5,90 (s, 1 H; 1-H), 5,92 (s, 1H; 1-H), 6,35 (dd, J = 17,2 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H; Z-5-H), 6,75 (dd, J = 17,3 Hz, J = 10,5 Hz, 1 H; 4-H), 6,84-6,95 (m, 3 H; Ph) ppm.

Procedimiento general C para la preparación de 2-aril-1,4-pentadien-3-ol [Compuestos de fórmula (9)]



- 10 Un derivado de bromoestireno de fórmula 10 (1 equiv.) se añade gota a gota a una disolución de t-BuLi (2,5 equiv.) en THF (2 l/mol) a -78°C , y la mezcla de reacción se agita a -78°C durante 1,5 h. Después se añade gota a gota acroleína recientemente destilada (3 equiv.). Después de agitar durante 1,5 h adicionales a -78°C , la mezcla de reacción se deja calentar hasta RT y se lava con una disolución acuosa de NH_4Cl (7 l/mol). Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (7 l/mol). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (5 l/mol) y se secan (MgSO_4). Tras la eliminación de todos los materiales volátiles, el residuo se cromatografía sobre SiO_2 para dar el derivado de 2-aril-1,4-pentadien-3-ol correspondiente.
- 15

E1. 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ol

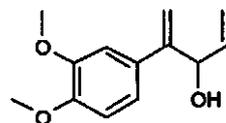


- 20 De acuerdo con el Procedimiento General C, 1-bromo-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)eteno (1,40 g, 5,44 mmoles), t-BuLi (8,00 ml, 13,60 mmoles) y acroleína (914 mg, 16,32 mmoles) se convierten para dar el compuesto del título (1,10 g, 4,69 mmoles) como un aceite incoloro después del tratamiento y cromatografía [SiO_2 PE/EE gradiente de 5:1 a 2:1, R_f (PE/EE = 2:1) = 0,31];

- 25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,18 (d, br., J = 3,5 Hz, 1 H; OH), 3,87 (s, 3 H), 4,06-4,15 (m, 2 H), 5,08 (s, br., 1 H; 3-H), 5,17 (dt, J = 10,3 Hz, J = 1,4 Hz, 1H; E-5-H), 5,32 (t, br., J = 1,0 Hz, 1 H; 1-H), 5,33 (s, br., 1 H; 1-H), 5,34 (dt, J = 17,2 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H; Z-5-H), 5,96 (ddd, J = 17,2 Hz, J = 10,4 Hz, J = 5,6 Hz, 1 H; 4-H), 6,81-6,84 (m, 1 H), 6,98-7,01 (m, 2 H) ppm.

Anal. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234,29): C 71,77, H 7,74; encontrado: C 71,44, H 8,09. El 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ol muestra suficiente estabilidad a largo plazo a $+4^\circ\text{C}$.

E2. 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ol



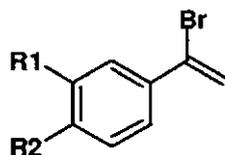
- 30 De acuerdo con el Procedimiento General C, 1-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)eteno (1,00 g, 4,11 mmoles), t-BuLi (6,05 ml, 10,28 mmoles) y acroleína (691 mg, 12,33 mmoles) se convierten para dar el compuesto del título (382 mg, 1,74

mmoles, 42%) como un aceite amarillo después del tratamiento y cromatografía (SiO₂ PE/EE = 2:1, R_f = 0,25); C₁₃H₁₆O₃ (220,26).

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,95 (s, br., 1H; OH), 3,88 (s, 3H; OCH₃), 3,88 (s, 3H; OCH₃), 5,10 (d, J= 5,5 Hz, 1H; 3-H), 5,19 (dt, J=10,3 Hz, J=1,2 Hz, 1H; E-5-H), 5,34 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,35 (dt, J=18,1 Hz, J=1,2 Hz, 1H), 5,97 (ddd, J = 17,1 Hz, J = 10,3 Hz, J = 5,7 Hz, 1H; 4-H), 6,82-6,84 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H) ppm.

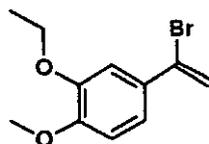
El 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ol muestra suficiente estabilidad a largo plazo a +4°C.

Procedimiento general D para la preparación de bromoestirenos (Compuestos de fórmula (10))



10 Se añade gota a gota HBr (33% en ácido acético, 1 equiv.) a un derivado de fenilacetileno de fórmula 11 (1 equiv.) en atmósfera de N₂. Después de agitar durante 15 min, se añade agua (5 l/mol) a la mezcla de reacción, y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (10 l/mol). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 l/mol), con agua (4 l/mol), y se seca (MgSO₄). Tras eliminar todos los materiales volátiles a vacío, el residuo se cromatografía sobre SiO₂ para dar el derivado de bromoestireno correspondiente.

15 F1. 1-bromo-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)eteno

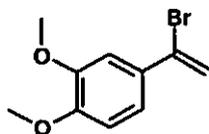


De acuerdo con el Procedimiento General D, HBr (33% en ácido acético, 1,22 ml, 0,51 g, 6,25 mmoles) y 3-etoxi-4-metoxifenilacetileno (1,10 g, 6,25 mmoles) se convierten para dar el compuesto del título (1,53 g, 5,83 mmoles) como un aceite marrón después del tratamiento y cromatografía (SiO₂ PE/EE 5:1, R_f = 0,35); C₁₁H₁₃BrO₂ (257,13).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3 H; CH₃), 3,88 (s, 3 H; OCH₃), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2 H; OCH₂), 5,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H; CH₂), 6,01 (d, J = 2,0 Hz, 1 H; CH₂), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,2 Hz, 1 H) ppm.

1-Bromo-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)eteno no muestra estabilidad a largo plazo a temperatura ambiente, pero se puede almacenar a -15°C durante unos pocos días.

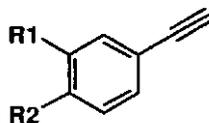
25 F2. 1-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)eteno



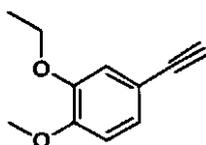
30 De acuerdo con el Procedimiento General D, HBr (33% en ácido acético, 1,11 ml, 0,50 g, 6,17 mmoles) y 3,4-dimetoxifenilacetileno (1,00 g, 6,17 mmoles) se convierten para dar el compuesto del título (1,30 g, 5,35 mmoles, 87%) como un aceite marrón después del tratamiento y cromatografía (SiO₂ PE/EE 5:1, R_f = 0,41); C₁₀H₁₁BrO₂ (243,10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,88 (s, 3 H; OCH₃), 3,91 (s, 3 H; OCH₃), 5,69 (d, J = 1,7 Hz, 1 H; CH₂), 6,02 (d, J = 2,0 Hz, 1 H; CH₂), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, 1H) ppm.

1-Bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)eteno no muestra estabilidad a largo plazo a temperatura ambiente, pero se puede almacenar a -15°C durante unos pocos días.

Procedimiento general E para la preparación de arilacetilenos [Compuestos de fórmula (11)]

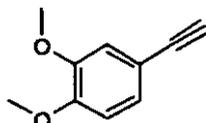
- 5 Un derivado de 1-aril-2,2-dibromoeteno de fórmula 12 (1 equiv.) se disuelve en THF seco ($6,5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$), y la disolución se enfría hasta -78°C en atmósfera de N_2 . Se añade n-BuLi (2,2 equiv.) a la disolución agitada durante un período de 0,5 h. La agitación se continúa a -78°C durante 1 h, después de lo cual se retira el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a RT. La reacción se para con NH_4Cl acuoso saturado (12 l/mol), y se extrae con CH_2Cl_2 (14 l/mol). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4), se filtran, y se evaporan. El residuo se cromatografía sobre SiO_2 para dar el derivado de arilacetileno correspondiente.

G1. 3-etoxi-4-metoxifenilacetileno

- 10 De acuerdo con el Procedimiento General E, 2,2-dibromo-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)eteno (5,00 g, 14,88 mmoles) y n-BuLi (20,46 ml, 32,74 mmoles) se convierten para dar el compuesto del título (2,60 g, 14,76 mmoles, 99%) como un sólido incoloro después del tratamiento y cromatografía (SiO_2 , PE/EE = 5:1, $R_f = 0,31$). P.f. $95-96^\circ\text{C}$;

- 15 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,46$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 2,99 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,09 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1 H) ppm.

Anal. calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (176,22): C 74,98, H 6,86; encontrado: C 74,93, H 6,85.

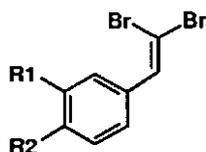
G2. 3,4-dimetoxifenilacetileno

- 20 De acuerdo con el Procedimiento General E, 2,2-dibromo-1-(3,4-dimetoxifenil)eteno (4,00 g, 12,40 mmoles) y n-BuLi (17,11 ml, 27,28 mmoles) se convierten para dar el compuesto del título (1,70 g, 10,48 mmoles, 85%) como un sólido incoloro después del tratamiento y cromatografía (SiO_2 , PE/EE = 1:1, $R_f = 0,51$), p.f. $71-72^\circ\text{C}$;

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,01$ (s, 1H; CH), 3,88 (s, 3H; OCH_3), 3,89 (s, 3H; OCH_3), 6,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H; CH), 6,99 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H; CH), 7,11 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H; CH) ppm.

Anal. calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (162,19): C 74,06, H 6,21; encontrado: C 73,97, H 6,30.

- 25 **Procedimiento general F para la preparación de 1-aril-2,2-dibromoetenos [Compuestos de fórmula (12)]**



Se añade trifenilfosfina (2 equiv.), y después un derivado de benzaldehído de fórmula 13 (1 equiv.), a una disolución bien agitada de tetrabromuro de carbono (1 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (2,5 l/mol) a 0°C . La disolución resultante se agita durante 10-15 min, se lava con agua (2,5 l/mol), y se seca (MgSO_4). Tras eliminar todos los materiales volátiles

a vacío, el residuo se cromatografía sobre SiO₂ para dar el derivado de 1-aryl-2,2-dibromoeteno correspondiente.

H1. 2,2-dibromo-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)eteno

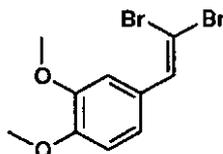


5 De acuerdo con el Procedimiento General F, tetrabromuro de carbono (3,70 g, 11,10 mmoles), trifenilfosfina (5,82 g, 22,20 mmoles) y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (2,00 g, 11,10 mmoles) se convierten para dar el compuesto del título (3,37 g, 10,03 mmoles) como un sólido amarillo pálido después del tratamiento y cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂, R_f = 0,55). P.f. 41-42°C;

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H; CH₃), 3,86 (s, 3H; OCH₃), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H; OCH₂), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H; CH), 7,10 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,0 Hz, 1H; CH), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H; CH), 7,38 (s, 1H; CH) ppm.

Anal. calc. para C₁₁H₁₂Br₂O₂ (336,02): C 39,32, H 3,60; encontrado: C 39,32, H 3,62.

H2. 2,2-dibromo-1-(3,4-dimetoxifenil)eteno



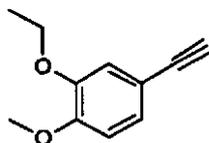
15 De acuerdo con el Procedimiento General F, tetrabromuro de carbono (4,00 g, 12,05 mmoles), trifenilfosfina (6,30 g, 24,10 mmoles) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (2,00 g, 12,05 mmoles) se convierten para dar el compuesto del título (3,76 g, 11,68 mmoles, 97%) como un aceite amarillo después del tratamiento y cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂, R_f = 0,48).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,89 (s, 3H; OCH₃), 3,90 (s, 3H; OCH₃), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H; CH), 7,10 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,3 Hz, 1H; CH), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H; CH), 7,41 (s, 1H; CH) ppm.

20 Anal. calc. para C₁₀H₁₀Br₂O₂ (321,99): C 37,30, H 3,13; encontrado: C 37,05, H 3,15.

Ruta alternativa para 3-etoxi-4-metoxifenilacetileno:

G1. 3-etoxi-4-metoxifenilacetileno



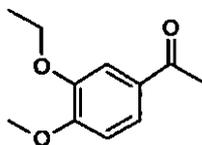
25 Una disolución de 3-etoxi-4-metoxiacetofenona (2,60 g, 13,4 mmoles) en THF (7 ml) se añade lentamente a LDA (7,05 ml, 1,51 g, 14,07 mmoles) en THF (10 ml) en atmósfera de N₂ a -78°C, y la mezcla de reacción se agita a -78°C durante 1 h. Después se añade clorofosfato de dietilo (2,51 g, 14,07 mmoles), y la mezcla de reacción se calienta hasta RT (3 h). Después de enfriarla de nuevo hasta -78°C, se añade gota a gota LDA (15,1 ml, 3,23 g, 30,15 mmoles) durante 30 min., y la mezcla de reacción se calienta hasta RT (3 h). Se añade agua a 0°C (10 ml), y la mezcla de reacción se agita durante 20 min. a 0°C. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavan con HCl 1 N (40 ml), se lavan con agua (3 x 100 ml) y se secan (MgSO₄). El disolvente se elimina a vacío, y el residuo se cromatografía sobre SiO₂ (PE/EE = 5 : 1, R_f = 0,31) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (1,33 g, 7,60 mmoles, 56%). P.f. 95-96°C

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,99 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,80 (d, J

= 8,3 Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1 H) ppm.

Anal. calc. para $C_{11}H_{12}O_2$ (176,22): C 74,98, H 6,86; encontrado: C 74,93, H 6,85.

I. 3-etoxi-4-metoxiacetofenona

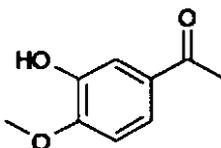


- 5 Una suspensión de 3-hidroxi-4-metoxiacetofenona (4,00 g, 24,1 mmoles) y K_2CO_3 (4,77 g, 48,1 mmoles) en DMF (20 ml) se calienta a 100°C durante 30 min., y después se enfría hasta RT. Se añade lentamente gota a gota bromuro de etilo (5,25 g, 48,14 mmoles), y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 6 h. Tras eliminar el disolvente, el residuo se disuelve en agua (40 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secan ($MgSO_4$) y se concentran. El producto bruto se recrystaliza en 2-propanol (25 ml) para dar el compuesto del título como agujas finas (3,97 g, 20,44 mmoles). P.f. 63-64°C

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,48$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H; CH_3), 2,56 (s, 3 H; CH_3), 3,94 (s, 3 H, CH_3), 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H; OCH_2), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H; CH), 7,52 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H; CH), 7,57 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1 H; CH) ppm.

Anal. calc. para $C_{11}H_{14}O_3$ (194,23): C 68,02, H 7,26; encontrado: C 67,90, H 7,36.

15 K. 3-Hidroxi-4-metoxiacetofenona

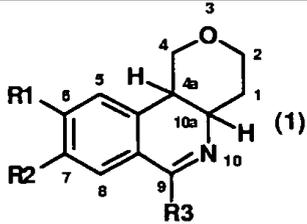
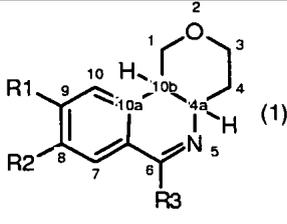


- 20 Una disolución de 3,4-dimetoxi-acetofenona (15 g, 83 mmoles) en H_2SO_4 conc. (75 ml) se agita a 65°C durante 46 h. Después de enfriarla hasta RT, la mezcla de reacción se vierte en hielo (300 g) y se agita durante 1 h. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua, y se redisuelve en NaOH (1 mol/l, 190 ml, 0,19 moles). La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 (80 ml). La capa de NaOH acuosa se acidifica con HCl conc. (30 ml), se agita durante 1,5 h (enfriamiento con hielo), y se elimina por filtración para dar 3-hidroxi-4-metoxiacetofenona precipitada como un sólido marrón claro (8,291 g, 49,89 mmoles). P.f. 72-74°C;

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,55$ (s, 3 H; CH_3), 3,93 (s, 3 H; OCH_3), 5,94 (s, 1 H; OH), 6,90-6,92 (m, 1 H), 7,56-7,57 (m, 2 H) ppm.

- 25 Anal. calc. para $C_9H_{10}O_3$ (166,18): C 65,05, H 6,07; encontrado: C 64,70, H 6,08.

La numeración y los nombres de los compuestos según la invención en toda la descripción y las reivindicaciones se han generado mediante el programa Autonom 2000 de MDL Information systems GmbH. En la siguiente Tabla se presenta una lista de concordancia de la numeración y los nombres generados mediante Autonom 2000 y la numeración y los nombres generados mediante ACD/Name, ScienceServe Elsevier MDL (de acuerdo con IUPAC):

Numeración y nombres generados mediante Autonom 2000	Numeración y los nombres generados mediante ACD/Name (de acuerdo con IUPAC)
 <p>Numeración:</p>	 <p>Numeración:</p>

Productos finales 1 a 6:	
1. 4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-N,N-diisopropilbenzamida	4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-pirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida
2. éster metílico del ácido 4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-benzoico	4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-pirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo
3. ácido 4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-benzoico	ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-pirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico
4. 1-[4-((4aR,10aR)-6-Etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-fenil]-1-morfolin-4-il-metanona	(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-[4-(morfolin-4-il-carbonil)fenil]-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-pirano[4,3-c]isoquinolina
5. 1-[4-((4aR,10aR)-6-etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)]-N,N-dimetilbenzamida	4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-pirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]-N,N-dimetilbenzamida
6. 1-[4-((4aR,10aR)-6-Etoxi-7-metoxi-1,4,4a,10a-tetrahidro-2H-3-oxa-10-aza-fenantren-9-il)-fenil]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)fenil]-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-pirano[4,3-c]isoquinolina
Materiales de partida e intermedios: A1 a E2	
A1. N-[(3R,4R)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-N',N'-diisopropil-tereftalamida	N-[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-N,N-diisopropil-tereftalamida
A2. éster metílico del ácido N-[(3R,4R)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-tereftalámico	4-([(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino)-carbonil)benzoato de metilo
B. (3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilamina	(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-ilamina
C1. 3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-ona	3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-4H-piran-4-ona
C2. 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-tetrahidro-piran-4-ona	3-(3,4-dimetoxifenil)tetrahidro-4H-piran-4-ona
D1. 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona	2-(3-Etoxi-4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona
D2. 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona	2-(3,4-dimetoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona
E1. 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ol	2-(3-etoxi-4-metoxifenil)penta-1,4-dien-3-ol
E2. 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-pentadien-3-ol	2-(3,4-dimetoxifenil)penta-1,4-dien-3-ol

Utilidad comercial

Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacológicas útiles que los hacen industrialmente utilizables. Como inhibidores selectivos de fosfodiesterasas (PDE) nucleotídicas cíclicas (específicamente de tipo 4), son adecuados, por un lado, como compuestos terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias, teniendo en cuenta su acción dilatadora, pero también teniendo en cuenta su acción elevadora del ritmo respiratorio o de la frecuencia respiratoria) y para la eliminación de la disfunción eréctil teniendo en cuenta su acción vasculodilatadora, pero por otro lado especialmente para el tratamiento de trastornos, en particular de naturaleza inflamatoria, por ejemplo de las vías respiratorias (profilaxis del asma), de la piel, del intestino, de los ojos, del SNC y de las articulaciones, que están mediados por mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas), derivados del ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis tumoral (TNF), o radicales libres de oxígeno, y proteasas. En este contexto, los compuestos según la invención se distinguen por una baja toxicidad, una buena absorción entérica (elevada biodisponibilidad), un amplio espectro terapéutico, y la ausencia de efectos secundarios significativos.

Teniendo en cuenta sus propiedades inhibitoras de PDE, los compuestos según la invención se pueden emplear

como compuestos terapéuticos en medicina para seres humanos y en medicina veterinaria, en las que se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento y profilaxis de las siguientes enfermedades: trastornos agudos y crónicos de las vías respiratorias (en particular trastornos inflamatorios e inducidos por alérgenos) de origen diverso (bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD); dermatosis (especialmente de naturaleza proliferativa, inflamatoria y alérgica), tales como psoriasis (vulgar), eccema de contacto tóxico y alérgico, eccema atópico, eccema seborreico, liquen simple, quemadura solar, prurito en el área anogenital, alopecia circunscrita, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y de áreas amplias, acné endógeno y exógeno, acné rosácea y otros trastornos proliferativos, inflamatorios y alérgicos de la piel; trastornos que se basan en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, por ejemplo trastornos del tipo artrítico (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras patologías artríticas), trastornos del sistema inmunitario (SIDA, esclerosis múltiple), reacciones de injerto frente a hospedante, rechazo de alotransplante, tipos de choque [choque séptico, choque endotóxico, septicemia por bacterias gramnegativas, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome disneico del adulto)], y también inflamaciones generalizadas en el área gastrointestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); trastornos que se basan en reacciones inmunológicas falsas, alérgicas y/o crónicas en el área de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; pero también trastornos del corazón que se pueden tratar mediante inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardíaca, o trastornos que se pueden tratar teniendo en cuenta la acción relajante de tejidos de los inhibidores de PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil o cólicos de los riñones y de los uréteres en relación con piedras en el riñón. Además, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de diabetes insípida, diabetes mellitas de tipo I y tipo II, leucemia, osteoporosis y afecciones relacionadas con inhibición metabólica cerebral, tales como senilidad cerebral, demencia senil (demencia de Alzheimer), alteración de la memoria asociada con enfermedad de Parkinson o demencia multiinfarto; y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como depresiones o demencia arteriosclerótica.

La invención se refiere además a los compuestos, hidratos, solvatos, sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables según la invención para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas, específicamente para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente, que comprenden uno o más compuestos, hidratos, solvatos, sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables según la invención, junto con uno o más auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere igualmente al uso de los compuestos, hidratos, solvatos, sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables según la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad, en la que es beneficiosa la inhibición de PDE4 (PDE3/4), particularmente una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de una o más enfermedades ejemplificadas anteriormente.

La invención se refiere además a un método para el tratamiento y/o profilaxis de una o más enfermedades, en la que es beneficiosa la inhibición de PDE4 (o PDE3/4), en un mamífero, incluyendo seres humanos, que sufren dicha enfermedad o enfermedades o son susceptibles a dicha enfermedad o enfermedades, en particular en el que dicha enfermedad o enfermedades es una o más de las enfermedades ejemplificadas anteriormente. El método se caracteriza porque se administra al mamífero que necesita tal tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de uno o más compuestos, hidratos, solvatos, sales o N-óxidos según la invención.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más de los compuestos, hidratos, solvatos, sales o N-óxidos farmacológicamente aceptables según la invención (en lo sucesivo denominados como "el compuesto activo") en una cantidad total de 0,1 a 99,9% en peso, preferiblemente 5 a 95% en peso, más preferiblemente 20 a 80% en peso.

Como auxiliares y excipientes farmacéuticamente aceptables, se pueden usar cualesquiera auxiliares y excipientes conocidos por ser adecuados para preparar composiciones farmacéuticas. Sus ejemplos incluyen, pero no se limitan a, disolventes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de geles, bases para ungüentos, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, portadores, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes disgregantes, tampones, promotores de la permeación, polímeros, lubricantes, agentes de revestimiento, propelentes, agentes para ajustar la tonicidad, tensioactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes y tintes. En particular, se usan auxiliares y excipientes de un tipo apropiado a la formulación deseada y al modo deseado de administración.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular, por ejemplo, en comprimidos, comprimidos recubiertos (grageas), pastillas, saquitos, cápsulas (cápsulas oblongas), gránulos, polvos, supositorios, disoluciones (por ejemplo disoluciones estériles), emulsiones, suspensiones, ungüentos, cremas, lociones, pastas, aceites, geles, pulverizaciones y parches (por ejemplo sistemas terapéuticos transdérmicos). Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, por ejemplo, como sistemas de suministro de liposomas y como sistemas en los

que el compuesto activo se acopla a polímeros (por ejemplo polímeros solubles o biodegradables).

Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos activos y uno o más auxiliares y/o excipientes se pueden fabricar de manera conocida por una persona experta en la técnica, por ejemplo mediante procedimientos de disolución, mezclado, granulación, obtención de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulamiento, atrapamiento o liofilización.

La formulación seleccionada depende entre otros de la ruta para administrar la composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo mediante la administración oral, sublingual, bucal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracutánea, tópica, transdérmica, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intraesternal, intracoronaria, transuretral, rectal o vaginal, mediante inhalación o mediante insufiamiento. Se prefiere la administración oral.

Específicamente, los comprimidos, comprimidos recubiertos (grageas), pastillas, saquitos, cápsulas (capsulas oblongas), gránulos, disoluciones, emulsiones y suspensiones son, por ejemplo, adecuados para la administración oral. En particular, dichas formulaciones se pueden adaptar para representar, por ejemplo, una forma entérica, una forma de liberación inmediata, una forma de liberación retrasada o una forma de liberación sostenida. Dichas formas se pueden obtener, por ejemplo, revistiendo comprimidos, dividiendo comprimidos en varios compartimientos separados por capas que se desintegran en diferentes condiciones (por ejemplo condiciones de pH), o acoplado el compuesto activo a un polímero biodegradable.

La administración mediante inhalación se realiza preferiblemente usando un aerosol. El aerosol es una dispersión líquida-gaseosa, una dispersión sólida-gaseosa o una dispersión líquida/sólida-gaseosa mixta.

El aerosol se puede generar por medio de dispositivos productores de aerosoles, tales como inhaladores de polvo seco (DPIs), inhaladores de dosis medidas a presión (PMDIs) y nebulizadores. Dependiendo del tipo de compuesto activo a administrar, el dispositivo productor del aerosol puede contener el compuesto activo en forma de un polvo, una disolución o una dispersión. El polvo puede contener, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: vehículos, estabilizantes y cargas. La disolución puede contener, además del disolvente, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: propelentes, solubilizantes (codisolventes), tensioactivos, estabilizantes, tampones, agentes que ajustan la tonicidad, conservantes y saborizantes. La dispersión puede contener, además del dispersante, por ejemplo, los siguientes auxiliares: uno o más propelentes, tensioactivos, estabilizantes, tampones, conservantes y saborizantes. Los ejemplos de vehículos incluyen, pero no se limitan a, sacáridos, por ejemplo lactosa y glucosa. Los ejemplos de propelentes incluyen, pero no se limitan a, fluorohidrocarburos, por ejemplo 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

El tamaño de partículas de las partículas del aerosol (partículas sólidas, líquidas o sólidas/líquidas) es preferiblemente menor que 100 μm , más preferiblemente está en el intervalo de 0,5 a 10 μm , en particular en el intervalo de 2 a 6 μm (valor D50, medido mediante difracción con láser).

Los dispositivos específicos productores de aerosol que se pueden usar para la administración inhalada incluyen, pero no se limitan a, inhaladores Cyclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Autohaler®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Aerolizer®, Jethaler®, Diskus®, Ultrahaler® y Mystic®. Los dispositivos productores de aerosol se pueden combinar con espaciadores y expansores, por ejemplo Aerochamber®, Nebulator®, Volumatic® y Rondo®, para mejorar la eficiencia de la inhalación.

En el caso de administración tópica, las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, ungüentos, cremas, lociones, pastas, geles, polvos, disoluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, pulverizaciones y parches (por ejemplo sistemas terapéuticos transdérmicos).

Para los modos de administración parenterales, tales como, por ejemplo, la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracutánea, intraperitoneal e intraesternal, se usan preferiblemente disoluciones (por ejemplo, disoluciones estériles, disoluciones isotónicas). Preferiblemente se administran mediante técnicas de inyección o de infusión.

En caso de administración intranasal, por ejemplo pulverizaciones y disoluciones a aplicar en forma de gotas, se prefieren las formulaciones.

Para la administración intraocular, las disoluciones a aplicar en forma de colirios, geles o ungüentos son formulaciones ejemplificadas.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de manera que la dosis del compuesto activo esté en el intervalo habitual para inhibidores de PDE. La dosis para la administración mediante inhalación está habitualmente entre 0,1 y 3 mg por día. La dosis habitual en el caso de terapia sistémica (p.o. o i.v.) está entre 0,01 y 10 mg por kilogramo por día, preferiblemente entre 0,03 y 3 mg por kilogramo por día. A este respecto, se ha de señalar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, la especie tratada,

la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto tratado, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, gravedad de la enfermedad a tratar, y combinación farmacéutica. La composición farmacéutica se puede administrar como una única dosis por día, o en múltiples subdosis, por ejemplo 2 a 4 dosis por día.

Investigaciones biológicas

5 El segundo mensajero, el AMP cíclico (cAMP), es bien conocido porque inhibe las células inflamatorias e inmunocompetentes. La isoenzima PDE4 se expresa ampliamente en células implicadas en la iniciación y propagación de enfermedades inflamatorias (H Tenor y C Schudt, en "Phosphodiesterase inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996), y su inhibición conduce a un aumento de la concentración de cAMP intracelular, y, de este modo, a la inhibición de la activación celular (JE Souness et al.,
10 Immunopharmacology, 47:127-162, 2000).

Se ha descrito el potencial antiinflamatorio de inhibidores de PDE4 in vivo en diversos modelos de animales (MM Texeira, TIPS 18:164-170, 1997). Para la investigación de la inhibición de PDE4 a nivel celular (in vitro), se puede medir una gran variedad de respuestas proinflamatorias. Los ejemplos son la producción de superóxido de granulocitos neutrofilicos (C Schudt et al., Arch Pharmacol., 344:682-690, 1991), o eosinofílicos (A Hatzelmann et al., Brit. J. Pharmacol. 114:821-831, 1995), que se puede medir como quimioluminiscencia potenciada por luminol; o la síntesis de factor α de necrosis tumoral en monocitos, macrófagos y células dendríticas (Gantner et al., Brit. J. Pharmacol., 121:221-231, 1997, y Pulmonary Pharmacol. Therap., 12:377-386, 1999). Además, el potencial inmunomodulador de los inhibidores de PDE4 es evidente a partir de la inhibición de las respuestas de células T, como la síntesis o proliferación de citocinas (DM Essayan, Biochem. Pharmacol., 57:965-973, 1999). Las sustancias que inhiben la secreción de mediadores proinflamatorios anteriormente mencionados son aquellas que inhiben PDE4. La inhibición de PDE4 mediante los compuestos según la invención es, de este modo, un indicador central para la supresión de procesos inflamatorios.

Método para medir la inhibición de la actividad de PDE4

25 La PDE4B2 (GB no. M97515) fue un obsequio del Prof. M. Conti (Stanford University, USA). Se amplificó a partir del plásmido original (pCMV5) vía PCR con los cebadores Rb9 (5'-GCCAGCGTGCAAATAATGAAGG-3') y Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3'), y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

El baculovirus recombinante se preparó por medio de recombinación homóloga en células de insecto SF9. Los plásmidos de expresión se cotransfectaron con ADN Bac-N-Blue (Invitrogen, Groningen, NL) o Baculo-Gold (Pharmingen, Hamburgo) usando un protocolo estándar (Pharmingen, Hamburgo). Los sobrenadantes de virus recombinante libre de virus de tipo salvaje se seleccionaron usando métodos de ensayo en placas. Después de eso, se prepararon sobrenadantes de virus de alta titulación amplificando 3 veces. La PDE4B2 se expresó en células de SF21 infectando 2×10^6 células/ml con una MOI (multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en medio SF900 libre de suero (Life Technologies, Paisley, UK). Las células se cultivaron a 28°C durante 48-72 horas, después de lo cual se peletizaron durante 5-10 min. a 1000 g y 4°C.

35 Las células de insecto SF21 se resuspendieron, a una concentración de aprox. 10^7 células/ml, en tampón de homogeneización (20 mM de Tris, pH 8,2, que contiene las siguientes adiciones: 140 mM de NaCl, 3,8 mM de KCl, 1 mM de EGTA, 1 mM de $MgCl_2$, 10 mM de β -mercaptoetanol, 2 mM de benzamidina, 0,4 mM de Pefablock, 10 μ M de leupeptina, 10 μ M de pepstatina A, 5 μ M de inhibidor de tripsina) enfriado en hielo (4°C), y se destruyeron mediante ultrasonidos. El homogenizado se centrifugó entonces durante 10 min. a 1000xg, y el sobrenadante se almacenó a -80°C hasta uso subsiguiente (véase más abajo). El contenido proteico se determinó mediante el método de Bradford (BioRad, Munich) usando BSA como patrón.

La actividad de PDE4B2 fue inhibida por los mencionados compuestos en un ensayo de SPA (ensayo de proximidad por centelleo) modificado, suministrado por Amersham Biosciences (véase las instrucciones de procedimiento "ensayo enzimático de SPA de [3H]cAMP de fosfodiesterasa, código TRKQ 7090"), llevado a cabo en placas de microtitulación (MTP) de 96 pocillos. El volumen de ensayo es 100 μ l, y contiene 20 mM de tampón Tris (pH 7,4), 0,1 mg de BSA (seroalbúmina bovina)/ml, 5 mM de Mg^{2+} , 0,5 μ M de cAMP (incluyendo alrededor de 50.000 cpm de [3H]cAMP), 1 μ l de la dilución de la sustancia respectiva en DMSO, y suficiente PDE recombinante (sobrenadante 1000xg, véase anteriormente) para asegurar que 10-20% del cAMP se convierte en las mencionadas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en los ensayos (1% v/v) no afecta sustancialmente la actividad de las PDEs investigada. Después de una preincubación de 5 min. a 37°C, la reacción se comienza añadiendo el sustrato (cAMP), y el ensayo se incuba durante otros 15 min.; después de eso, se detienen añadiendo perlas de SPA (50 μ l). Según las instrucciones del fabricante, las perlas de SPA se han resuspendido previamente en agua, pero después se diluyeron 1:3 (v/v) en agua; la disolución diluida también contiene 3 mM de IBMX, para asegurar una detención completa de la actividad de PDE. Después de que las perlas han sedimentado (> 30 min.), las MTP se analizaron en dispositivos de detección mediante luminiscencia comercialmente disponibles. Los valores de IC_{50}
55 correspondientes de los compuestos para la inhibición de las actividades de PDE se determinan a partir de las

curvas de concentración-efecto por medio de regresión no lineal.

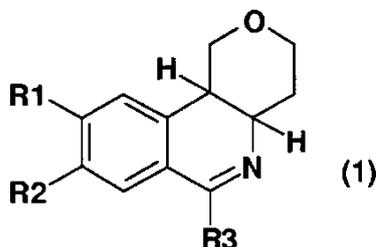
Los valores inhibidores determinados para los compuestos según la invención resultan de la siguiente Tabla 1, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Tabla 1

Inhibición de la actividad de PDE4 [medida como $-\log I_{C_{50}}$ (moles/l)]	
Compuesto	Inhibición de PDE4
1	8,56
2	7,7
3	7,47
4	7,4
5	7,24
6	7,69

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1



en la que

5 R1 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en la que

10 R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi,

R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que

R4 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de C1-4, trifluorometil o alcoxi de C1-4,

R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que

R6 es hidroxilo, alcoxi de C1-8, cicloalcoxi de C3-7 o cicloalquil C3-7-metoxi, y

15 R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-(alquil C1-4)-piperazin-4-ilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-hexahidroazepinilo o 4-morfolinilo,

20 o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de este último.

2. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R2 es alcoxi de C1-2 o alcoxi de C1-2 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que

25 R4 es hidrógeno,

R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que

R6 es hidroxilo, alcoxi de C1-8, cicloalcoxi de C3-7 o cicloalquil C3-7-metoxi, y

30 R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-(alquil C1-4)-piperazin-4-ilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-hexahidroazepinilo o 4-morfolinilo,

o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de este último.

3. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

- R1 es metoxi o etoxi,
 R2 es metoxi o etoxi,
 R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que
 R4 es hidrógeno,
 5 R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que
 R6 es hidroxilo o alcoxi de C1-4, y
 R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo de C1-4, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-metil-piperazin-4-ilo, 1-piperidilo, 1-hexahidroazepinilo o 4-morfolinilo,
 10 o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de este último.
4. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que
 R1 es metoxi o etoxi,
 R2 es metoxi o etoxi,
 15 R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que
 R4 es hidrógeno,
 R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que
 R6 es hidroxilo o metoxi, y
 20 R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son independientemente entre sí alquilo de C1-4, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-metil-piperazin-4-ilo o 4-morfolinilo,
 o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de este último.
5. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que
 25 R1 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,
 R2 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,
 o en el que
 30 R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi,
 R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que
 R4 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo de C1-4, trifluorometil o alcoxi de C1-4,
 R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que
 R6 es hidroxilo, alcoxi de C1-8, cicloalcoxi de C3-7 o cicloalquil C3-7-metoxi, y
 35 R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de C1-7, cicloalquilo de C3-7 o cicloalquil C3-7-metilo, o en el que R71 y R72, juntos, e incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, son un radical 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-hexahidroazepinilo o 4-morfolinilo,
 40 o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último.

6. Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que

R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi o etoxi,

R3 es un radical fenilo que está sustituido con R4 y R5, en el que

5 R4 es hidrógeno,

R5 es CO-R6 o CO-R7, en los que

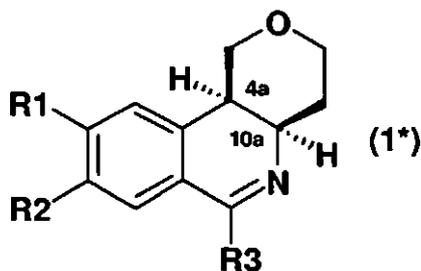
R6 es alcoxi de C1-2, y

R7 es N(R71)R72, en el que R71 y R72 son independientemente entre sí alquilo de C1-4,

10 o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último.

7. Un compuesto de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 10a están en la posición cis con relación entre sí, o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último.

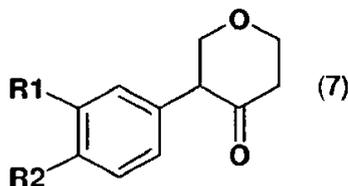
15 8. Un compuesto de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene, respecto a las posiciones 4a y 10a, la configuración mostrada en la fórmula (1*):



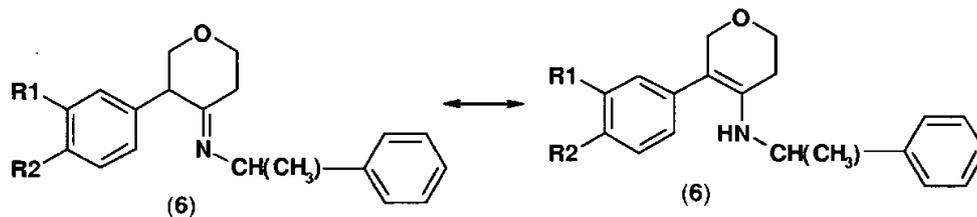
o un hidrato, solvato o sal de los mismos, o un hidrato o un solvato de una sal de los mismos, o un N-óxido de los mismos, o una sal, hidrato o solvato de este último.

20 9. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula 4, caracterizado porque

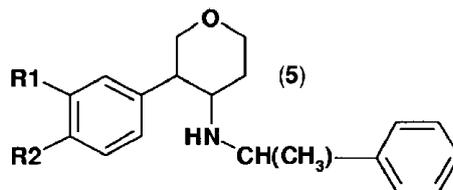
(a) un derivado de tetrahidro-piranona de fórmula 7



se convierte con una 1-feniletilamina ópticamente pura en una imina/enamina de fórmula 6,



(b) se hidrogena la imina/enamina obtenida de fórmula 6 hasta una amina secundaria de fórmula 5

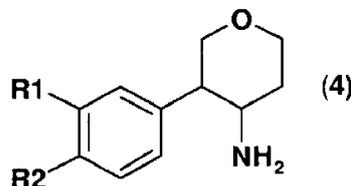


y

5 (c) se separa el radical 1-feniletílico por hidrogenación, y

(d) opcionalmente los compuestos de fórmula 4, obtenidos en las etapas (a) a (c), se convierten en sus sales; o las sales de los compuestos de fórmula 4, obtenidas en el etapas (a) a (c), se convierten entonces en los compuestos libres; en el que, en los compuestos de fórmula 4, 5, 6 y 7, R1 y R2 tienen los significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

10 10. Un compuesto de fórmula 4



en la que

R1 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, y

15 R2 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en la que

R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi,

o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo.

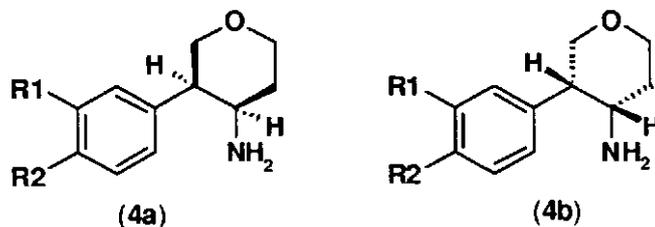
20 11. Un compuesto de fórmula 4 según la reivindicación 10, en el que

R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi o etoxi,

o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo.

12. Un compuesto de fórmulas 4a o 4b



en las que

R1 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, y

- 5 R2 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en las que

R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi,

o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo.

- 10 13. Un compuesto de fórmulas 4a o 4b según la reivindicación 12, en el que

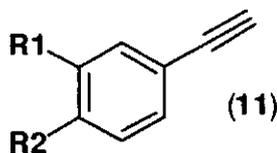
R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi o etoxi,

o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o un solvato de una sal del mismo.

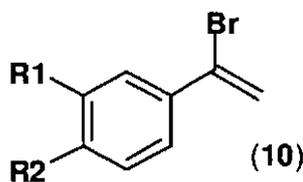
14. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula 7, caracterizado porque

- 15 (a) se hacen reaccionar compuestos de fórmula 11

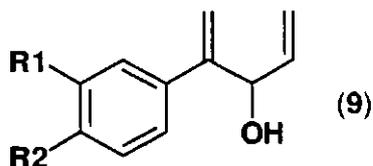


con ácido bromhídrico concentrado, en condiciones estrictamente anhidras,

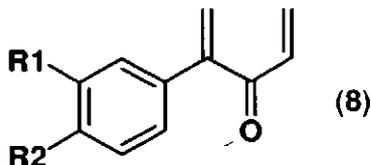
(b) los derivados de 1-bromo-1-(3,4-dialcoxifenil)etano resultantes de fórmula 10



- 20 se someten a reacción de intercambio de bromo-litio, y después se convierten con acroleína para producir derivados de 2-(3,4-dialcoxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ol de fórmula 9

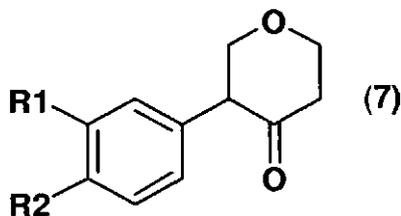


(c) se oxidan los derivados de 2-(3,4-dialcoxi-fenil)-1,4-pentadien-3-ol de fórmula 9 a los derivados de 2-(3,4-dialcoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona correspondientes de fórmula 8



5 (d) y los derivados de 2-(3,4-dialcoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona de fórmula 8 se convierten en derivados de 3-(3,4-dialcoxi-fenil)-tetrahydro-piran-4-ona de fórmula 7 vía una adición de Michael doble con KOH, en el que, en los compuestos de fórmula 7, 8, 9, 10 y 11, R1 y R2 tienen los significados mencionados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

15. Un compuesto de fórmula 7



10 en la que
 R1 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor, y

15 R2 es alcoxi de C1-4, cicloalcoxi de C3-7, cicloalquil C3-7-metoxi o alcoxi de C1-4 que está completa o predominantemente sustituido con flúor,

o en la que

R1 y R2 son, juntos, un grupo alquilen C1-2-dioxi.

16. Un compuesto de fórmula 7 según la reivindicación 15, en el que

R1 es metoxi o etoxi, y

20 R2 es metoxi o etoxi.

17. Un compuesto de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

25 18. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

19. Uso de un compuesto de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un hidrato, solvato o sal del mismo, o un hidrato o solvato de una sal del mismo, o un N-óxido del mismo, o una sal, hidrato o solvato de N-óxido

del mismo, farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos respiratorios y/o dermatosis.