

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 937**

51 Int. Cl.:
C07D 215/38 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04771118 .9**
96 Fecha de presentación: **27.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1650191**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **Agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica y método de tratamiento para enfermedad pulmonar obstructiva crónica con el mismo**

30 Prioridad:
30.07.2003 JP 2003203699

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2012

73 Titular/es:
Mariposa Health Limited
11 Algona Street
Bilgola Plateau, NSW 2107 , AU

72 Inventor/es:
TAKAGAKI, Hidetsugu;
AOKI, Yasuo;
ISHIWARA, Mitsuteru y
MIZUTANI, Nobuaki

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 382 937 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

Agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica y método de tratamiento para enfermedad pulmonar obstructiva crónica con el mismo.

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende, como ingrediente activo, un derivado de 7-aminoquinolinona y su sal fisiológicamente aceptable, que es útil para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y a un método para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica usando el mismo.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10 Con respecto a un derivado de quinolinona, hasta ahora se han conocido derivados de quinolinona generales tales como 3-metoxi-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolinona y 8-metoxi-3-metoxi-4-hidroxi-1-metil-2(1H)-quinolinona (véase, por ejemplo, el documento 1 no de patente: "Journal of Heterocyclic Chemistry 22, páginas 1087-1088, 1985 (J. Heterocyclic Chem., 22, 1985)". Sin embargo, tal documento no describe que estos compuestos son útiles como un agente terapéutico específico.

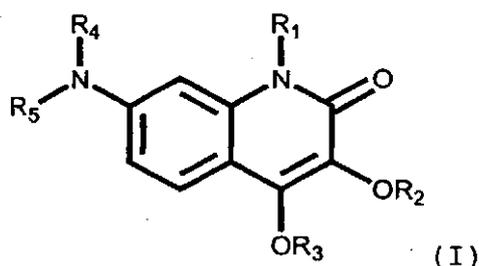
15 También se han conocido derivados de quinolinona que tienen oxígenos enlazados directamente a carbonos en las posiciones 3 y 4 y también tienen un grupo amino en la posición 7 (véanse, por ejemplo, el documento 1 de patente: memoria descriptiva de la patente U.S. nº 5.942.521 y documento 2 de patente: memoria descriptiva de la patente U.S. nº 6.136.822). En estos documentos, aunque se ha estudiado una acción antialérgica y una acción de tratamiento del asma de un derivado de quinolinona que tiene un grupo amino, nunca se ha estudiado una acción terapéutica frente a síntomas específicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica a través de ninguna reacción antígeno-anticuerpo, y tampoco se ha conocido nunca que tal derivado de quinolinona sea eficaz como agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

20 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica que tiene una seguridad elevada y es eficaz en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y también muestra una potencia farmacéutica extremadamente excelente, y a un método para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica usando el mismo.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

25 Para lograr el objeto anterior, se han sintetizado diversos compuestos y se ha evaluado la potencia y seguridad farmacéuticas de los mismos. Como resultado, se ha encontrado que un derivado de aminoquinolinona específico es extremadamente excelente como agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y de este modo se ha completado la presente invención.

30 Esto es, la presente invención se refiere a un agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende, como ingrediente activo, al menos uno de un derivado de 7-aminoquinolinona representado por la fórmula general (I):



35 en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; R₂ y R₃ representan cada uno un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo y un grupo alquenoilo; y R₄ y R₅ representan cada uno un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo y un grupo aralquilo, y su sal fisiológicamente aceptable.

40 Esto es, la presente invención se refiere al uso de al menos uno del derivado de 7-aminoquinolinona y su sal farmacéuticamente aceptable para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

45 También, la presente invención se refiere a un agente terapéutico para uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende, como ingrediente activo, el derivado de 7-aminoquinolinona de la fórmula general (I) anterior y su sal fisiológicamente aceptable, en el que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es bronquitis crónica o enfisema pulmonar. Esto es, la presente invención se refiere al uso de al menos uno

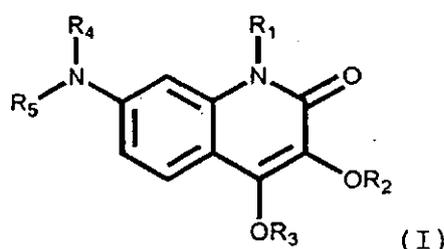
del derivado de 7-aminoquinolinona y su sal fisiológicamente aceptable para tratar bronquitis crónica y enfisema pulmonar.

Además, la presente invención se refiere a un método para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende usar el derivado de 7-aminoquinolinona y su sal fisiológicamente aceptable.

5 La presente invención puede proporcionar un agente terapéutico para uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que tiene una elevada seguridad y también muestra una potencia farmacéutica extremadamente excelente frente a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, usando como ingrediente activo al menos uno de un derivado de 7-aminoquinolinona específico y su sal farmacéuticamente aceptable. Esto es, en la presente invención, al menos uno del derivado de 7-aminoquinolinona y su sal fisiológicamente aceptable es eficaz para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

R₁ en el derivado de 7-aminoquinolinona representado por la fórmula general (I)



15 de la presente invención es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo. El grupo alquilo en R₁ puede ser un grupo alquilo lineal o ramificado.

Los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo s-butilo, grupo n-pentilo, grupo hexilo, grupo octilo y grupo decilo, y el grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono.

20 R₂ y R₃ de la fórmula general (I) son un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo, o un grupo alquenilo. Los ejemplos del grupo acilo incluyen un grupo alcanilo tal como grupo formilo, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, y grupo benzoilo. El grupo benzoilo puede tener un sustituyente, y sus ejemplos incluyen grupo p-hidroxibenzoilo, grupo p-metoxibenzoilo, grupo 2,4-dihidroxibenzoilo y grupo 2,4-dimetoxibenzoilo. Es preferible un grupo alcanilo, y es particularmente preferible un grupo acetilo.

25 El grupo alquilo en cuanto a R₂ y R₃ puede ser un grupo alquilo lineal o ramificado, y sus ejemplos incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo s-butilo, grupo n-pentilo, grupo hexilo, grupo octilo y grupo decilo, y el grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, y más preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono.

30 El grupo alquenilo en cuanto a R₂ y R₃ puede ser un grupo alquenilo lineal o ramificado, y sus ejemplos incluyen grupo vinilo, grupo propenilo, grupo hexenilo, grupo octenilo, grupo prenilo y grupo geranilo, y el grupo alquenilo es preferiblemente un grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono.

35 En la fórmula general (I), R₄ y R₅ pueden ser iguales o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo o un grupo aralquilo. Los ejemplos del grupo acilo incluyen grupo alcanilo tal como grupo formilo, grupo acetilo, grupo propionilo o grupo butirilo, grupo benzoilo, grupo benzoilo sustituido, o grupo cinamoilo, que puede estar sustituido.

40 Los ejemplos del grupo benzoilo sustituido incluyen grupo p-hidroxibenzoilo, grupo p-metoxibenzoilo, grupo 2,4-dihidroxibenzoilo y grupo 2,4-dimetoxibenzoilo. Los ejemplos del grupo cinamoilo que puede estar sustituido incluyen grupo cinamoilo, grupo 2-hidroxicinamoilo, grupo 3-hidroxicinamoilo, grupo 4-hidroxicinamoilo, grupo 3,4-dihidroxicinamoilo, grupo 4-hidroxi-3-metoxicinamoilo, grupo 3-hidroxi-4-metoxicinamoilo y grupo 3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamoilo. El grupo cinamoilo es preferiblemente grupo cinamoilo que puede estar sustituido.

El grupo alquilo en cuanto a R₄ y R₅ de la fórmula general (I) puede ser un grupo alquilo lineal o ramificado, y los ejemplos incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo s-butilo, grupo n-pentilo, grupo hexilo, grupo octilo y grupo decilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 10 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono.

45 El grupo alquenilo en cuanto a R₄ y R₅ puede ser un grupo alquenilo lineal o ramificado, y sus ejemplos incluyen

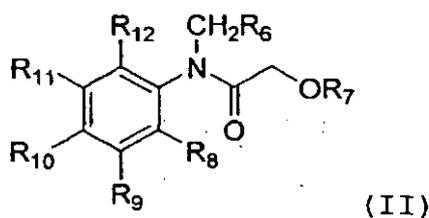
grupo vinilo, grupo propenilo, grupo hexenilo, grupo octenilo, grupo prenilo y grupo geranilo. El grupo alquenilo es preferiblemente un grupo alquenilo que tiene 2 a 10 átomos de carbono.

Los ejemplos del grupo aralquilo en cuanto a R₄ y R₅ incluyen grupos aralquilo tales como grupo bencilo y grupo bencilo sustituido (por ejemplo, grupo p-metoxibencilo o grupo p-hidroxibencilo). La presente invención también incluye un derivado de 7-aminoquinolinona en el que los sustituyentes en cuanto a R₄ y R₅ del derivado de 7-aminoquinolinona representado por la fórmula general (I) son los mismos sustituyentes, y un derivado de 7-aminoquinolinona en el que se combinan diferentes sustituyentes seleccionados del grupo anterior.

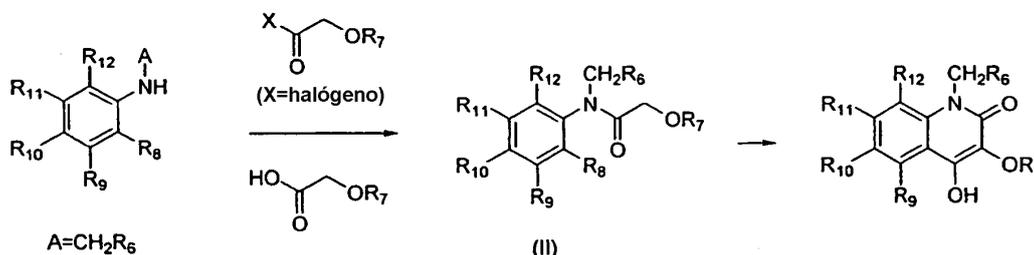
El derivado de 7-aminoquinolinona como ingrediente activo del agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica de la presente invención se puede preparar seleccionando apropiadamente un método preferible según el derivado de 7-aminoquinolinona objetivo. Por ejemplo, se puede preparar mediante el método descrito en la patente japonesa n° 2.943.725 o en la patente U.S. n° 6.136.822.

Como ejemplo, ahora se describirá el método descrito en la patente U.S. n° 6.136.822.

Haciendo reaccionar un derivado de amida representado por la fórmula general (II):



con una sustancia básica, se lleva a cabo una reacción de ciclación intramolecular como se muestra en el siguiente esquema:



en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquilo que tiene un grupo hidroxilo, un grupo alquenilo o un grupo arilo; R₇ representa un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo; R₈ representa un grupo carboxilo reactivo; R₉, R₁₀ y R₁₂ representan un átomo de hidrógeno; y R₁₁ representa R₁₃R₁₄N- (en el que R₁₃ y R₁₄ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo aralquilo o un grupo acilo).

Los ejemplos de la sustancia básica incluyen diversos compuestos tales como un metal alcalino, alcóxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino-térreo, hidruro de metal alcalino, hidruro de metal alcalino-térreo y amiduro de metal alcalino.

Los ejemplos del metal alcalino incluyen metales alcalinos tales como sodio y potasio; los ejemplos del alcóxido de metal alcalino incluyen sustancias básicas tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio y t-butóxido de potasio; y los ejemplos del alcóxido de metal alcalino-térreo incluyen metóxido de magnesio, etóxido de magnesio, t-butóxido de magnesio, metóxido de calcio, etóxido de calcio, t-butóxido de calcio, metóxido de bario, etóxido de bario y t-butóxido de bario.

Los ejemplos del hidruro de metal alcalino incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y los ejemplos del hidruro de metal alcalino-térreo incluyen hidruros de metales alcalino-térreos tales como hidruro de calcio. Los ejemplos del amiduro de metal alcalino incluyen amiduro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio y bis(trimetilsilil)amiduro de sodio y bis(trimetilsilil)amiduro de potasio.

La cantidad de la sustancia básica requerida para la reacción de ciclación es habitualmente de 1 a 5 moles, y preferiblemente de 2 a 3 moles, por mol del derivado de amida a reaccionar. Cuando se usa hidruro de sodio, t-butóxido de potasio o diisopropilamiduro de litio como la sustancia básica, la cantidad suficiente es habitualmente 2

moles por mol del derivado de amida.

5 La reacción en el método para preparar el derivado de 7-aminoquinolinona se lleva a cabo en un disolvente orgánico que no inhiba la reacción. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen disolventes a base de hidrocarburos, tales como benceno y tolueno; disolventes a base de alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y t-butanol; disolventes a base de éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano; y disolventes a base de amidas, tales como N,N-dimetilformamida y 1-metil-2-pirrolidinona.

El disolvente orgánico preferible varía según el tipo de la sustancia básica a usar. Por ejemplo, en caso del alcóxido de metal alcalino, es preferible un disolvente a base de alcohol. Cuando se usa el amiduro de metal alcalino, tal como amiduro de litio, amiduro de sodio o amiduro de potasio, se puede usar amoníaco como disolvente.

10 La temperatura de reacción varía según el tipo de la sustancia básica y el disolvente de la reacción a usar, pero es habitualmente de -80°C a 100°C, y preferiblemente de -50°C a 50°C, y el tiempo de reacción es habitualmente de 1 a 5 horas.

Los ejemplos del derivado de 7-aminoquinolinona así obtenido representado por la fórmula general (I) de la presente invención incluyen compuestos representados mediante las siguientes Tablas 1 a 17.

15

Tabla 1

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	H	Acetilo	Metilo	H	H
2	H	Acetilo	Butilo	H	H
3	H	Acetilo	Hexilo	H	H
4	H	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
5	H	Acetilo	Geranilo	H	H
6	H	Acetilo	H	H	H
7	H	Formilo	Metilo	H	H
8	H	Formilo	Butilo	H	H
9	H	Formilo	Hexilo	H	H
10	H	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
11	H	Formilo	Geranilo	H	H
12	H	Formilo	H	H	H
13	H	Metilo	Metilo	H	H
14	H	Metilo	Butilo	H	H
15	H	Metilo	Hexilo	H	H
16	H	Metilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
17	H	Metilo	Geranilo	H	H
18	H	Metilo	H	H	H
19	H	Isopropilo	H	H	H
20	H	Butilo	H	H	H
21	H	Hexilo	H	H	H
22	H	2-Metil-pentilo	H	H	H
23	H	Octilo	H	H	H

ES 2 382 937 T3

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
24	H	2-Propenilo	H	H	H
25	H	Geranilo	H	H	H
26	H	H	H	H	H
27	H	H	Metilo	H	H
28	H	H	Butilo	H	H
29	H	H	Hexilo	H	H
30	H	H	3-Metil-2-butenilo	H	H
31	H	H	Geranilo	H	H
32	Metilo	Acetilo	Metilo	H	H
33	Metilo	Acetilo	Etilo	H	H
34	Metilo	Acetilo	Butilo	H	H
35	Metilo	Acetilo	Hexilo	H	H
36	Metilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
37	Metilo	Acetilo	Geranilo	H	H
38	Metilo	Acetilo	H	H	H
39	Metilo	Formilo	Metilo	H	H
40	Metilo	Formilo	Butilo	H	H

Tabla 2

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
41	Metilo	Formilo	Hexilo	H	H
42	Metilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
43	Metilo	Formilo	Geranilo	H	H
44	Metilo	Formilo	H	H	H
45	Metilo	Metilo	Metilo	H	H
46	Metilo	Metilo	Butilo	H	H
47	Metilo	Metilo	Hexilo	H	H
48	Metilo	Metilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
49	Metilo	Metilo	Geranilo	H	H
50	Metilo	Metilo	H	H	H
51	Metilo	Isopropilo	H	H	H
52	Metilo	Butilo	H	H	H
53	Metilo	Hexilo	H	H	H
54	Metilo	2-Metil-pentilo	H	H	H

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
55	Metilo	Octilo	H	H	H
56	Metilo	2-Propenilo	H	H	H
57	Metilo	Geranilo	H	H	H
58	Metilo	H	Metilo	H	H
59	Metilo	H	Butilo	H	H
60	Metilo	H	Hexilo	H	H
61	Metilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	H
62	Metilo	H	Geranilo	H	H
63	Metilo	H	H	H	H
64	Etilo	Acetilo	Metilo	H	H
65	Etilo	Acetilo	Etilo	H	H
66	Etilo	Acetilo	Butilo	H	H
67	Etilo	Acetilo	Hexilo	H	H
68	Etilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
69	Etilo	Acetilo	Geranilo	H	H
70	Etilo	Acetilo	H	H	H
71	Etilo	Formilo	Metilo	H	H
72	Etilo	Formilo	Butilo	H	H
73	Etilo	Formilo	Hexilo	H	H
74	Etilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
75	Etilo	Formilo	Geranilo	H	H
76	Etilo	Formilo	H	H	H
77	Etilo	Metilo	Metilo	H	H
78	Etilo	Metilo	Butilo	H	H
79	Etilo	Metilo	Hexilo	H	H
80	Etilo	Metilo	3-Metil-2-butenilo	H	H

Tabla 3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
81	Etilo	Metilo	Geranilo	H	H
82	Etilo	Metilo	H	H	H
83	Etilo	Isopropilo	H	H	H
84	Etilo	Butilo	H	H	H
85	Etilo	Hexilo	H	H	H

ES 2 382 937 T3

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
86	Etilo	2-Metil-pentilo	H	H	H
87	Etilo	Octilo	H	H	H
88	Etilo	2-Propenilo	H	H	H
89	Etilo	Geranilo	H	H	H
90	Etilo	H	Metilo	H	H
91	Etilo	H	Butilo	H	H
92	Etilo	H	Hexilo	H	H
93	Etilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	H
94	Etilo	H	Geranilo	H	H
95	Etilo	H	H	H	H
96	Propilo	H	Metilo	H	H
97	Propilo	H	Propilo	H	H
98	Propilo	H	Butilo	H	H
99	Propilo	H	Decilo	H	H
100	Butilo	Acetilo	Metilo	H	H
101	Butilo	Acetilo	Etilo	H	H
102	Butilo	Acetilo	Butilo	H	H
103	Butilo	Acetilo	Hexilo	H	H
104	Butilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
105	Butilo	Acetilo	Geranilo	H	H
106	Butilo	Acetilo	H	H	H
107	Butilo	Formilo	Metilo	H	H
108	Butilo	Formilo	Butilo	H	H
109	Butilo	Formilo	Hexilo	H	H
110	Butilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
111	Butilo	Formilo	Geranilo	H	H
112	Butilo	Formilo	H	H	H
113	Butilo	Metilo	Metilo	H	H
114	Butilo	Metilo	Butilo	H	H
115	Butilo	Metilo	H	H	H
116	Butilo	Isopropilo	H	H	H
117	Butilo	Butilo	H	H	H
118	Butilo	Hexilo	H	H	H
119	Butilo	2-Metil-pentilo	H	H	H

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
120	Butilo	Octilo	H	H	H

Tabla 4

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
121	Butilo	2-Propenilo	H	H	H
122	Butilo	Geranilo	H	H	H
123	Butilo	H	Metilo	H	H
124	Butilo	H	Butilo	H	H
125	Butilo	H	Hexilo	H	H
126	Butilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	H
127	Butilo	H	Geranilo	H	H
128	Butilo	H	H	H	H
129	Hexilo	Acetilo	Metilo	H	H
130	Hexilo	Acetilo	Etilo	H	H
131	Hexilo	Acetilo	Butilo	H	H
132	Hexilo	Acetilo	Hexilo	H	H
133	Hexilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
134	Hexilo	Acetilo	Geranilo	H	H
135	Hexilo	Acetilo	H	H	H
136	Hexilo	Formilo	Metilo	H	H
137	Hexilo	Formilo	Butilo	H	H
138	Hexilo	Formilo	Hexilo	H	H
139	Hexilo	Formilo	3-metil-2-butenilo	H	H
140	Hexilo	Formilo	Geranilo	H	H
141	Hexilo	Formilo	H	H	H
142	Hexilo	Metilo	Metilo	H	H
143	Hexilo	Metilo	Butilo	H	H
144	Hexilo	Metilo	H	H	H
145	Hexilo	Isopropilo	H	H	H
146	Hexilo	Butilo	H	H	H
147	Hexilo	Hexilo	H	H	H
148	Hexilo	2-Metil-pentilo	H	H	H
149	Hexilo	Octilo	H	H	H
150	Hexilo	2-Propenilo	H	H	H

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
151	Hexilo	Geranilo	H	H	H
152	Hexilo	H	Metilo	H	H
153	Hexilo	H	Butilo	H	H
154	Hexilo	H	Hexilo	H	H
155	Hexilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	H
156	Hexilo	H	Geranilo	H	H
157	Hexilo	H	H	H	H
158	Octilo	Acetilo	Metilo	H	H
159	Octilo	Acetilo	Etilo	H	H
160	Octilo	Acetilo	Butilo	H	H

Tabla 5

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
161	Octilo	Acetilo	Hexilo	H	H
162	Octilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
163	Octilo	Acetilo	Geranilo	H	H
164	Octilo	Acetilo	H	H	H
165	Octilo	Formilo	Metilo	H	H
166	Octilo	Formilo	Butilo	H	H
167	Octilo	Formilo	Hexilo	H	H
168	Octilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	H
169	Octilo	Formilo	Geranilo	H	H
170	Octilo	Formilo	H	H	H
171	Octilo	Metilo	Metilo	H	H
172	Octilo	Metilo	Butilo	H	H
173	Octilo	Metilo	H	H	H
174	Octilo	Isopropilo	H	H	H
175	Octilo	Butilo	H	H	H
176	Octilo	Hexilo	H	H	H
177	Octilo	2-Metil-pentilo	H	H	H
178	Octilo	Octilo	H	H	H
179	Octilo	2-Propenilo	H	H	H
180	Octilo	Geranilo	H	H	H
181	Octilo	H	Metilo	H	H

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
182	Octilo	H	Butilo	H	H
183	Octilo	H	Hexilo	H	H
184	Octilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	H
185	Octilo	H	Geranilo	H	H
186	Octilo	H	H	H	H
187	H	Acetilo	Metilo	H	Hexilo
188	H	Acetilo	Butilo	H	Hexilo
189	H	Acetilo	Hexilo	H	Hexilo
190	H	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Hexilo
191	H	Acetilo	Geranilo	H	Hexilo
192	H	Acetilo	H	H	Hexilo
193	H	Formilo	Metilo	H	Hexilo
194	H	Formilo	Butilo	H	Hexilo
195	H	Formilo	Hexilo	H	Hexilo
196	H	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	Hexilo
197	H	Formilo	Geranilo	H	Hexilo
198	H	Formilo	H	H	Hexilo
199	H	Metilo	Metilo	H	Hexilo
200	H	Metilo	Butilo	H	Hexilo

Tabla 6

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
201	H	Metilo	Hexilo	H	Hexilo
202	H	Metilo	3-Metil-2-butenilo	H	Hexilo
203	H	Metilo	Geranilo	H	Hexilo
204	H	Metilo	H	H	Hexilo
205	H	Isopropilo	H	H	Hexilo
206	H	Butilo	H	H	Hexilo
207	H	Hexilo	H	H	Hexilo
208	H	2-Metil-pentilo	H	H	Hexilo
209	H	Octilo	H	H	Hexilo
210	H	2-Propenilo	H	H	Hexilo
211	H	Geraniloxi	H	H	Octilo
212	H	H	H	H	Octilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
213	H	H	Metilo	H	Octilo
214	H	H	Butilo	H	Octilo
215	H	H	Hexilo	H	Octilo
216	H	H	3-Metil-2-butenilo	H	Octilo
217	H	H	Geranilo	H	Octilo
218	Metilo	Acetilo	Metilo	H	Etilo
219	Metilo	Acetilo	Etilo	H	Etilo
220	Metilo	Acetilo	Butilo	H	Etilo
221	Metilo	Acetilo	Hexilo	H	Etilo
222	Metilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Etilo
223	Metilo	Acetilo	Geranilo	H	Etilo
224	Metilo	Acetilo	H	H	Etilo
225	Metilo	Formilo	Metilo	H	Etilo
226	Metilo	Formilo	Butilo	H	Etilo
227	Metilo	Formilo	Hexilo	H	Etilo
228	Metilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	Etilo
229	Metilo	Formilo	Geranilo	H	Etilo
230	Metilo	Formilo	H	H	Etilo
231	Metilo	Metilo	Metilo	H	Etilo
232	Metilo	Metilo	Butilo	H	Etilo
233	Metilo	Metilo	Hexilo	H	Etilo
234	Metilo	Metilo	3-Metil-2-butenilo	H	Etilo
235	Metilo	Metilo	Geranilo	H	Etilo
236	Metilo	Metilo	H	H	Etilo
237	Metilo	Isopropilo	H	H	Etilo
238	Metilo	Butilo	H	H	Etilo
239	Metilo	Hexilo	H	H	Etilo
240	Metilo	2-Metil-pentilo	H	H	Etilo

Tabla 7

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
241	Metilo	Octilo	H	H	Etilo
242	Metilo	2-Propenilo	H	H	Etilo
243	Metilo	Geranilo	H	H	Etilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
244	Metilo	H	Metilo	H	Etilo
245	Metilo	H	Butilo	H	Etilo
246	Metilo	H	Hexilo	H	Etilo
247	Metilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Etilo
248	Metilo	H	Geranilo	H	Etilo
249	Metilo	H	H	H	Etilo
250	Etilo	Acetilo	Metilo	H	Butilo
251	Etilo	Acetilo	Etilo	H	Butilo
252	Etilo	Acetilo	Butilo	H	Butilo
253	Etilo	Acetilo	Hexilo	H	Butilo
254	Etilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Butilo
255	Etilo	Acetilo	Geranilo	H	Butilo
256	Etilo	Acetilo	H	H	Butilo
257	Etilo	Formilo	Metilo	H	Butilo
258	Etilo	Formilo	Butilo	H	Butilo
259	Etilo	Formilo	Hexilo	H	Butilo
260	Etilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	Butilo
261	Etilo	Formilo	Geranilo	H	Butilo
262	Etilo	Formilo	H	H	Butilo
263	Etilo	Metilo	Metilo	H	Butilo
264	Etilo	Metilo	Butilo	H	Butilo
265	Etilo	Metilo	Hexilo	H	Butilo
266	Etilo	Metilo	3-Metil-2-butenilo	H	Butilo
267	Etilo	Metilo	Geranilo	H	Butilo
268	Etilo	Metilo	H	H	Butilo
269	Etilo	Isopropilo	H	H	Butilo
270	Etilo	Butilo	H	H	Butilo
271	Etilo	Hexilo	H	H	Butilo
272	Etilo	2-Metil-pentilo	H	H	Butilo
273	Etilo	Octilo	H	H	Butilo
274	Etilo	2-Propenilo	H	H	Butilo
275	Etilo	Geranilo	H	H	Butilo
276	Etilo	H	Metilo	H	Butilo
277	Etilo	H	Butilo	H	Butilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
278	Etilo	H	Hexilo	H	Butilo
279	Etilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Butilo
280	Etilo	H	Geranilo	H	Butilo

Tabla 8

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
281	Etilo	H	H	H	Butilo
282	Propilo	H	Metilo	H	Butilo
283	Propilo	H	Propilo	H	Butilo
284	Propilo	H	Butilo	H	Butilo
285	Propilo	H	Decilo	H	Butilo
286	Butilo	Acetilo	Metilo	H	Metilo
287	Butilo	Acetilo	Etilo	H	Metilo
288	Butilo	Acetilo	Butilo	H	Metilo
289	Butilo	Acetilo	Hexilo	H	Metilo
290	Butilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Metilo
291	Butilo	Acetilo	Geranilo	H	Metilo
292	Butilo	Acetilo	H	H	Metilo
293	Butilo	Formilo	Metilo	H	Metilo
294	Butilo	Formilo	Butilo	H	Metilo
295	Butilo	Formilo	Hexilo	H	Metilo
296	Butilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	Metilo
297	Butilo	Formilo	Geranilo	H	Metilo
298	Butilo	Formilo	H	H	Metilo
299	Butilo	Metilo	Metilo	H	Metilo
300	Butilo	Metilo	Butilo	H	Metilo
301	Butilo	Metilo	H	Metilo	Metilo
302	Butilo	Isopropilo	H	Metilo	Metilo
303	Butilo	Butilo	H	Metilo	Metilo
304	Butilo	Hexilo	H	Metilo	Metilo
305	Butilo	2-Metil-pentilo	H	Metilo	Metilo
306	Butilo	Octilo	H	Metilo	Metilo
307	Butilo	2-Propenilo	H	Metilo	Metilo
308	Butilo	Geranilo	H	Metilo	Metilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
309	Butilo.	H	Metilo	Metilo	Metilo
310	Butilo	H	Butilo	Metilo	Metilo
311	Butilo	H	Hexilo	Metilo	Metilo
312	Butilo	H	3-Metil-2-butenilo	Metilo	Metilo
313	Butilo	H	Geranilo	Metilo	Metilo
314	Butilo	H	H	Metilo	Metilo
315	Hexilo	Acetilo	Metilo	H	Etilo
316	Hexilo	Acetilo	Etilo	H	Etilo
317	Hexilo	Acetilo	Butilo	H	Etilo
318	Hexilo	Acetilo	Hexilo	H	Etilo
319	Hexilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Etilo
320	Hexilo	Acetilo	Geranilo	H	Etilo

Tabla 9

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
321	Hexilo	Acetilo	H	H	Etilo
322	Hexilo	Formilo	Metilo	H	Etilo
323	Hexilo	Formilo	Butilo	H	Etilo
324	Hexilo	Formilo	Hexilo	H	Etilo
325	Hexilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	Etilo
326	Hexilo	Formilo	Geranilo	H	Etilo
327	Hexilo	Formilo	H	H	Etilo
328	Hexilo	Metilo	Metilo	H	Etilo
329	Hexilo	Metilo	Butilo	H	Etilo
330	Hexilo	Metilo	H	H	Etilo
331	Hexilo	Isopropilo	H	H	Etilo
332	Hexilo	Butilo	H	H	Etilo
333	Hexilo	Hexilo	H	H	Etilo
334	Hexilo	2-Metil-pentilo	H	H	Etilo
335	Hexilo	Octilo	H	H	Etilo
336	Hexilo	2-Propenilo	H	H	Etilo
337	Hexilo	Geranilo	H	H	Etilo
338	Hexilo	H	Metilo	H	Etilo
339	Hexilo	H	Butilo	H	Etilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
340	Hexilo	H	Hexilo	H	Etilo
341	Hexilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Etilo
342	Hexilo	H	Geranilo	H	Etilo
343	Hexilo	H	H	H	Etilo
344	Octilo	Acetilo	Metilo	H	Etilo
345	Octilo	Acetilo	Etilo	H	Etilo
346	Octilo	Acetilo	Butilo	H	Etilo
347	Octilo	Acetilo	Hexilo	H	Etilo
348	Octilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Etilo
349	Octilo	Acetilo	Geranilo	H	Etilo
350	Octilo	Acetilo	H	H	Etilo
351	Octilo	Formilo	Metilo	H	Etilo
352	Octilo	Formilo	Butilo	H	Etilo
353	Octilo	Formilo	Hexilo	H	Etilo
354	Octilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	Etilo
355	Octilo	Formilo	Geranilo	H	Etilo
356	Octilo	Formilo	H	H	Etilo
357	Octilo	Metilo	Metilo	H	Etilo
358	Octilo	Metilo	Butilo	H	Etilo
359	Octilo	Metilo	H	H	Etilo
360	Octilo	Isopropilo	H	H	Etilo

Tabla 10

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
361	Octilo	Butilo	H	H	Etilo
362	Octilo	Hexilo	H	H	Etilo
363	Octilo	2-Metil-pentilo	H	H	Etilo
364	Octilo	Octilo	H	H	Etilo
365	Octilo	2-Propenilo	H	H	Etilo
366	Octilo	Geranilo	H	H	Etilo
367	Octilo	H	Metilo	H	Etilo
368	Octilo	H	Butilo	H	Etilo
369	Octilo	H	Hexilo	H	Etilo
370	Octilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Etilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
371	Octilo	H	Geranilo	H	Etilo
372	Octilo	H	H	H	Etilo
373	Metilo	Acetilo	Metilo	Acetilo	Etilo
374	Metilo	Acetilo	Etilo	Acetilo	Etilo
375	Metilo	Acetilo	Butilo	Acetilo	Etilo
376	Metilo	Acetilo	Hexilo	Acetilo	Etilo
377	Metilo	Acetilo	3-Metilo-2-butenilo	Acetilo	Etilo
378	Metilo	Acetilo	Geranilo	Acetilo	Etilo
379	Metilo	Acetilo	H	Acetilo	Etilo
380	Metilo	Formilo	Metilo	Acetilo	Etilo
381	Metilo	Formilo	Butilo	Acetilo	Etilo
382	Metilo	Formilo	Hexilo	Acetilo	Etilo
383	Metilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	Acetilo	Etilo
384	Metilo	Formilo	Geranilo	Acetilo	Etilo
385	Metilo	Formilo	H	Acetilo	Etilo
386	Metilo	Metilo	Metilo	H	Acetilo
387	Metilo	Metilo	Butilo	H	Acetilo
388	Metilo	Metilo	Hexilo	H	Acetilo
389	Metilo	Metilo	3-Metil-2-butenilo	H	Acetilo
390	Metilo	Metilo	Geranilo	H	Acetilo
391	Metilo	Metilo	H	H	Acetilo
392	Metilo	Isopropilo	H	H	Acetilo
393	Metilo	Butilo	H	H	Acetilo
394	Metilo	Hexilo	H	H	Acetilo
395	Metilo	2-Metil-pentilo	H	H	Acetilo
396	Metilo	Octilo	H	H	Acetilo
397	Metilo	2-Propenilo	H	H	Acetilo
398	Metilo	Geranilo	H	H	Acetilo
399	Metilo	H	Metilo	H	Acetilo
400	Metilo	H	Butilo	H	Acetilo

Tabla 11

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
401	Metilo	H	Hexilo	H	Acetilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
402	Metilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Acetilo
403	Metilo	H	Geranilo	H	Acetilo
404	Metilo	H	H	H	Acetilo
405	Etilo	Acetilo	Metilo	H	Acetilo
406	Etilo	Acetilo	Etilo	H	Acetilo
407	Etilo	Acetilo	Butilo	H	Acetilo
408	Etilo	Acetilo	Hexilo	H	Acetilo
409	Etilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Acetilo
410	Etilo	Acetilo	Geranilo	H	Acetilo
411	Etilo	Acetilo	H	H	Acetilo
412	Etilo	Formilo	Metilo	H	Acetilo
413	Etilo	Formilo	Butilo	H	Acetilo
414	Etilo	Formilo	Hexilo	H	Acetilo
415	Etilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	Acetilo
416	Etilo	Formilo	Geranilo	H	Acetilo
417	Etilo	Formilo	H	H	Acetilo
418	Etilo	Metilo	Metilo	H	Acetilo
419	Etilo	Metilo	Butilo	H	Acetilo
420	Etilo	Metilo	Hexilo	H	Acetilo
421	Etilo	Metilo	3-Metil-2-butenilo	H	Acetilo
422	Etilo	Metilo	Geranilo	H	Acetilo
423	Etilo	Metilo	H	H	Acetilo
424	Etilo	Isopropilo	H	H	Acetilo
425	Etilo	Butilo	H	H	Acetilo
426	Etilo	Hexilo	H	H	Acetilo
427	Etilo	2-Metil-pentilo	H	H	Acetilo
428	Etilo	Octilo	H	H	Acetilo
429	Etilo	2-Propenilo	H	H	Acetilo
430	Etilo	Geranilo	H	H	Acetilo
431	Etilo	H	Metilo	H	Acetilo
432	Etilo	H	Butilo	H	Acetilo
433	Etilo	H	Hexilo	H	Acetilo
434	Etilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Acetilo
435	Etilo	H	Geranilo	H	Acetilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
436	Etilo	H	H	H	Acetilo
437	Propilo	H	Metilo	H	Acetilo
438	Propilo	H	Propilo	H	Acetilo
439	Propilo	H	Butilo	H	Acetilo
440	Propilo	H	Decilo	H	Acetilo

Tabla 12

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
441	Butilo	Acetilo	Metilo	H	Formilo
442	Butilo	Acetilo	Etilo	H	Formilo
443	Butilo	Acetilo	Butilo	H	Formilo
444	Butilo	Acetilo	Hexilo	H	Formilo
445	Butilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Formilo
446	Butilo	Acetilo	Geranilo	H	Formilo
447	Butilo	Acetilo	H	H	Formilo
448	Butilo	Formilo	Metilo	H	Formilo
449	Butilo	Formilo	Butilo	H	Formilo
450	Butilo	Formilo	Hexilo	H	Formilo
451	Butilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	Formilo
452	Butilo	Formilo	Geranilo	H	Formilo
453	Butilo	Formilo	H	H	Formilo
454	Butilo	Metilo	Metilo	H	Formilo
455	Butilo	Metilo	Butilo	H	Formilo
456	Butilo	Metilo	H	H	Formilo
457	Butilo	Isopropilo	H	H	Formilo
458	Butilo	Butilo	H	H	Formilo
459	Butilo	Hexilo	H	H	Formilo
460	Butilo	2-Metil-pentilo	H	H	Formilo
461	Butilo	Octilo	H	H	Formilo
462	Butilo	2-Propenilo	H	H	Formilo
463	Butilo	Geranilo	H	H	Formilo
464	Butilo	H	Metilo	H	Formilo
465	Butilo	H	Butilo	H	Formilo
466	Butilo	H	Hexilo	H	Formilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
467	Butilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Formilo
468	Butilo	H	Geranilo	H	Formilo
469	Butilo	H	H	H	Formilo
470	Hexilo	Acetilo	Metilo	H	Propionilo
471	Hexilo	Acetilo	Etilo	H	Propionilo
472	Hexilo	Acetilo	Butilo	H	Propionilo
473	Hexilo	Acetilo	Hexilo	H	Propionilo
474	Hexilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Propionilo
475	Hexilo	Acetilo	Geranilo	H	Propionilo
476	Hexilo	Acetilo	H	H	Propionilo
477	Hexilo	Formilo	Metilo	H	Propionilo
478	Hexilo	Formilo	Butilo	H	Propionilo
479	Hexilo	Formilo	Hexilo	H	Propionilo
480	Hexilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	Propionilo

Tabla 13

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
481	Hexilo	Formilo	Geranilo	H	Propionilo
482	Hexilo	Formilo	H	H	Propionilo
483	Hexilo	Metilo	Metilo	H	Propionilo
484	Hexilo	Metilo	Butilo	H	Propionilo
485	Hexilo	Metilo	H	H	Propionilo
486	Hexilo	Isopropilo	H	H	Propionilo
487	Hexilo	Butilo	H	H	Propionilo
488	Hexilo	Hexilo	H	H	Propionilo
489	Hexilo	2-Metil-pentilo	H	H	Propionilo
490	Hexilo	Octilo	H	H	Propionilo
491	Hexilo	2-Propenilo	H	H	Propionilo
492	Hexilo	Geranilo	H	H	Propionilo
493	Hexilo	H	Metilo	H	Propionilo
494	Hexilo	H	Butilo	H	Propionilo
495	Hexilo	H	Hexilo	H	Propionilo
496	Hexilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Propionilo
497	Hexilo	H	Geranilo	H	Propionilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
498	Hexilo	H	H	H	Propionilo
499	Octilo	Acetilo	Metilo	H	Propionilo
500	Octilo	Acetilo	Etilo	H	Benzoilo
501	Octilo	Acetilo	Butilo	H	Benzoilo
502	Octilo	Acetilo	Hexilo	H	Benzoilo
503	Octilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Benzoilo
504	Octilo	Acetilo	Geranilo	H	Benzoilo
505	Octilo	Acetilo	H	H	Benzoilo
506	Octilo	Formilo	Metilo	H	Benzoilo
507	Octilo	Formilo	Butilo	H	Benzoilo
508	Octilo	Formilo	Hexilo	H	Benzoilo
509	Octilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	Benzoilo
510	Octilo	Formilo	Geranilo	H	Benzoilo
511	Octilo	Formilo	H	H	Benzoilo
512	Octilo	Metilo	Metilo	H	Benzoilo
513	Octilo	Metilo	Butilo	H	Benzoilo
514	Metilo	Metilo	H	H	Benzoilo
515	Metilo	Isopropilo	H	H	Benzoilo
516	Metilo	Butilo	H	H	Benzoilo
517	Metilo	Hexilo	H	H	Benzoilo
518	Metilo	2-Metil-pentilo	H	H	Benzoilo
519	Metilo	Octilo	H	H	Benzoilo
520	Metilo	2-Propenilo	H	H	Benzoilo

Tabla 14

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
521	Metilo	Geranilo	H	H	Benzoilo
522	Butilo	H	Metilo	H	Benzoilo
523	Butilo	H	Butilo	H	Benzoilo
524	Butilo	H	Hexilo	H	Benzoilo
525	Butilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Benzoilo
526	Butilo	H	Geranilo	H	Benzoilo
527	Butilo	H	H	H	Benzoilo
528	Metilo	Acetilo	Metilo	H	Cinamoilo

ES 2 382 937 T3

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
529	Metilo	Acetilo	Etilo	H	Cinamoilo
530	Metilo	Acetilo	Butilo	H	Cinamoilo
531	Metilo	Acetilo	Hexilo	H	Cinamoilo
532	Metilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	Cinamoilo
533	Metilo	Acetilo	Geranilo	H	Cinamoilo
534	Metilo	Acetilo	H	H	Cinamoilo
535	Metilo	H	Metilo	H	Cinamoilo
536	Metilo	H	Butilo	H	Cinamoilo
537	Metilo	H	Hexilo	H	Cinamoilo
538	Metilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Cinamoilo
539	Metilo	H	Geranilo	H	Cinamoilo
540	Metilo	H	H	H	Cinamoilo
541	Metilo	Metilo	Metilo	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
542	Metilo	Metilo	Butilo	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
543	Metilo	Metilo	Hexilo	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
544	Metilo	Metilo	3-Metil-2-butenilo	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
545	Metilo	Metilo	Geranilo	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
546	Metilo	Metilo	H	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
547	Metilo	Isopropilo	H	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
548	Metilo	Butilo	H	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
549	Metilo	Hexilo	H	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
550	Metilo	2-Metil-pentilo	H	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo

Tabla 15

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
551	Metilo	Octilo	H	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
552	Metilo	2-Propenilo	H	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
553	Metilo	Geranilo	H	H	3,5-Dimetoxi-4-

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
					hidroxicinamoilo
554	Metilo	H	Metilo	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
555	Metilo	H	Butilo	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
556	Metilo	H	Hexilo	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
557	Metilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
558	Metilo	H	Geranilo	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
559	Metilo	H	H	H	3,5-Dimetoxi-4-hidroxicinamoilo
560	Etilo	Acetilo	Metilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
561	Etilo	Acetilo	Etilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
562	Etilo	Acetilo	Butilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
563	Etilo	Acetilo	Hexilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
564	Etilo	Acetilo	3-Metil-2-butenilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
565	Etilo	Acetilo	Geranilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
566	Etilo	Acetilo	H	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
567	Etilo	Formilo	Metilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
568	Etilo	Formilo	Butilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
569	Etilo	Formilo	Hexilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
570	Etilo	Formilo	3-Metil-2-butenilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo

Tabla 16

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
571	Etilo	Formilo	Geranilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
572	Etilo	Formilo	H	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
573	Metilo	Metilo	Metilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
574	Metilo	Metilo	Butilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
575	Metilo	Metilo	Hexilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
576	Metilo	Metilo	3-Metil-2-butenilo	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
577	Metilo	Metilo	Geranilo	H	4-Hidroxi-3-

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
					metoxicinamoilo
578	Metilo	Metilo	H	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
579	Metilo	Isopropilo	H	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
580	Metilo	Butilo	H	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
581	Metilo	Hexilo	H	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
582	Metilo	2-Metil-pentilo	H	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
583	Metilo	Octilo	H	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
584	Metilo	2-Propenilo	H	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
585	Metilo	Geranilo	H	H	4-Hidroxi-3-metoxicinamoilo
586	Metilo	H	Metilo	H	Bencilo
587	Metilo	H	Butilo	H	Bencilo
588	Metilo	H	Hexilo	H	Bencilo
589	Metilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Bencilo
590	Metilo	H	Geranilo	H	Bencilo
591	Metilo	H	H	H	Bencilo
592	Propilo	H	Metilo	H	Bencilo
593	Propilo	H	Propilo	H	Bencilo
594	Propilo	H	Butilo	H	Bencilo
595	Propilo	H	Decilo	H	Bencilo

Tabla 17

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
596	Metilo	Metilo	H	H	2-Propenilo
597	Metilo	Isopropilo	H	H	2-Propenilo
598	Metilo	Butilo	H	H	2-Propenilo
599	Metilo	Hexilo	H	H	2-Propenilo
600	Metilo	2-Metil-pentilo	H	H	2-Propenilo
601	Metilo	Octilo	H	H	2-Propenilo
602	Metilo	2-Propenilo	H	H	2-Propenilo
603	Metilo	Geranilo	H	H	2-Propenilo

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
604	Metilo	H	Metilo	H	2-Propenilo
605	Metilo	H	Butilo	H	2-Propenilo
606	Metilo	H	Hexilo	H	2-Propenilo
607	Metilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	2-Propenilo
608	Metilo	H	Geranilo	H	2-Propenilo
609	Metilo	H	H	H	2-Propenilo
610	Metilo	H	Metilo	H	2-Propenilo
611	Metilo	H	Propilo	H	2-Propenilo
612	Metilo	H	Butilo	H	2-Propenilo
613	Metilo	H	Decilo	H	2-Propenilo
614	Metilo	Metilo	H	H	Geranilo
615	Metilo	Isopropilo	H	H	Geranilo
616	Metilo	Butilo	H	H	Geranilo
617	Metilo	Hexilo	H	H	Geranilo
618	Metilo	2-Metil-pentilo	H	H	Geranilo
619	Metilo	Octilo	H	H	Geranilo
620	Metilo	2-Propenilo	H	H	Geranilo
621	Metilo	Geranilo	H	H	Geranilo
622	Metilo	H	Metilo	H	Geranilo
623	Metilo	H	Butilo	H	Geranilo
624	Metilo	H	Hexilo	H	Geranilo
625	Metilo	H	3-Metil-2-butenilo	H	Geranilo
626	Metilo	H	Geranilo	H	Geranilo
627	Metilo	H	H	H	Geranilo
628	Metilo	H	Metilo	H	Geranilo
629	Metilo	H	Propilo	H	Geranilo
630	Metilo	H	Butilo	H	Geranilo

En la presente invención, también se incluyen las sales fisiológicamente aceptables de estos compuestos. Como se usa aquí, sales fisiológicamente aceptables se refiere a sales de adición de álcalis que no tienen toxicidad con respecto a compuestos que tienen un grupo hidroxilo, especialmente compuestos que tienen un grupo hidroxilo en las posiciones 3 y/o 4 entre los compuestos descritos anteriormente, y sus ejemplos incluyen sales no tóxicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de calcio, sal de amonio y sal de amina no tóxica. Estas sales se pueden preparar mediante un método conocido convencionalmente.

Con respecto al compuesto que no tiene grupo hidroxilo, se pueden ejemplificar sales de adición no tóxicas preparadas haciendo reaccionar un grupo amino de un anillo aromático con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o diversos ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido maleico y ácido fumárico, o ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico. Estas sales se pueden preparar mediante un método conocido convencionalmente.

Como se describe en los ejemplos descritos aquí en lo sucesivo, el derivado de 7-aminoquinolinona y su sal fisiológicamente aceptable en la presente invención tienen una baja toxicidad y son extremadamente útiles como agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica para tratar o prevenir diversas enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

5 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, como se usa aquí, se refiere a neumopatías, incluyendo bronquitis crónica y enfisema pulmonar. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se caracteriza generalmente por una limitación progresiva e irreversible del caudal de aire. En muchos casos, está acompañada de hipersensibilidad de las vías respiratorias, y alguna enfermedad pulmonar obstructiva crónica es de síntoma reversible. La bronquitis crónica se caracteriza por tos húmeda crónica durante 3 o más meses consecutivos en cada uno de 2 años consecutivos. El enfisema pulmonar es un hinchamiento anormal permanente de los alvéolos distales a los bronquiolos terminales, que va acompañado de cambios destructivos de las paredes del alvéolo pulmonar y que no tiene fibrosis obvia. El cambio destructivo se define como hinchamiento irregular de los espacios aéreos respiratorios, en el que los aspectos regulares de los ácinos pulmonares y sus componentes pueden ser destruidos y desaparecer.

10 Como se describe anteriormente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se caracteriza por una limitación irreversible del caudal de aire, y tiene una característica patológica diferente del asma, que es una limitación reversible del caudal de aire. Además, en la guía internacional de la terapia del asma, "Guideline for the Diagnosis and Management of Asthma (NHLBI, 2002)", se recomienda como primera elección la inhalación de esteroides para el tratamiento farmacéutico frente a asma bronquial, y está confirmada su excelente eficacia. Sin embargo, en la guía global similar, Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD; NHLBI/WHO, 1998), el efecto de los esteroides sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es pequeño, y por lo tanto no está muy recomendado su uso. De este modo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma bronquial tienen diferentes respuestas a fármacos.

15 La terapia principal para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es el uso de un broncodilatador, tal como agentes anticolinérgicos y agonistas del receptor β , en la que se lleva a cabo una terapia sintomática para relajar temporalmente el estado obstructivo de las vías respiratorias. Recientemente, se ha llevado a cabo una investigación y desarrollo de un agente anticolinérgico y agonista del receptor β de larga duración, pero ninguno de ellos pertenece a una terapia sintomática. El factor de riesgo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son las micropartículas nocivas debido al tabaquismo y a la contaminación del aire. Se cree que el estado de inflamación crónica duradera en el aparato respiratorio periférico y alvéolos pulmonares debido a una exposición de ellos a largo plazo es la causa del desarrollo de la enfermedad. Esto es, la GOLD mencionada anteriormente describe claramente que se observa inflamación neutrófila en un pulmón y que un factor importante como su factor etiológico y progresivo es la inflamación debido al desequilibrio entre una proteasa y un inhibidor de proteasa, y el estrés oxidativo. Sin embargo, nunca se ha comercializado ninguno de los agentes capaces de tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica suprimiendo tal inflamación.

20 Se ha prestado atención a la inflamación de las vías respiratorias debido a estrés oxidativo, que se considera que es un factor importante para el comienzo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, realizado en un modelo de animal que corresponde a enfermedad pulmonar obstructiva crónica y estudiado de forma concienzuda con respecto a un fármaco capaz de tratar la inflamación de las vías respiratorias en el modelo. Consiguientemente, se ha encontrado un compuesto que ejerce un efecto terapéutico potente en un modelo en el que las vías respiratorias se exponen a peroxinitrito, un potente oxidante conocido en el cuerpo descrito en GOLD, para inducir hipersensibilidad de las vías respiratorias.

25 Se sugiere que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica está implicada también en sustancias de la contaminación del aire, y se sabe que cuando se exponen animales tales como ratas y cobayas a ozono, una de las sustancias de contaminación del aire, se induce inflamación de las vías respiratorias, incluyendo hipersensibilidad de las vías respiratorias, similar a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por lo tanto, se ha investigado la eficacia de los compuestos de la presente invención frente a un modelo de ensayo en el que se induce hipersensibilidad de las vías respiratorias mediante exposición de cobayas a ozono, obteniendo así un hallazgo de que los compuestos de la presente invención tienen un eficacia igual o mayor que la de los agentes convencionales, y por lo tanto son extremadamente útiles como un agente para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

30 El agente terapéutico para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica de la presente invención se puede administrar oralmente (tomado internamente o inhalado) o parenteralmente (por ejemplo administración intravenosa, administración subcutánea, administración transcutánea o administración intrarrectal), y se puede preparar en una forma de formulación adecuada para el método de administración respectivo en el momento de administración.

35 La administración se puede preparar en diversas formas de formulación, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, granos, polvos, trociscos, formulaciones sublinguales, supositorios, ungüentos, inyecciones, emulsiones, suspensiones y jarabes, según la aplicación específica.

40 Cuando se preparan estas formulaciones, dichas formulaciones se pueden formular según métodos conocidos usando aditivos no tóxicos usados normalmente en este tipo de formulación, cuyos ejemplos incluyen vehículos,

aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, conservantes, antioxidantes, agentes isotónicos, tampones, agentes de revestimiento, correctores, auxiliares de la disolución, bases, dispersantes, estabilizantes y colorantes. Más abajo se dan ejemplos específicos de estos aditivos no tóxicos.

5 Los ejemplos de vehículos incluyen almidón y sus derivados (tales como dextrina y carboximetilalmidón), celulosa y sus derivados (tales como metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa), sacáridos (tales como lactosa, azúcar refinada y glucosa), ácido silícico y silicatos (tales como silicato de aluminio de origen natural y silicato de magnesio), carbonatos (tales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio, e hidrogenocarbonato de sodio), hidróxido de aluminio y magnesio, hidrotalcita sintética, derivados polioxietilénicos, monoestearato de glicerina y monooleato de sorbitán.

10 Los ejemplos de aglutinantes incluyen almidón y sus derivados (tales como almidón pregelatinizado y dextrina), celulosa y sus derivados (tales como etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa), goma arábiga, goma de tragacanto, gelatina, sacáridos (tales como glucosa y azúcar refinada), etanol y polialcohol vinílico.

15 Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón y sus derivados (tales como carboximetilalmidón e hidroxipropilalmidón), celulosa y sus derivados (tales como carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina e hidroxipropilmetilcelulosa), carbonatos (tales como carbonato de calcio e hidrogenocarbonato de calcio), goma de tragacanto, gelatina y agar.

Los ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, ácido silícico y sus sales (tales como anhídrido silícico ligero y silicato de aluminio de origen natural), óxido de titanio, hidrogenofosfato de calcio, gel de hidróxido de aluminio seco y macrogall.

20 Los ejemplos de conservantes incluyen ésteres de paraoxibenzoato, sulfitos (tales como sulfito de sodio y piro-sulfito de sodio), fosfatos (tales como fosfato de sodio, polifosfato de calcio, polifosfato de sodio y metafosfato de sodio), alcoholes (tales como clorobutanol y alcohol bencílico), cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, cresol, clorocresol, ácido deshidroacético, deshidroacetato de sodio, sorbato de glicerina y sacáridos.

25 Los ejemplos de antioxidantes incluyen sulfitos (tales como sulfito de sodio e hidrogenosulfito de sodio), rongalita, ácido erisórbico, ácido ascórbico, cisteína tioglicerol, butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno, galato de propilo, palmitato ascórbico y dl- α -tocoferol.

Los ejemplos de agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio, nitrato de sodio, nitrato de potasio, dextrina, glicerina y glucosa. Además, los ejemplos de tampones incluyen carbonato de sodio, ácido clorhídrico, ácido bórico y fosfatos (tales como hidrogenofosfato de sodio).

30 Los ejemplos de agentes de revestimiento incluyen derivados de celulosa (tales como hidroxipropilcelulosa, acetofalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), goma laca, polivinilpirrolidona, polivinilpirridinas (tales como poli-2-vinilpirridina y poli-2-vinil-5-etilpirridina), acetildietilaminoacetato de polivinilo, polifalato de alcohol vinílico y copolímero de metacrilato-ácido metacrílico.

35 Los ejemplos de correctores incluyen sacáridos (tales como glucosa, azúcar refinada y lactosa), sacarina sódica y alcoholes de azúcares. Los ejemplos de auxiliares de la disolución incluyen etilendiamina, amida nicotínica, sacarina sódica, ácido cítrico, citratos, benzoato de sodio, jabones, polivinilpirrolidona, polisorbatos, ésteres de ácidos grasos con sorbitán, glicerina, polipropilenglicol y alcohol bencílico.

40 Los ejemplos de bases incluyen grasas (tales como manteca), aceites vegetales (tales como aceite de oliva y aceite de sésamo), aceites de animales, ácido linolénico, vaselina, parafina, cera, resina, bentonita, glicerina, aceite glicólico, y alcoholes superiores (tales como alcohol estearílico y cetanol).

Los ejemplos de dispersantes incluyen goma arábiga, goma de tragacanto, derivados de celulosa (tales como metilcelulosa), poliésteres de estearato, sesquioleatos de sorbitán, monoestearato de aluminio, alginato de sodio, polisorbatos y ésteres de ácidos grasos con sorbitán. Además, los ejemplos de estabilizantes incluyen sulfitos (tales como bisulfito sódico), nitrógeno y dióxido de carbono.

45 Además, aunque el contenido del derivado de 7-aminoquinolinona y su sal fisiológicamente aceptable en esta formulación varía según la forma de la formulación. En general, preferiblemente está contenido a la concentración de 0,01 a 100% en peso.

50 Aunque la dosis del agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica de la presente invención puede variar a lo largo de un amplio intervalo según la especie diana de animal de sangre caliente, incluyendo seres humanos, la gravedad de los síntomas y el diagnóstico de un médico. En general, en el caso de la administración oral, la dosis como la cantidad de ingrediente activo es de 0,01 a 50 mg, y preferiblemente de 0,05 a 10 mg, por día por 1 kg de peso corporal.

En el caso de administración parenteral, la dosis como la cantidad de ingrediente activo es de 0,01 a 10 mg, y preferiblemente de 0,01 a 5 mg, por día por 1 kg de peso corporal. Además, la dosis anterior se puede administrar

en una única administración, o se puede dividir en varias administraciones, y se puede variar adecuadamente según la gravedad de los síntomas del paciente y el diagnóstico de un médico.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención.

5 (Ejemplo 1) Ensayo de toxicidad aguda en ratones

Este ensayo se llevó a cabo para investigar la seguridad de los derivados de quinolinona de la presente invención. Ahora se describirá el procedimiento de ensayo.

(Procedimiento de ensayo)

10 Cada uno de los derivados de 7-aminoquinolinona (compuestos 32, 53, 55, 56, 58, 87, 147, 173, 181, 204, 236, 276, 303, 309, 330, 359, 396, 401, 459, 514, 519, 546 a 556, y 581) se administró oralmente a la fuerza a las dosis de 1000 y 2000 mg/kg a ratones macho IRC (el peso corporal es 20 a 25 g, 5 ratones por grupo), usando tubos de alimentación para ratones.

15 Después de la administración, los animales se mantuvieron en jaulas durante 7 días. Después, se observaron los síntomas generales y se contó el número de animales muertos. La dosis letal al 50% (LD₅₀: mg/kg) se extrapoló a partir de la mortalidad en el séptimo día después de la administración. Como resultado, la LD₅₀ de todos los derivados de aminoquinolinona fue 1000 mg/kg o más, y por lo tanto se demostró claramente que los derivados de aminoquinolinona de la presente invención tienen una seguridad extremadamente elevada.

(Ejemplo 2)

20 Este ensayo se llevó a cabo para investigar el efecto farmacológico del derivado de 7-aminoquinolinona de la presente invención en un modelo de hipersensibilidad de las vías respiratorias inducida por exposición a peroxinitrito en cobayas. Ahora se describirá el procedimiento de ensayo.

(Preparación del modelo de hipersensibilidad de las vías respiratorias)

25 Se dejaron cobayas en ayunas durante 18 horas o más. A los animales se les administró la sustancia de ensayo (30 mg/kg) oralmente una hora antes de la exposición a peroxinitrito, y el cuello se disecó bajo anestesia de éter, y después se expuso la traquea. Se administró intratraquealmente 0,1 ml de 1 mmol/l de peroxinitrito en el lado pulmonar empujando con aire, y, después de la administración, la incisión se suturó y se desinfectó.

(Medida de hipersensibilidad de las vías respiratorias a histamina)

30 La medida de la hipersensibilidad de las vías respiratorias se llevó a cabo en el 5º día, tomando el día de la preparación del modelo como día 0. Los cobayas se dejaron en ayunas durante 18 horas o más. La medida de la resistencia pulmonar (RPulmonar) se llevó a cabo según el método de R. E. Giles et al. (R.E. Giles, M. P. Finkel y J. Mazurowski: Use of an Analog On-Line Computer for the Evaluation of Pulmonary Resistance and Dynamic Compliance in the Anesthetized Dog. Arch. Int. Pharmacodyn. 194, 213-222 (1971)). Esto es, los animales se anestesiaron con Nembutal (nombre comercial: 40 mg/kg, i.v., pentobarbital sódico) y se sometieron a canulación en el esófago, traquea y venas tubulares (para la administración de histamina). Las cánulas del esófago y de la traquea se conectaron a un respirador artificial (volumen de ventilación: 6 ml/kg, frecuencia de ventilación: 60 veces/min, SN-480-7), y la RPulmonar se midió después de la administración intravenosa (dosis de 0,1 ml/kg) de disolución salina fisiológica e histamina (32 µg/kg) usando un sensor de caudal vía a un sistema de pletismógrafo total, conectado a Validyne DF45F (para el caudal) y DP45P (para la presión). La RPulmonar antes de la administración se determinó promediando los valores de 3 cualquiera de 20 respiraciones; la RPulmonar después de la administración de la disolución salina fisiológica se determinó promediando los valores de 3 cualquiera de 5 respiraciones; y la RPulmonar después de la administración de histamina se determinó promediando los valores de las siguientes 3 respiraciones: 1) que muestra la resistencia pulmonar máxima, 2) tomada justo antes y 3) tomada justo después de aquella con la resistencia pulmonar máxima, de menos de 20 respiraciones. (Los valores extremos en la RPulmonar que se produjeron cuando el animal se movió durante la medida se excluyeron de los cálculos).

45 El porcentaje de incremento en la resistencia pulmonar se calculó mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Incremento en la resistencia pulmonar (\%)} = \frac{([\text{RPulmonar después de la administración de histamina}] - [\text{RPulmonar antes de la administración}])}{[\text{RPulmonar antes de la administración}]} \times 100.$$

Tabla 18

Incremento en la resistencia pulmonar (%)

Compuesto	Incremento (%)	Compuesto	Incremento (%)
-----------	----------------	-----------	----------------

Compuesto	Incremento (%)	Compuesto	Incremento (%)
32	435	359	431
53	440	396	421
55	425	401	420
56	434	459	427
58	423	514	434
87	432	519	440
147	429	546	422
173	430	549	423
181	425	551	416
204	439	553	417
236	428	556	426
276	430	581	430
303	427	Grupo de control	759
309	435	Grupo sin estimulación	382
330	417		

De los resultados anteriores, se demostró que los derivados de 7-aminoquinolinona de la presente invención inhibieron la resistencia hasta casi el mismo grado que el grupo sin estimulación, en comparación con un grupo de control al que no se administró la sustancia de ensayo. Por lo tanto, está claro que los derivados de 7-aminoquinolinona de la presente invención inhiben el incremento en la resistencia pulmonar inducida por exposición a peroxinitrito.

(Ejemplo 3)

Este ensayo se llevó a cabo estimando el efecto antioxidante de la sustancia de ensayo usando un método cuantitativo de peroxinitrito como sistema de ensayo con dihidrorrodamina 123 para confirmar la capacidad de los derivados de 7-aminoquinolinona de la presente invención para depurar el peroxinitrito. Este es un método descrito en NITRIC OXIDE: Biology and Chemistry vol. 1, 145-157, 1997.

Ahora se describirá el procedimiento de ensayo.

(Preparación de las sustancias de ensayo y reactivos)

1. Preparación de las sustancias de ensayo

La sustancia de ensayo se pesó en una cantidad de aproximadamente 10 mg, se disolvió en una disolución al 10% de Tween 80, y se ajustó a 5×10^{-3} moles/l. Después, la disolución se diluyó con 0,1 moles/l de tampón de fosfato (pH = 7,4) hasta 5×10^{-4} moles/l. El diluyente se diluyó adicionalmente por etapas con un tampón de fosfato que contiene 1% de Tween 80, para obtener la disolución de la sustancia. La preparación se llevó a cabo antes del uso. La concentración final de la sustancia de ensayo se ajustó a 3×10^{-6} , 1×10^{-6} , 3×10^{-7} , 1×10^{-7} , y 3×10^{-8} moles/l, respectivamente.

2. Preparación de disolución de peroxinitrito

1) Medida de la concentración de peroxinitrito

A 20 μ l de disolución de peroxinitrito (fabricado por DOJINDO LABORATORIES), se añadieron 1980 μ l de hidróxido sódico 0,1 moles/l, y la mezcla se diluyó 100 veces. La absorbancia de la longitud de onda de absorción máxima cerca de 300 nm se midió usando un espectrofotómetro de UV-visible, y la concentración se calculó según la siguiente ecuación.

$$\text{Concentración (mmol/l)} = (\text{absorbancia}/1670) \times 100 \times 1000$$

Basándose en la concentración calculada en la sección anterior, se llevó a cabo la dilución con disolución de hidróxido sódico 0,1 moles/l, y se ajustó hasta 10 mmoles/l. Se recogieron 990 µl de una disolución de hidróxido sódico 0,1 moles/l en un tubo Eppen de 1,5 ml. Al tubo Eppen se añadieron 10 µl de una disolución ajustada a 10 mmoles/l, para preparar una disolución 100 µmoles/l.

5 3. Preparación de disolución de dihidrorrodamina 123

1) Disolución madre de dihidrorrodamina 123 25 mmoles/l.

Se disolvió dihidrorrodamina 123 en 1,155 ml de dimetilsulfóxido, y se ajustó a la concentración de 25 mmoles/l. Esta disolución se dispensó en alícuotas de 20 µl, y después las alícuotas se almacenaron en un congelador biomédico (alrededor de -20°C) y se usaron como una disolución madre.

10 2) Preparación de disolución de dihidrorrodamina 123 500 nmoles/l

A 490 µl de 0,02% de Tween 80 que contiene 0,1 moles/l de tampón de fosfato, se añadieron 10 µl de una disolución madre descongelada de dihidrorrodamina 123 25 mmoles/l, para obtener 500 µmoles/l. La disolución preparada se diluyó 1000 veces con 0,1 moles/l de tampón de fosfato (pH = 7,4) para preparar 500 nmoles/l de una disolución de dihidrorrodamina 123.

15 (Medida de la actividad depuradora del peroxinitrito)

1. Operación de la reacción

(1) A un vial marrón de 3,5 ml que contiene una barra agitadora, se añadieron 1470 µl de una disolución de dihidrorrodamina 123 500 nmoles/l, y después 15 µl de la disolución de la sustancia de ensayo. Para los grupos del blanco y de control, se añadieron 15 µl de 0,1 moles/l de tampón de fosfato que contiene 1% de Tween 80, como se disolvente para la disolución de la sustancia de ensayo. Tras la adición, la mezcla se agitó con un agitador durante 30 minutos.

Se añadieron 15 µl de una disolución 100 µmoles/l de peroxinitrito mientras se agitaba. Para el grupo del blanco, se añadieron 15 µl de una disolución de hidróxido sódico 0,1 moles/l. Tras agitar durante 15 minutos, se midió la intensidad de la fluorescencia.

25 2. Medida de la intensidad de la fluorescencia

La intensidad de la fluorescencia de la disolución de la reacción se midió usando un espectrofotofluorómetro en las siguientes condiciones de medida: longitud de onda de excitación, 500 nm; longitud de onda de emisión, 536 nm; tiempos de medida, uno; respuesta, 1 segundo; voltaje del tubo fotomultiplicador, bajo; anchura de banda en el lado de excitación, 10 nm; anchura de banda en el lado de emisión, 10 nm.

30 3. Cálculo de la tasa de oxidación de dihidrorrodamina 123

La tasa de oxidación de dihidrorrodamina 123 cuando se añade la sustancia de ensayo se calculó, tomando la tasa de oxidación de dihidrorrodamina 123 para el control como 100, según la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de oxidación (\%)} \text{ de dihidrorrodamina 123} = \frac{(\text{valor medido para cada grupo} - \text{valor medido para el blanco})}{(\text{valor medido para el control} - \text{valor medido para el blanco})} \times 100$$

35 Cálculo de la concentración de inhibición (IC₅₀) de la oxidación.

La concentración de la oxidación al 50%, esto es, la concentración de inhibición de la oxidación al 50% (IC₅₀), se calculó trazando una línea recta desde dos puntos que rodean a la tasa de oxidación del 50%.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla

Tabla 19

Concentración inhibidora del 50% en la oxidación (IC₅₀)

Compuesto	Concentración (µmol/l)	Compuesto	Concentración (µmol/l)
32	0,96	330	0,79
53	0,88	359	0,85
55	0,96	396	0,94

Compuesto	Concentración ($\mu\text{mol/l}$)	Compuesto	Concentración ($\mu\text{mol/l}$)
56	1,05	401	1,01
58	0,81	459	0,94
87	0,84	514	0,91
147	0,79	519	0,83
173	0,89	546	0,79
181	0,94	549	0,80
204	0,89	551	0,71
236	0,88	553	0,98
276	0,82	556	0,89
303	0,84	581	0,76
309	0,80		

De los resultados anteriores, se confirmó que todos los derivados de 7-aminoquinolinona de la presente invención mostraron una concentración inhibitoria al 50% que aproximadamente 1 $\mu\text{mol/l}$ o menos, e inhibieron la reacción oxidativa por peroxinitrito.

5 (Ejemplo 4)

Este ensayo se llevó a cabo para evaluar el efecto farmacológico de los derivados de 7-aminoquinolinona de la presente invención en un modelo de hipersensibilidad de las vías respiratorias inducida por inhalación de ozono en cobayas. Ahora se describirá el procedimiento de ensayo.

(Preparación del modelo de hipersensibilidad de las vías respiratorias).

10 Los cobayas se sometieron a ayuno durante 18 horas o más. A los animales se les administró la sustancia de ensayo (30 mg/kg) y teofilina (100 mg/kg) una hora después de la inhalación del ozono. Para el grupo sin estimulación y el grupo de control con vehículo, el vehículo (5 ml/kg) se administró de forma similar.

15 Los animales se colocaron en una cámara acrílica (29 x 19 x 25 cm), se sometieron a inducción de ozono generado por un ozonizador (EUV3-XU; EBARA JITSUGYO CO, LTD.) y se expusieron durante 2 horas. La concentración de ozono en la cámara fue aproximadamente 3 ppm. Se confirmó cada 30 minutos que esta concentración se mantenía durante la exposición mediante un monitor de ozono (EG-5000, EBARA JITSUGYO CO, LTD.) (Valor medido: 2,53 a 3,40 ppm). Para el grupo sin estimulación, los animales se expusieron a un gas mixto (oxígeno: 95%, ácido carbónico gaseoso: 5%) de forma similar. La concentración de ozono en ese momento también se confirmó de forma similar (concentración aceptable: 0,01 ppm o menos, valor medido: 0,00 a 0,01 ppm).

20 (Medida de la hipersensibilidad de las vías respiratorias para metacolina)

25 La medida de la hipersensibilidad de las vías respiratorias se realizó 5 horas después del final de la exposición a ozono. La medida de la resistencia pulmonar (RPulmonar) se llevó a cabo según el método de R.E. Giles et al., de la misma manera como en el Ejemplo 2. Esto es, los animales se anestesiaron con Nembutal (nombre comercial: 50 mg/kg, i.p., pentobarbital sódico) y se sometieron a canulación en el esófago y traquea. Las cánulas del esófago y de la traquea se conectaron a un respirador (volumen de ventilación: 6 ml/kg, frecuencia de ventilación: 60 veces/min, SN-480-7) y se midió la RPulmonar tras la inhalación de metacolina (100 $\mu\text{g/ml}$, durante 1,5 minutos) mediante el analizador de la función respiratoria (PULMOS-II; M.I.P.S) a través de un sensor de flujo (conectado a Validyle DF45F (para el caudal) y DP45P (para la presión)). La inhalación de metacolina se realizó con un nebulizador ultrasónico (NE-U17; Omron Matsuzaka) conectado al respirador bajo respiración artificial.

30 La RPulmonar usada representa 10 respiraciones que tienen un valor estable en el intervalo de 1 a 30 respiraciones después del inicio de cada medida tanto para antes de la inhalación como durante la inhalación de metacolina. Se calculó el promedio de la RPulmonar. Los valores extremos en RPulmonar que aparecieron cuando el animal se movió durante la medida se excluyeron de los cálculos.

El porcentaje de incremento de RPulmonar se calculó mediante la siguiente ecuación:

Incremento en la resistencia pulmonar (%) = $\frac{([\text{RPulmonar tras la inhalación de metacolina}] - [\text{RPulmonar antes de la administración}])}{[\text{RPulmonar antes de la administración}]} \times 100$

Tabla 20

Incremento en la resistencia pulmonar (%)

Compuesto	Incremento (%)	Compuesto	Incremento (%)
32	32	359	31
53	29	396	22
55	26	401	25
56	30	459	26
58	27	514	31
87	29	519	26
147	29	546	27
173	30	549	28
181	25	551	22
204	37	553	28
236	28	556	25
276	30	581	30
303	27	Teofilina	26
309	34	Grupo de control	60
330	22	Grupo sin estimulación	0

5

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que el derivado de 7-aminoquinolinona de la presente invención (dosis: 30 mg/kg) mostró, a pesar de la dosis baja, un efecto que es casi igual a o mayor que el de un fármaco existente, teofilina (dosis: 100 mg/kg). Por lo tanto, está claro que los derivados de 7-aminoquinolinona de la presente invención inhiben un incremento en la resistencia pulmonar inducida por inhalación de ozono.

10

(Ejemplo 5) (polvos al 5%)

Compuesto de la presente invención	50 mg
Lactosa	950 mg
<hr/>	
	1000 mg

Se mostrará el ejemplo de preparación de polvos de los compuestos 32 y 53. El compuesto de la presente invención se pulverizó en un mortero y se mezcló a conciencia con lactosa. La mezcla se pulverizó con una mano de almirez para obtener polvos al 5% de compuestos 32 y 53.

15

(Ejemplo 6) (10% de polvos)

Compuesto de la presente invención	100 mg
Lactosa	900 mg
<hr/>	
	1000 mg

Se mostrarán ejemplos de preparación de polvos de los compuestos 236 y 276. De la misma manera como en el

Ejemplo 5, se prepararon polvos al 10% de compuestos 236 y 276.

(Ejemplo 7) (gránulos al 10%)

Compuesto de la presente invención	300 mg
Lactosa	2000 mg
Almidón	670 mg
Gelatina	30 mg
	<hr/>
	3000 mg

5 Se mostrará un ejemplo de preparación de gránulos de los compuestos 303, 309, 330 y 359. El compuesto de la presente invención se mezcló con la cantidad equivalente de almidón, y se pulverizó en un mortero. La mezcla se mezcló adicionalmente con lactosa y la porción restante de almidón. De forma separada, se mezclaron 30 mg de gelatina con 1 ml de agua pura, se solubilizó mediante calor, se enfrió, y después se mezcló con 1 ml de etanol mientras se agitaba, para preparar una disolución de gelatina.

10 Después, la mezcla preparada anteriormente se mezcló con la disolución de gelatina, y la mezcla resultante se amasó, se granuló, se secó y después se tamizó para obtener gránulos de los compuestos 303, 309, 330 y 359.

(Ejemplo 8) (Comprimidos de 5 mg)

Compuesto de la presente invención	5 mg
Lactosa	62 mg
Almidón	30 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	<hr/>
	100 mg/comprimido

15 Se mostrará un ejemplo de preparación de comprimidos de los compuestos 514 y 519. Se usó una porción 20 veces mayor de la composición anterior para preparar comprimidos, conteniendo cada uno de ellos 5 mg del ingrediente activo. Esto es, se pulverizaron 100 mg del compuesto de la presente invención en forma cristalina en un mortero, y se mezcló con lactosa y almidón. La formulación así preparada se mezcló con pasta de almidón al 10%, y la mezcla se amasó y después se sometió a granulación. Después de secar, los gránulos resultantes se mezclaron con talco y estearato de magnesio y después se comprimieron de la manera habitual. Con el procedimiento anterior, se prepararon comprimidos del compuesto 514 y 519

20 (Ejemplo 9) (Cápsulas de 10 mg)

Compuesto de la presente invención	300 mg
Lactosa	2000 mg
Almidón	670 mg
Gelatina	30 mg
	<hr/>
	3000 mg

Se mostrará un ejemplo de preparación de cápsulas de los compuestos 546, 549, 551 y 553. Los gránulos se prepararon de la misma manera como en el Ejemplo 7, y se introdujeron en cápsulas en porciones de 100 mg. Con el procedimiento anterior, se prepararon capsulas de los compuestos 546, 549, 551 y 553.

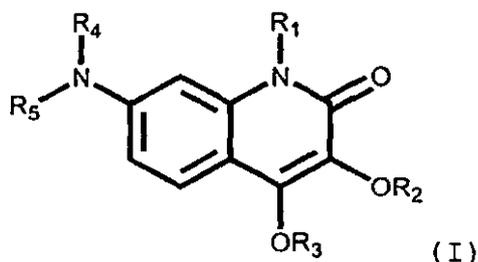
25 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Un fármaco que comprende, como ingrediente activo, al menos uno de un derivado de 7-aminoquinolinona de la presente invención y su sal fisiológicamente aceptable tiene una elevada seguridad y muestra eficacia frente a

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y por lo tanto el fármaco se puede utilizar médicamente como agente terapéutico para enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

REIVINDICACIONES

1. Un agente terapéutico, para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende, como ingrediente activo, al menos uno de un derivado de 7-aminoquinolinona representado por la fórmula general (I):



5

en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; R₂ y R₃ representan cada uno un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo y un grupo alquenoilo; y R₄ y R₅ representan cada uno un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo y un grupo aralquilo, y sus sales fisiológicamente aceptables.

10

2. El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 1, en el que R₁ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

15

3. El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquenoilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

20

4. El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 1, en el que R₄ y R₅ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquenoilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo.

25

5. El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 1, en el que R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; R₂ y R₃ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquenoilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono; y R₄ y R₅ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquenoilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo.

30

6. El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 5, en el que R₂ representa un átomo de hidrógeno, y R₃ representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquenoilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

35

7. El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 5, en el que R₂ representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo alquenoilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y R₃ representa un átomo de hidrógeno.

40

8. El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que R₄ representa un átomo de hidrógeno, y R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquenoilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo.

9. El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 8, en el que R₅ representa un grupo acilo.

10. El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 9, en el que R₅ representa un grupo acilo que comprende un grupo cinamoilo que puede tener un sustituyente.

11. El agente terapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 10, en el que R₅ representa un grupo 4-hidroxi-3-metoxicinamoilo o un grupo 3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamoilo.
- 5 12. El agente terapéutico para uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 1, en el que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es bronquitis crónica.
13. El agente terapéutico para uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica según la reivindicación 1, en el que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es enfisema pulmonar.
14. El agente terapéutico según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 10 15. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende el agente terapéutico según la reivindicación 1.