

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 580**

51 Int. Cl.:

C07D 217/06 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08774964 .4**

96 Fecha de presentación: **10.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2181095**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.05.2010**

54 Título: **Isoquinolin-amidas alfa,beta-insaturadas broncodilatadoras novedosas**

30 Prioridad:

12.07.2007 SE 0701694
12.07.2007 US 959276 P
07.12.2007 US 5742 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

26.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

26.12.2012

73 Titular/es:

RESPIRATORIUS AB (100.0%)
MAGISTRATSVÄGEN 10
22643 LUND, SE

72 Inventor/es:

DALENCE, MARIA;
JOHANSSON, MARTIN;
THORNQVIST OLTNER, VIVECA;
TOFTERED, JÖRGEN y
WENSBO, DAVID

74 Agente/Representante:

ES 2 393 580 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

Isoquinolin-amidas alfa,beta-insaturadas broncodilatadoras novedosas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos broncorrelajantes novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y a un método de tratamiento o alivio de estados acompañados por broncoconstricción y/o inflamación de las vías respiratorias, y/o vasoconstricción, mediante el uso de tales compuestos.

10 Antecedentes

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son enfermedades que afectan al sistema respiratorio, que padecen millones de personas. Estas enfermedades se consideran actualmente enfermedades inflamatorias y los síntomas comprenden constricción de las vías respiratorias. El tratamiento común de la broncoconstricción asociada implica el uso de beta-agonistas, tales como terbutalina y formoterol, y anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio.

La hipertensión, es decir la tensión arterial alta, aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, ataques de corazón, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal. Los medicamentos usados actualmente para el tratamiento de la hipertensión incluyen la administración de beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II. La vasoconstricción da como resultando un aumento en la tensión arterial.

Los tratamientos para la prevención o reducción de broncoconstricción, inflamación, tal como inflamación de las vías respiratorias, y vasoconstricción son insuficientes de muchas maneras y existe la necesidad de tratamientos alternativos.

30 Sumario

Por consiguiente, diversas realizaciones de la presente invención tratan de paliar, aliviar, salvar o eliminar uno o más de las deficiencias identificadas anteriormente, identificadas en el presente documento.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I),

5 C0-3-NH₂, alquilen C0-3-NH-alquilo C1-3, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂, en los que el
alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, N(alquilen C4-5), alquiltio C1-5, S(O)-alquilo C1-
5, SO₂-alquilo C1-5, fluoroalquiltio C1-5, NH(CO)-alquilo C1-5, NH(CO)-alcoxilo C1-5,
NHSO₂-alquilo C1-5, (CO)-alquilo C1-5, COOH, (CO)-alcoxilo C1-5, (CO)NH₂, (CO)NH-
10 alquilo C1-5, (CO)N(alquilo C1-5)₂, en los que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente,
ciano, SO₂NH-alquilo C0-5, nitro, arilo, heteroarilo, azido (N₃) y morfolinilo; como base li-
bre, un ácido en su forma protonada no cargada o una sal farmacéuticamente aceptable,
solvato o solvato de una sal del mismo y como un estereoisómero puro, una mezcla
racémica, diastereomérica o escalémica; con la condición de que ambos de R₁ y R₂ no
son metilo.

15 Según otro aspecto, un compuesto de este tipo o una composición que comprende un
compuesto de este tipo puede usarse en medicina. Tales compuestos o composiciones
también pueden usarse para fabricar un medicamento.

20 Según otro aspecto, un medicamento que comprende un compuesto según la fórmula I
puede usarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno del aparato respiratorio
caracterizado por broncoconstricción. Además, un medicamento que comprende un com-
puesto según la fórmula I puede usarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno
25 caracterizado por inflamación o vasoconstricción. Las enfermedades y trastornos, para los
que pueden usarse compuestos según la fórmula I para tratarlos comprenden asma, en-
fermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende bronquitis crónica y enfisema,
bronquiectasia, fibrosis quística, bronquiolitis o displasia broncopulmonar.

30 Según otro aspecto, un compuesto según la fórmula I o un medicamento que comprende
un compuesto de este tipo, también puede usarse en un método para tratar o prevenir en-
fermedad pulmonar caracterizada por broncoconstricción. Un método de este tipo com-
prende administrar a una persona que lo necesita una dosis relajante para broncocons-
tricción de un compuesto según la fórmula I.

35 Se definen características adicionales de la invención en las reivindicaciones dependien-
tes y las realizaciones dadas a conocer en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

35

Definiciones:

En el contexto de la presente solicitud e invención, se aplican las siguientes definiciones:

40 El término "sal de adición" pretende significar sales formadas mediante la adición de un
ácido farmacéutico aceptable, tal como ácidos orgánicos o inorgánicos, o una base far-
macéutica aceptable. El ácido orgánico puede ser, pero no se limita a, ácido acético, pro-
panoico, metanosulfónico, bencenosulfónico, láctico, málico, cítrico, tartárico, succínico o
maleico. El ácido inorgánico puede ser, pero no se limita a, ácido clorhídrico, bromhídrico,
45 sulfúrico, nítrico o ácido fosfórico. La base puede ser, pero no se limita a, amoniaco e
hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos. El término "sal de adición" también
comprende los hidratos y formas de adición de disolvente, tales como hidratos y alcoholato-
tos.

Tal como se usa en el presente documento, “halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

5 Tal como se usa en el presente documento, “alquilo” usado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono o si se proporciona un número especificado de átomos de carbono, entonces se pretende ese número específico. Por ejemplo “alquilo C1-6” indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Cuando el número específico que indica el grupo alquilo es el número entero 0 (cero), se pretende un átomo de hidrógeno como el sustituyente en la posición del grupo alquilo. Por ejemplo, “N(alquilo C0)2” es equivalente a “NH₂” (amino). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, “alquilenilo” o “alquileno” usado solo o como sufijo o prefijo, pretende significar grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono o si se proporciona un número especificado de átomos de carbono, entonces se pretende ese número específico. Por ejemplo “alquileno C1-6” o “alquilenilo C1-6” indica “alquileno” o “alquilenilo” que tiene 1, 20 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Cuando el número específico que indica el grupo alquilenilo o alquileno es el número entero 0 (cero), se pretende que haya un enlace para unir los grupos en los que está sustituido el grupo alquilenilo o alquileno. Por ejemplo, “NH(alquileno C0)NH₂” es equivalente a “NHNH₂” (hidrazino). Tal como se usa en el presente documento, los grupos unidos mediante un grupo alquileno o alquilenilo pretenden unirse al primer y al último carbono del grupo alquileno o alquilenilo. En el caso de metileno, el primer y el último carbono es el mismo. Por ejemplo, “H₂N(alquileno C2)NH₂”, “H₂N(alquileno C3)NH₂”, “N(alquileno C4)”, “N(alquileno C5)” y “N(alquileno C2)2NH” es equivalente a 1,2-diamino-etano, 1,3-diamino-propano, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazini-
25 nilo, respectivamente.

30 Los ejemplos de alquileno o alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno y butileno.

35 Tal como se usa en el presente documento, “alcoxilo” o “alquioxilo” pretende significar un grupo alquilo tal como se definió anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, t-butoxilo, n-pentoxilo, isopentoxilo, ciclopropilmetoxilo, aliloxilo y propargiloxilo. De manera similar, “alquiltio” o “tioalcoxilo” representan un grupo alquilo tal como se definió anteriormente con el número indicado de átomos de carbono a través de un puente de azufre.

45 Tal como se usa en el presente documento, “fluoroalquilo”, “fluoroalquileno” y “fluoroalcoxilo”, usados solos o como sufijos o prefijos, se refieren a grupos en los que uno, dos o tres del/de los hidrógeno(s) unido(s) a cualquiera de los carbonos de los grupos alquilo, alquileno y alcoxilo correspondientes se sustituyen por fluoro. Los ejemplos de fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo y 3-fluoropropilo.

Los ejemplos de fluoroalquileo incluyen, pero no se limitan a, difluorometileno, fluorometileno, 2,2-difluorobutileno y 2,2,3-trifluorobutileno.

5 Los ejemplos de fluoroalcoxilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 3,3,3-trifluoropropoxilo y 2,2-difluoropropoxilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sustituible” se refiere a un átomo al que está unido covalentemente un átomo de hidrógeno, y al que puede unirse otro sustituyente en lugar del hidrógeno, directa o indirectamente a través de síntesis. Un ejemplo
10 no limitativo de átomos sustituibles incluyen los átomos de carbono de piridina. El átomo de nitrógeno de piridina no es sustituible según esta definición.

Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a una estructura de anillos, que comprende al menos un anillo aromático, compuesto por desde 5 hasta 14
15 átomos de carbono. Las estructuras de anillos que contienen 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono serían grupos aromáticos de un solo anillo, por ejemplo fenilo. Las estructuras de anillos que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 serían policíclicas, por ejemplo naftilo. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo. El término “arilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en
20 los que dos o más carbonos son comunes para dos anillos colindantes (los anillos son “anillos condensados”) en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos. Los términos orto, meta y para se aplican a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-
25 dimetilbenceno son sinónimos.

Tal como se usa en el presente documento, “heteroarilo” se refiere a un heterociclo heteroaromático, que tiene al menos un anillo con carácter aromático, (por ejemplo 6 electrones deslocalizados) o al menos dos anillos conjugados con carácter aromático, (por ejemplo
30 $4n + 2$ electrones deslocalizados en los que “n” es un número entero), y que comprenden hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, y que tienen al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y bicíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos condensados). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo (es decir, piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (es decir, furanilo), quinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “sustituible” se refiere a un átomo al que puede unirse covalentemente un átomo de hidrógeno, y en el que puede estar presente otro sustituyente en lugar del átomo de hidrógeno. Un ejemplo no limitativo de átomos sustituibles incluyen los átomos de carbono de piridina. El átomo de nitrógeno de piridina no es sustituible según esta definición. Además, según la misma definición, el nitrógeno de imina en la posición 3 en imidazol no es sustituible, mientras que el nitrógeno de
45 amina en la posición 1 sí lo es.

Según una realización de la presente invención, se da a conocer un compuesto según la fórmula (I)

átomo de carbono de anillo sustituible de cualquiera de los anillos W1 y W2; "p" representa un número entero de 0, 1 ó 2, es decir si "p" es 0, entonces W1 y W2 no están sustituidos; R10 se selecciona de alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halo, hidroxilo, alquilen C0-3-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-NH2, alquilen C0-3-NH-alquilo C1-3, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)2, N(alquilen C4-5), alquiltio C1-5, S(O)-alquilo C1-5, SO2-alquilo C1-5, fluoroalquiltio C1-5, NH(CO)-alquilo C1-5, NH(CO)-alcoxilo C1-5, NHSO2-alquilo C1-5, (CO)-alquilo C1-5, COOH, (CO)-alcoxilo C1-5, (CO)NH2, (CO)NH-alquilo C1-5, (CO)N(alquilo C1-5)2, ciano, SO2NH-alquilo C0-5, nitro, arilo, heteroarilo, azido (N3) y morfolinilo, tal como N-morfolinilo;

Un compuesto según la fórmula (I) tal como se dio a conocer anteriormente puede estar presente como base libre, un ácido en su forma protonada no cargada o una sal de adición farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Además, un compuesto según la fórmula (I) tal como se da a conocer en el presente documento puede estar presente como estereoisómero puro, una mezcla racémica, diastereomérica o escalémica.

Tal como se da a conocer a continuación, se trazan diversas realizaciones de la presente invención para compuestos según la fórmula general (I), tal como se dio a conocer anteriormente, en el que los diversos grupos genéricos (R1 a R10, X1 a X8, Q, W1 y W2) así como los números enteros "n" y "p" se dan a conocer de forma elaborada.

Tal como se dio a conocer anteriormente, al menos uno de R1 y R2 debe ser hidrógeno en la fórmula (I). Se mostró que los compuestos, en los que al menos uno de R1 y R2 es hidrógeno, eran más potentes en al menos uno de los métodos *in vitro* descritos en el presente documento, que los derivados de di-metoxilo correspondientes. En una realización, tanto R1 como R2 son hidrógeno.

En una realización, R3 y R4 se seleccionan, independientemente entre sí, de H, fluoro, cloro, bromo y metilo. En otra realización, se seleccionan, independientemente entre sí, de H, cloro y bromo, más preferido de cloro y bromo y particularmente preferido de cloro. En una realización, R3 y R4 también pueden ser ambos H.

En otra realización, tanto R3 como R4 son iguales y se seleccionan de H, fluoro, cloro, bromo y metilo. En otra realización, se seleccionan de H, cloro y bromo, más preferido de cloro y bromo. Una ventaja de un compuesto en el que R3 es idéntico a R4 es, entre otras, que la purificación de productos intermedios de síntesis para producir un compuesto de este tipo es más sencilla.

En otra realización, G es G1 y la estereoquímica del doble enlace de G1, al que se unen los sustituyentes R5 y R6, es tal que R5 y R6 se orientan en un modo trans uno con relación al otro. En una realización en la que G es G1, R5 y R6 pueden seleccionarse, independientemente entre sí, de H, alquilo C1-5, tal como metilo, CH2-fenilo y fluoroalquilo C1-5, tal como CF3. R5 y R6 también pueden seleccionarse, independientemente entre sí, de H y metilo. Además, R5 puede ser H o Me, tal como ser H. Además, R6 puede ser H o Me, tal como ser H.

En otra realización, G es G1 y Q es fenilo, es decir X1 a X5 son C.

En otra realización, G es G1 y al menos uno de X1 a X5 es N. Además, dos de X1 a X5, tal como X1 y X3 o X1 y X5, pueden ser N y el residuo ser C.

5 En otra realización, G es G1 y Q es piridilo, es decir uno de X1 a X5 es N y el residuo es C. En una realización en la que Q es piridilo, se prefiere que X1 o X2 sea N.

10 En otra realización, G es G1, "n" es 1 ó 2 y R7 se seleccionan, independientemente entre sí si "n" es 2, de alquilo C1-C3, tal como metilo, trifluorometilo, halo, tal como fluoro y cloro, hidroxilo, N(alquileo C4-5), metoxilo, SO₂-Me, ciano, tienilo, nitro, fenilo, morfolinilo, tal como N-morfolinilo, y N(alquilo C1-3)₂, en el que el alquilo C1-3 puede ser igual o diferente, tal como N(Me)₂. En otra realización, G es G1, "n" es 1 ó 2 y R7 pueden seleccionarse, independientemente entre sí si "n" es 2, de metilo, trifluorometilo, hidroxilo, fluoro, cloro y N(alquileo C5). En otra realización, en la que G es G1, "n" puede ser 1 ó 2 y R7 pueden seleccionarse, independientemente entre sí si "n" es 2, de trifluorometilo, fluoro, 15 cloro, NMe₂ y metilo.

20 En una realización, al menos un R7 es un heteroarilo, tal como heteroarilo de 5 ó 6 miembros. En otra realización, al menos un R7 es un heteroarilo de 5 miembros, tal como un tienilo.

En una realización en la que G es G1 y "n" es 1 ó 2, un sustituyente R7 puede situarse en X3.

25 En una realización en la que G es G1 y "n" es 2, un sustituyente R7 puede situarse en X3 y el otro en X1 o X5.

En otra realización, G es G1 y "n" es 0 (cero), es decir Q no está sustituido.

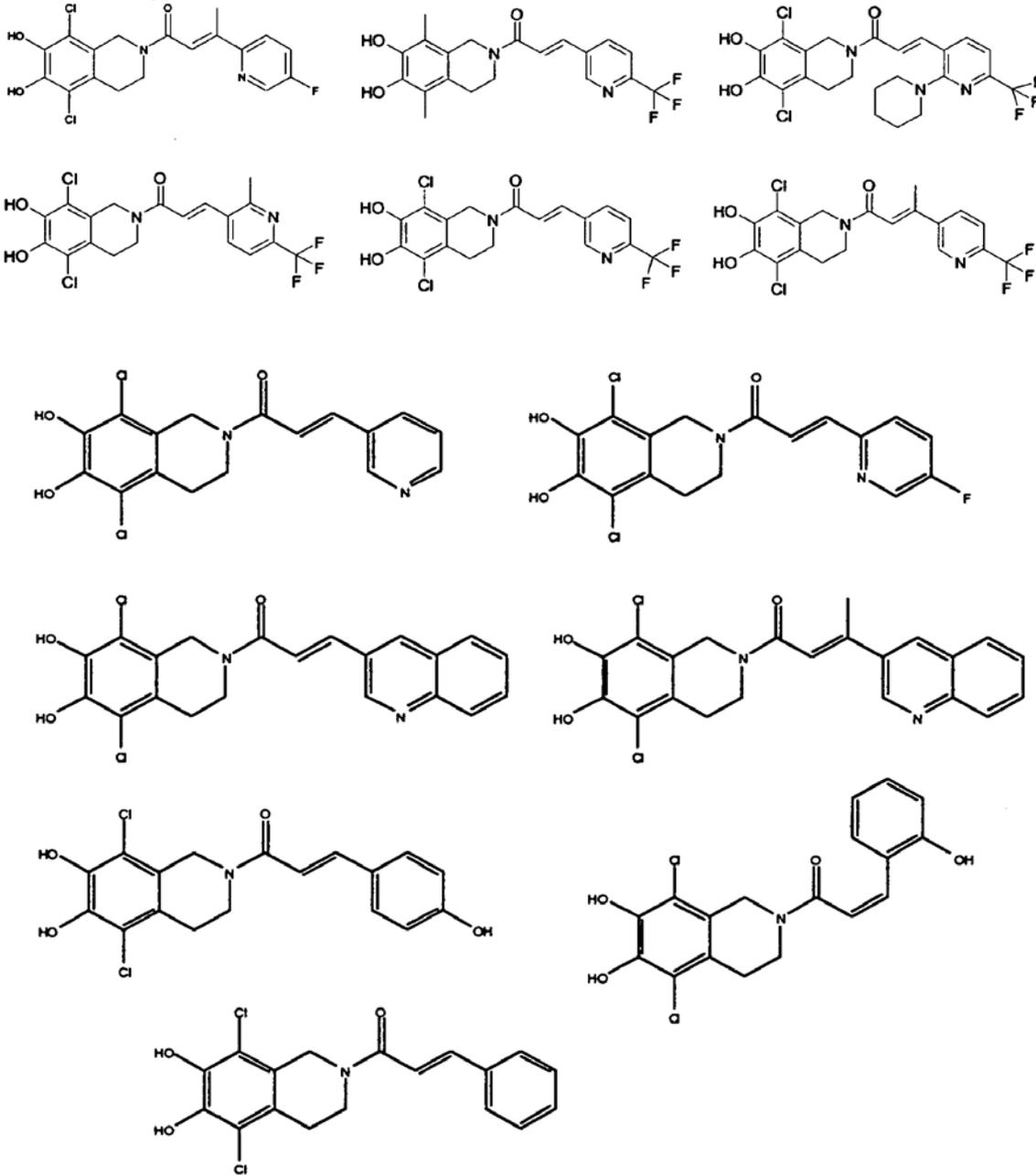
30 En otra realización, G es G2 y la estereoquímica del doble enlace de G1, al que se unen los sustituyentes R8 y R9, es tal que R8 y R9 se orientan en un modo trans uno con relación al otro. En una realización en la que G es G2, R8 y R9 pueden seleccionarse, independientemente entre sí, de H y metilo.

35 En otra realización, G es G2 y al menos uno de X6, X7 y X8 es N, siendo el residuo C. En una realización en la que G es G2, uno de X6, X7 y X8 puede ser N. Si al menos uno de X6, X7 y X8 es N, entonces se prefiere que X8 sea N. De manera similar, se prefiere que X8 sea N si uno de X6, X7 y X8 es N.

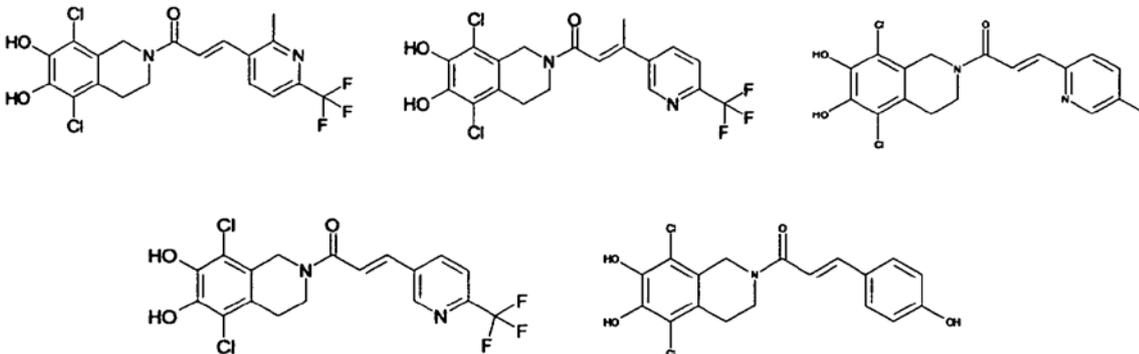
40 En otra realización, G es G2, "n" es 1 ó 2 y R10 se seleccionan, independientemente entre sí si "n" es 2, de alquilo C1-C3, tal como metilo, trifluorometilo, halo, tal como fluoro y cloro, hidroxilo, N(alquileo C4-5), metoxilo, SO₂-Me, ciano, tienilo, nitro, fenilo, morfolinilo, tal como N-morfolinilo y N(alquilo C1-3)₂, en el que el alquilo C1-3 puede ser igual o diferente, tal como N(Me)₂. En otra realización G es G2, "n" es 1 ó 2 y R10 pueden seleccionarse, independientemente entre sí si "n" es 2, de metilo, trifluorometilo, hidroxilo, fluoro, 45 cloro y N(alquileo C5). En otra realización, G es G2, "n" es 1 ó 2 y R10 se seleccionan, independientemente entre sí si "n" es 2, de metilo, trifluorometilo, NMe₂, fluoro y cloro.

En otra realización, G es G2 y "n" es 0 (cero), es decir W1 y W2 no están sustituidos.

En otra realización, un compuesto según la invención se selecciona del grupo que consiste en:



5 En otra realización, un compuesto según la invención se selecciona del grupo que consiste en:



Un compuesto según la fórmula (I) puede usarse en terapia. Puede usarse para tratar, revocar, mitigar, aliviar o prevenir una enfermedad o estado caracterizado por broncoconstricción del aparato respiratorio de un mamífero, tal como un ser humano. Además, podría usarse para tratar, revocar, mitigar, aliviar o prevenir una enfermedad o estado caracterizado por inflamación o vasoconstricción del aparato respiratorio, u otros órganos o partes del cuerpo, de un mamífero, tal como un ser humano. También se da a conocer un método para tratar, revocar, mitigar, aliviar o prevenir broncoconstricción en un mamífero, tal como un ser humano, que lo necesita. Además, también se da a conocer un método para tratar, revocar, mitigar, aliviar o prevenir inflamación o vasoconstricción del aparato respiratorio, u otros órganos o partes del cuerpo, de un mamífero, tal como un ser humano, que lo necesita. Un método de este tipo incluye administrar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I). Además un compuesto según la fórmula (I) puede usarse para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, fibrosis quística, bronquiolitis y displasia broncopulmonar

Adicionalmente, un compuesto según la fórmula (I) puede usarse para fabricar un medicamento, tal como una composición farmacéutica. Un medicamento de este tipo puede ser útil para tratar, revocar, mitigar, aliviar o prevenir una enfermedad o estado caracterizado por broncoconstricción del aparato respiratorio de un mamífero, tal como un ser humano. También puede ser útil para tratar, revocar, mitigar, aliviar o prevenir una enfermedad o estado caracterizado por inflamación o vasoconstricción del aparato respiratorio u otros órganos o partes del cuerpo de un mamífero, tal como un ser humano. Una molécula según la fórmula (I) puede usarse además para fabricar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, fibrosis quística, bronquiolitis y displasia broncopulmonar.

Cuando se usa en el presente documento, “prevenir/que previene” no debe interpretarse que significa que un estado y/o una enfermedad podría no aparecer nunca otra vez tras el uso de un compuesto o medicamento según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento para lograr la prevención. Además, tampoco debe interpretarse que el término significa que podría no aparecer un estado, al menos en cierto grado, tras tal uso para prevenir dicho estado. Más bien, “prevenir/que previene” pretende significar que el estado que va a prevenirse, si apareciera a pesar de tal uso, sería menos grave que sin tal uso.

La utilidad de los compuestos, tal como se definieron en las realizaciones anteriores, en el tratamiento, el pretratamiento, la revocación, la mitigación, el alivio y/o la prevención de un estado del aparato respiratorio caracterizado por broncoconstricción, se evaluó en un modelo *in vitro* complejo y relevante. El modelo *in vitro* era según el modelo *in vitro* dado a conocer en el documento US 2006-0040254 A1 y por Skogvall, S., Berglund, M., Dalence-Guzmán, M. F., Svensson, K., Jönsson, P., Persson, C. G. A y Sterner, O., en *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 20:3, 2007, págs. 273-280.

Brevemente, se obtuvo tejido pulmonar de pacientes que se sometieron a lobectomía o pulmonectomía debido a carcinoma de pulmón. A partir del bronquio de este tejido, se obtuvieron preparaciones rectangulares oblongas. Se comparó la contracción inducida por

mediadores inflamatorios, tales como leucotrieno D4, histamina, prostaglandina D2 o acetilcolina, en presencia y ausencia del compuesto que iba a evaluarse.

5 Se ha mostrado que la capsazepina, uno de los primeros antagonistas de TRPV1 notificados, tiene un efecto en las vías respiratorias humanas (Skogvall, S., Berglund, M., Dalence-Guzmán, M. F., Svensson, K., Jönsson, P., Persson, C. G. A y Sterner, O., *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 20:3, 2007, págs. 273-280), pero también se sabe que presenta una variedad de otros efectos biológicos. En consecuencia, la capsazepina no es selectiva hacia una diana y, por consiguiente, se ha cuestionado su utilidad como
10 herramienta molecular (Gunthorpe, M. J., *Neurpharmacology*, 2004, 46, 133).

Según una realización, compuestos preferidos según cualquiera de las realizaciones dadas a conocer en el presente documento son los que son activos al menos de manera comparable a capsazepina, en el modelo *in vitro* al que se hace referencia en el presente
15 documento.

Según otra realización, compuestos preferidos según cualquiera de las realizaciones dadas a conocer en el presente documento son los que son activos al menos de manera comparable a Res-4-95, dado a conocer en *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2007, 21(1), 125-133 como un potente análogo a capsazepina, en el modelo *in vitro* al que se hace referencia en el presente documento.
20

La inflamación está estrechamente asociada con EPOC. Se cree que nuevos fármacos que reduzcan la inflamación pulmonar mediante la modulación de rutas inflamatorias que implican mediadores inflamatorios, tales como leucotrieno B4 (LTB4) y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), proporcionarán terapias eficaces y modificadoras de enfermedad y, por tanto, se desean mucho (Friedman *et al*, *Clinical Cornerstone*, 2003, 5,45-51).
25

MCP-1 atrae monocitos que pueden diferenciarse en macrófagos. Generalmente se cree que los macrófagos son responsables de la actividad protolítica continuada en los pulmones de pacientes con EPOC, así como que dirigen el proceso inflamatorio en los mismos mediante el reclutamiento de neutrófilos. El hecho de que los niveles aumentados de diversos mediadores inflamatorios, o receptores asociados, se correlacionan con el diagnóstico de EPOC, es indicativo de su relevancia en la gravedad y evolución de la enfermedad. Estudios comparativos entre pacientes con EPOC y sujetos sin EPOC han mostrado, por ejemplo, que el primer grupo tiene niveles aumentados de MCP-1 en el esputo (Traves, L.S. *et al*, *Thorax*, 2002, 57, 590-595), expresión aumentada de ARNm de MCP-1 en tejido pulmonar (Tomaki, M. *et al*, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2007, 20, 596-605), y liberación aumentada estimulada por lipopolisacárido (LPS) de MCP-1 a partir de monocitos sanguíneos aislados (Aldonyte, R. *et al*, *Respiratory Research*, 2003, <http://respiratory-research.com/content/4/1/11>).
30
35
40

LTB4 es un metabolito del ácido araquidónico implicado en el reclutamiento de leucocitos. LTB4 es un potente quimioatrayente y activador para neutrófilos. Los receptores de LTB4, BLT1 y PPAR, están regulados por incremento en tejido pulmonar periférico de pacientes con EPOC (Marian, E. *et al*, 2006, 129, 1523-1530). Se encuentran mayores concentraciones en esputo (Profita, M. *et al*, *Allergy*, 2005, 60, 1361-1369) y en suero (Segger, J.S. *et al*, *Chest*, 1991, 99, 289-291) de LTB4 en pacientes con EPOC en comparación con
45

controles sanos. La reducción de los niveles séricos de mediadores inflamatorios, incluyendo los niveles de LTB₄, mediante un complemento dietético que contiene ácidos grasos poliinsaturados omega-3, se correlacionó significativamente con una mejora clínica en pacientes con EPOC (Matsuyama, W. *et al*, Chest, 2005, 128, 3817-3827).

5 Por consiguiente, el efecto antiinflamatorio, es decir la utilidad en el tratamiento, el pretratamiento, la revocación, la mitigación, el alivio y/o la prevención de una inflamación, tal como una inflamación de las vías respiratorias, de los compuestos, tal como se definen en las realizaciones en el presente documento, puede evaluarse en un modelo *in vitro* de
10 células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas. Además, el efecto antiinflamatorio puede compararse con el efecto de la dexametasona, un potente glucocorticoide antiinflamatorio conocido.

15 Según una realización, compuestos preferidos según cualquiera de las realizaciones anteriores son los que son activos al menos de manera comparable a dexametasona en tal modelo *in vitro* antiinflamatorio.

20 Un medicamento, por ejemplo una composición farmacéutica, tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento puede comprender además portadores, diluyentes, estabilizadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 “Farmacéuticamente aceptable” significa un portador, estabilizador, diluyente, excipiente u otro constituyente que, a la dosificación y las concentraciones empleadas, no provoca ningún efecto no deseado en los pacientes a los que se les administra. Tales portadores, diluyentes, estabilizadores o excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica, y se dan a conocer ejemplos de tales, por ejemplo en Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18^a edición, A.R Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990) y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3^a edición, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press (2000).

30 Un medicamento según las realizaciones en el presente documento puede administrarse a un paciente en una dosis farmacéuticamente eficaz. Por “dosis farmacéuticamente eficaz” se quiere decir una dosis que es suficiente para producir los efectos deseados en relación con el estado para el que se administra. La dosis exacta puede depender de la actividad del compuesto, el modo de administración, la naturaleza y gravedad del trastorno
35 y/o enfermedad y las condiciones generales, tales como la edad y el peso corporal del paciente.

40 Según una realización, un medicamento según realizaciones en el presente documento puede administrarse solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antiasmáticos. Estos agentes pueden incorporarse como parte del mismo medicamento o pueden administrarse por separado. Se conoce bien en la técnica que una combinación de agentes terapéuticos no relacionados de manera mecanística en el mismo medicamento puede tener efectos beneficiosos en el tratamiento de estados o enfermedades caracterizados por broncoconstricción, tal como se describe, por ejemplo, en M.F. Fitzgerald y
45 J.C. Fox, Drug Discovery Today, 2007, 12 (11/12), págs. 472-478.

En una realización de la invención, tales otros agentes terapéuticos que van a administrarse en combinación con un medicamento según las realizaciones de la invención se se-

leccionan de agentes terapéuticos que un experto en la técnica sabe que previenen la broncoconstricción o revocan, total o parcialmente, cualquier broncoconstricción presentes. Ejemplos de tales agentes son, pero no se limitan a, β 2-agonistas, anticolinérgicos antagonistas de calcio, y otros agentes adecuados para el tratamiento de asma y/o EPOC y enfermedades y/o trastornos relacionados. Agentes en este aspecto son β 2-agonistas y anticolinérgicos. Además, tales otros agentes terapéuticos que van a administrarse en combinación con el medicamento de la invención también pueden comprender agentes terapéuticos que un experto en la técnica sabe que son útiles para tratar, revocar, mitigar, aliviar o prevenir la inflamación asociadas con enfermedades y trastornos de las vías respiratorias. Ejemplos de tales agentes son corticosteroides.

Cuando un compuesto según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento se combina con al menos otro agente terapéutico, tal como un antiasmático, en un medicamento, tal como una composición farmacéutica, una dosis terapéuticamente eficaz de dicho medicamento puede comprender de 1 a 10 veces menos que la dosis terapéuticamente eficaz establecida respectiva de los componentes, es decir un compuesto según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento y el agente terapéutico, cuando se administra solo para la prevención o el tratamiento de la misma enfermedad o estado de cada uno. Por consiguiente, combinando un compuesto según la presente invención con otro agente terapéutico, tal como un antiasmático, puede ser posible lograr efectos sinérgicos en comparación a si únicamente se administrase un compuesto según la presente invención, o el otro agente terapéutico, solo. Además, puede ser posible mejorar tanto la causa subyacente, por ejemplo la inflamación, como los signos clínicos, por ejemplo agravamientos y obstrucción del flujo de aire.

Un método para tratar, revocar, mitigar, aliviar o prevenir broncoconstricción y/o un estado inflamatorio en un mamífero, tal como un ser humano, que lo necesita, mediante la administración de un compuesto o medicamento, tal como una composición farmacéutica, según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento también puede incluir la administración simultánea o consecutiva de un agente terapéutico, tal como un antiasmático. En un método de este tipo, la dosis terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, medicamento o composición farmacéutica y dicho agente terapéutico puede comprender de 1 a 10 veces menos que la dosis terapéuticamente eficaz establecida respectiva cuando se administra solo para la prevención o el tratamiento de la misma enfermedad o estado. Se tratan a continuación las ventajas de tal coadministración.

Un medicamento según las realizaciones dadas a conocer en el presente documento puede administrarse a través de diferentes vías tales como, pero sin limitarse a, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular, por vía intranasal, por vía subcutánea, por vía sublingual, por vía rectal, por vía oral o a través de inhalación o insuflación.

Formulaciones adecuadas particulares del medicamento de la invención son formulaciones adecuadas para tomarse por vía oral o para administrarse a través de inhalación o insuflación.

La administración mediante inhalación o insuflación permitirá que una alta proporción de la dosis suministrada alcance el sitio de acción, es decir, los bronquios y el pulmón en ge-

neral. Además, los efectos sistémicos pueden disminuirse si el medicamento se administra a través de inhalación o insuflación en comparación con otras vías de administración.

5 La inhalación puede ser por vía oral o nasal. Pueden emplearse aplicadores pulmonares convencionales, tales como envases de pulverización presurizados que comprenden propelentes adecuados para aerosoles y dispositivos de pulverización en polvo para preparaciones en forma de polvos finos. Se conocen en la técnica composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración mediante la vía por inhalación o insuflación. El compuesto puede disolverse en un vehículo adecuado o emplearse como un polvo fino, tal como un polvo micronizado de un tamaño de partícula de desde aproximadamente 2 μm hasta aproximadamente 20 μm . Una dosis diaria indicada para la administración mediante inhalación puede ser 10 veces menor y más que la dosis oral correspondiente. Pueden determinarse fácilmente mediante experimentación dosis satisfactorias, preferiblemente medidas usando un dispositivo que puede medir, o mediante dosis únicas de tamaño pre-determinado.

Los compuestos según las realizaciones de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la hipertensión. En el tratamiento de estados o enfermedades caracterizados por hipertensión, mediante el empleo de los compuestos de la presente invención, la administración oral es la vía de administración preferida.

Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos según la fórmula I también pueden ser útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la normalización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de otros compuestos con actividad similar. Además, los compuestos de fórmula I pueden usarse como sondas moleculares para identificar y/o ubicar la diana de su acción, tal como una diana dentro de las vías respiratorias, así como emplearse como herramienta de diagnóstico para el diagnóstico de una enfermedad o estado *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*, o como precursores de síntesis para tales sondas. Las sondas moleculares de fórmula I pueden incluir compuestos de fórmula I reactivos, marcados, es decir compuestos de fórmula I en los que uno o varios de los átomos componentes se han enriquecido con un isótopo radiactivo o detectable mediante otros medios, y compuestos fluorescentes tal como conoce bien un experto en la técnica.

35 Métodos de preparación

Otras realizaciones de la presente invención se refieren a procedimientos para preparar un compuesto según la fórmula I como base libre, ácido, o sales del mismo. Además, adicionalmente las realizaciones se refieren a productos intermedios de síntesis, que son útiles en la síntesis de un compuesto de fórmula I como base libre, ácido, o sales del mismo. Se facilitan a continuación ejemplos específicos y genéricos de tales productos intermedios. Además, tales productos intermedios pueden incluir compuestos según la fórmula I, que pueden usarse para producir otro compuesto según la fórmula I.

45 A lo largo de toda la descripción siguiente de tales procedimientos, ha de entenderse que, cuando sea apropiado, grupos protectores adecuados se unirán a, y posteriormente se eliminarán de, los diversos reactantes y productos intermedios de manera que se entenderá fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para el uso de tales grupos protectores, así como ejemplos de grupos

protectores adecuados, se conocen bien en la técnica. Además, se describen tales procedimientos y grupos en la bibliografía, tal como en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York (1999).

- 5 También ha de entenderse que una transformación de un grupo o sustituyente para dar otro grupo o sustituyente mediante manipulación química puede llevarse a cabo en cualquier producto intermedio o final en la ruta de síntesis hacia el producto final, en la que el posible tipo de transformación está limitado únicamente por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades portadas por la molécula en esa etapa con las condiciones o los reactivos empleados en la transformación. Tales incompatibilidades inherentes, y las maneras de solventarlas llevando a cabo transformaciones y etapas de síntesis apropiadas en un orden adecuado, resultarán evidentes para un experto en la técnica de la síntesis orgánica.
- 10
- 15 Se facilitan a continuación ejemplos de transformaciones, y ha de entenderse que las transformaciones descritas no se limitan sólo a los grupos o sustituyentes genéricos para los que se ejemplifican las transformaciones.

- 20 Se facilitan referencias y descripciones sobre otras transformaciones adecuadas, por ejemplo, en "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations", 2ª ed., R. C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York (1999). Se describen referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas en libros de texto de química orgánica bien conocidos por un experto en la técnica, tales como "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., M. B. Smith, J. March, John Wiley & Sons (2001) o, "Organic Synthesis", 2ª ed., M. B. Smith, McGraw-Hill, (2002).
- 25

- Las técnicas para la purificación de productos intermedios y productos finales incluyen, por ejemplo, cromatografía de fase normal e inversa en columna o placa giratoria, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, que se entenderán fácilmente por el experto en la técnica.
- 30

- Los términos "temperatura ambiente" y "temperatura ambiental" significarán, a menos que se especifique de otro modo, una temperatura de entre 16 y 25°C. El término "reflujo" significará, a menos que se establezca de otro modo, en referencia a un disolvente empleado usar una temperatura a o ligeramente por encima del punto de ebullición del disolvente nombrado. Se entiende que pueden usarse microondas para el calentamiento de mezclas de reacción.
- 35

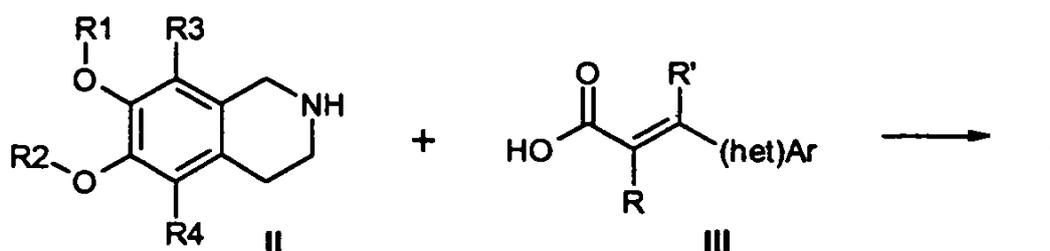
- Los términos "cromatografía ultrarrápida" o "cromatografía en columna ultrarrápida" significarán cromatografía preparativa sobre sílice usando un disolvente orgánico, o mezclas del mismo, como fase móvil.
- 40

Abreviaturas

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| ac. | acuoso; |
| 45 CDI | 1,1'-carbonildiimidazol; |
| CH ₂ Cl ₂ | diclorometano; |
| DABCO | 1,4-diazabicyclo[2,2.2]octano; |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina; |
| DMF | N,N-dimetilformamida; |

	DMSO	dimetilsulfóxido;
	EDC-HCl	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida;
	Et ₃ N	triethylamina;
	EtOAc	acetato de etilo;
5	EtOH	etanol;
	Et ₂ O	dietil éter;
	h	hora(s);
	HBr	bromuro de hidrógeno;
	HCl	cloruro de hidrógeno;
10	HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidratado;
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio;
	ma	mayoritario;
	MeOH	metanol;
	MgSO ₄	sulfato de magnesio;
15	mi	minoritario;
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio;
	NaOH	hidróxido de sodio;
	Éter de pet.	éter de petróleo;
	t.a. o ta	temperatura ambiente;
20	mez. rot.	mezcla rotamérica
	sat.	saturado;
	THF	tetrahidrofurano;
	CCF	cromatografía en capa fina;
	TMS	tetrametilsilano.
25		

Métodos de preparación de compuestos finales de fórmula I mediante acoplamiento de los productos intermedios II y III (esquema 1)

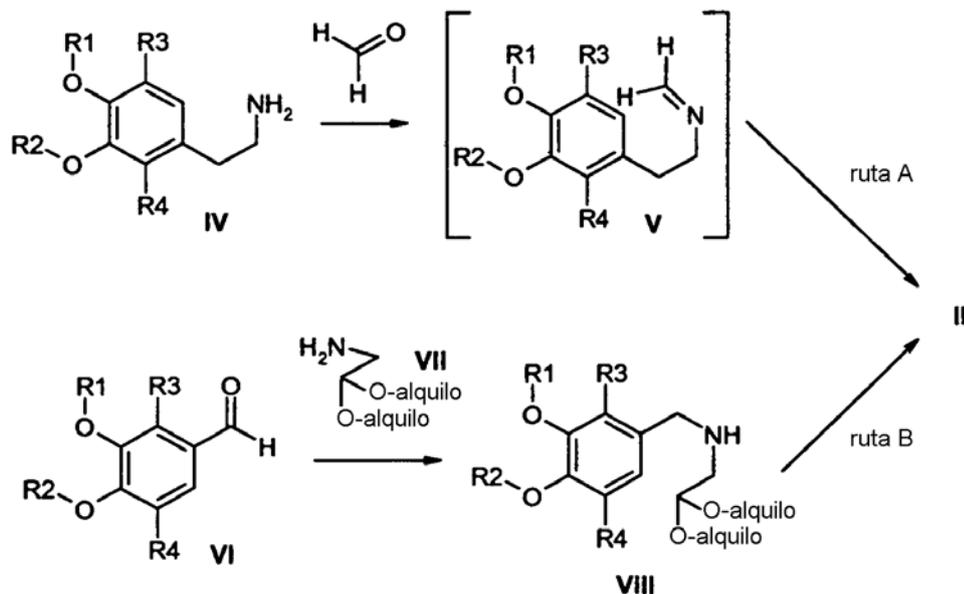


Esquema 1

30 La formación de compuestos de fórmula I, puede lograrse mediante acoplamiento de II y III (en el que "(het) Ar" mostrado está representado por arilo o heteroarilo, R corresponde a R5 y R8 de fórmula I, R' corresponde a R6 y R9 de fórmula I) en condiciones de acoplamiento de amida convencionales, tales como en presencia de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 4-dimetilaminopiridina y carbonato de cesio (véase, por ejemplo, Toftered *et al.*, SYNLETT, 2004, 2517-2520), o, por ejemplo, mediante la conversión inicial del ácido III en el cloruro de ácido correspondiente, seguido por acoplamiento con II según protocolos habituales. La N-acilación de II puede estar acompañada por O-acilación competitiva cuando uno o 35 ambos de los sustituyentes R1 y R2 son hidrógenos. Por tanto, se prefiere proteger los restos fenólicos correspondientes con grupos protectores adecuados, tales como metilo,

- antes de la N-acilación de II. Los grupos protectores metilo pueden introducirse mediante tratamiento con un haluro de metilo en presencia de una base según procedimientos habituales, y eliminarse tras la N-acilación mediante tratamiento con, por ejemplo, bromuro de hidrógeno o tribromuro de boro (Hall *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 1409-1413).
- 5 Otros metil éteres aromáticos, opcionalmente presentes en la molécula, se escinden entonces simultáneamente.

Métodos de preparación de productos intermedios de fórmula II (esquema 2)



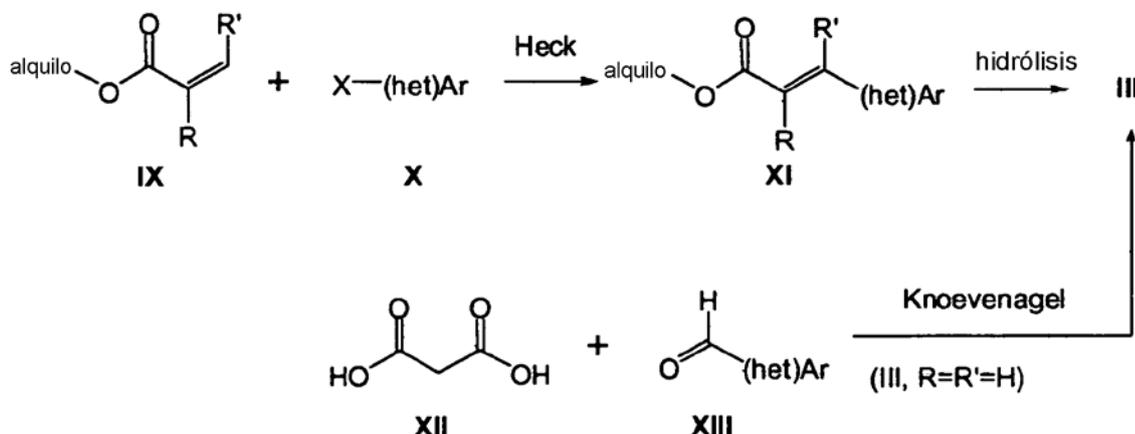
10 Esquema 2

Ejemplos de dos métodos no limitativos para la preparación de productos intermedios de fórmula II, mediante ensamblaje del anillo de tetrahidroisoquinolina, incluyen la ruta A y la ruta B.

15 La síntesis según la ruta A implica una reacción de Pictet-Spengler en la que se hace reaccionar feniletilamina IV fácilmente disponible con formaldehído para producir V, seguido por ciclación en condiciones ácidas (Yokoyama *et al.*, *J Org Chem*, 1999, 64, 611-617; para un procedimiento modificado que permite la ciclación con compuestos aromáticos escasos en electrones véase, por ejemplo, Stokker *et al.*, *Tetrahedron Lett*, 1996, 37, 5453-5456).

25 La síntesis correspondiente a la ruta B implica una reacción de Pomerantz-Fritsch en condiciones reductoras en la que se hacen reaccionar benzaldehídos VI fácilmente disponibles con aminoacetales VII (el "alquilo" mostrado son preferiblemente alquilos cortos tales como etilo) para producir VIII, seguido por ciclación en condiciones ácidas y reductoras para producir II (véanse, por ejemplo: Bobbit *et al.*, *J Org Chem*, 1965, 30, 2247-2250; Bobbit *et al.*, *J Org Chem*, 1968, 33, 856-858).

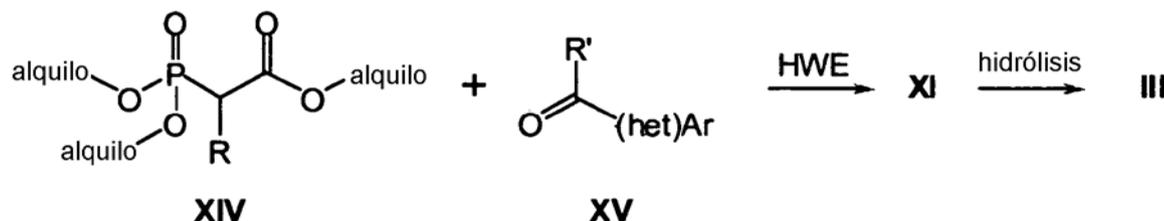
30 Métodos adicionales para la preparación de productos intermedios II incluyen, por ejemplo, la introducción directa de los sustituyentes R3 y R4 mediante sustitución electrófila aromática, tal como cloración mediante tratamiento con cloruro de sulfurilo en ácido acético, o bromación tal como se describe en Okano *et al.*, *Tetrahedron*, 2006, 128, 7136-7137.

Métodos de preparación de productos intermedios de fórmula III (esquema 3)

Esquema 3

- 5 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula III a partir de ésteres IX fácilmente disponibles (el “alquilo” mostrado son preferiblemente alquilo cortos tales como metilo) mediante, por ejemplo, acoplamiento de Heck catalizado por paladio habitual con haluros de arilo y heteroarilo X (el X mostrado es yodo, bromo o cloro), seguido por hidrólisis con, por ejemplo, hidróxido de sodio en una mezcla de THF y etanol. Las condiciones de reacción adecuadas, y el tipo de catalizador de paladio empleado en el acoplamiento de Heck, dependen mucho de la naturaleza del sustituyente R' de IX y del tipo de haluro en X como conoce bien un experto en la técnica. Por ejemplo, para haluros de arilo y heteroarilo ricos en electrones X, se prefiere yodo o bromo con respecto a cloro como el haluro a menos que se empleen un catalizador de paladio con actividad relativamente alta.

- 15 Métodos adicionales para la preparación de productos intermedios de fórmula III incluyen condensación de Knoevenagel convencional entre ácido malónico XII, y aril- o heteroaril-aldehídos XIII, seguido por descarboxilación (parte inferior del esquema 3). Además, cuando se tiene como objetivo productos intermedios de fórmula XI (y entonces III tras hidrólisis, tal como se describió anteriormente) en los que R' ≠ H, la reacción de Heck puede ser de bajo rendimiento por el impedimento estérico en la posición terminal del doble enlace de estructuras tales como IX. En su lugar, puede emplearse la reacción de Homer-Wadsworth-Emmons (HWE), en la que un óxido de fosfina de fórmula general XIV reacciona con una heteroaril-cetona de fórmula general XV (esquema 4).



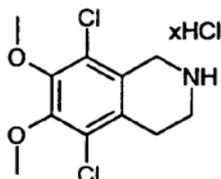
Esquema 4

Ejemplos de compuestoMétodos generales

5 Se obtuvieron todos los materiales de fuentes comerciales, a menos que se establezca de otro modo, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Se secó la DMF sobre tamices moleculares (4 Å). Se destiló el THF de sodio y benzofenona. Se registraron los espectros de EMAR (ESI) con un microespectrómetro de micro-masas Q-TOF. Se registraron los espectros de RMN (en CDCl₃, CD₃OD o DMSO-d₆) en un espectrómetro DRX 400 de Bruker o en uno Ultrashield 400 de Bruker a 400 MHz. Todos los desplazamientos químicos son en ppm en la escala de delta (δ) con relación a TMS usando el pico de CHCl₃ residual en CDCl₃, o el pico de CD₂HOD residual en CD₃OD, o el pico de CD₃SOCD₂H residual en (CD₃)₂SO como patrón interno (7,26, 3,31 ó 2,50 ppm respectivamente con relación a TMS) y el desdoblamiento fino de las señales tal como aparecen en los registros (s: singlete, d: duplete, t: triplete, q: cuartete, m: multiplete, a: señal ancha). Se realizó cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice Davisil 60 Å 35-70 mm. Se realizaron análisis de CCF en placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) y se visualizaron bajo una lámpara de UV a 254/365 nm.

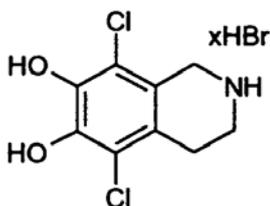
20 Preparación de productos intermedios

A continuación siguen ejemplos no limitativos sobre la síntesis de productos intermedios útiles para la preparación de compuestos de fórmula I.

25 Clorhidrato de 5,8-dicloro-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

30 Se suspendió clorhidrato de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (200 mg, 0,870 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) y se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (154 μl, 1,92 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas y entonces se evaporó para dar el compuesto del título (cuant.) como una masa de color amarillento.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4,35 (s a, 2H), 3,90 (d a, 6H), 3,50 (a, 2H), 3,05 (a, 2H).

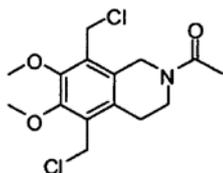
Bromhidrato de 5,8-dicloro-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

40 Se suspendió clorhidrato de 5,8-dicloro-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,0 g, 3,35 mmol) en HBr acuoso (al 48%, 10 ml) y se puso a reflujo durante 5 horas antes de

evaporación. Se evaporó el residuo restante dos veces en tolueno para dar 1,05 g (cuant.) del compuesto del título como un sólido de color pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,60 (s, 1H) 6,57 (s, 1H) 4,26 (s, 2H) 3,50 (t, 2H, J=6 Hz) 3,01 (t, 2H, J=6 Hz).

Acetamida de 5,8-bis(clorometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

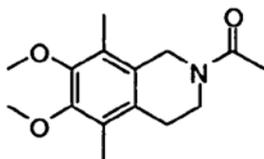


10 Se disolvió clorhidrato de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,0 g, 8,71 mmol) en agua (20 ml) y NaOH (10 ml, ac. 2 M). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (4x20 ml) y se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas y se filtraron. Se enfrió el líquido filtrado hasta 0°C antes de la adición lenta de cloruro de acetilo (620 μl, 8,71 mmol) seguido por la adición lenta de Et₃N (1,22 ml, 8,71 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 15 ta durante 30 minutos, se lavó con HCl (2x80 ml, ac. 1 M) y NaHCO₃ (80 ml, ac. sat.), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar una masa de color pálido.

Se disolvió esta masa en nitrometano (40 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente cloruro de estaño (IV) (8,15 ml, 70,0 mmol) seguido por la adición lenta de metoxicloruro de acetilo (3,18 ml, 34,8 mmol) y se agitó la mezcla resultante a ta durante 24 h. Entonces se diluyó la reacción con HCl (30 ml, ac. concentrado) y se extrajo con diclorometano (3x40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar una espuma sólida de color pálido. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc (1/2) como 25 eluyente para dar 420 mg (14%) de acetamida de 5,8-bis(clorometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como una masa pegajosa, de color pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) mez. rot. δ 4,77-4,55 (a, 2H) 4,20-4,05 (a, 2H) 3,82 (s, 6H) 4,81-4,70 (a, 2H) 3,96-3,85 (a, 2H) 3,85-3,75 (a, 1H) 3,75-3,63 (a, 2H) 2,94-2,83 (a, 2H) 2,80-2,62 (a, 30 2H) 1,46 (s, 9H). CCF (éter de pet./EtOAc 1/1) R_f 0,23.

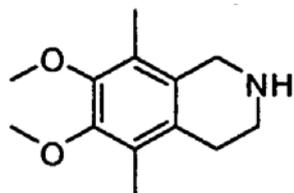
Acetamida de 6,7-dimetoxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



35 Se disolvió acetamida de 5,8-bis(clorometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-dihidroisoquinolina (420 mg, 1,26 mmol), en DMF (6 ml) a ta. Se añadió cianoborohidruro de sodio (199 mg, 3,16 mmol) y se agitó la reacción a 100°C durante 20 h. Se enfrió la reacción, se diluyó con HCl (60 ml, ac. 1 M) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ (30 ml, ac. sat.) seguido por salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar 396 mg de acetamida de 6,7-dimetoxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en bruto como un aceite de color pálido. Se usó este material en reacciones posteriores sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) mez. rot. δ 4,55 (ma) (s, 2H) 4,43 (mi) (s, 2H) 3,79 (mi) (t a, 2H) 3,78 (s, 6H) 3,65 (ma) (t a, 2H) 2,73 (ma) (t a, 2H) 2,66 (mi) (t a, 2H) 2,18 (d a, 3H) 2,13 (d a, 3H) 2,02 (s, 3H).

5 6,7-Dimetoxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



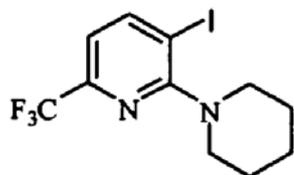
Se disolvió acetamida de 6,7-dimetoxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (396 mg) en 1,4-dioxano (10 ml). Se añadió NaOH (10 ml, ac. 2 M) y se puso la mezcla a reflujo durante 21 h. Se evaporaron los disolventes orgánicos y se extrajo el residuo ac. con diclorometano (4x20 ml). Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/MeOH/ Et_3N (20/2/1 \rightarrow 16/4/1) como eluyente para dar 116 mg (42%) de 6,7-dimetoxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un residuo aceitoso, transparente.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 3,87 (s, 2H) 3,80 (s, 6H) 3,13 (t, J= 6 Hz, 2H) 2,60 (t, J= 6 Hz, 2H) 2,14 (s, 3H) 2,09 (s, 3H).

CCF (EtOAc/MeOH/ Et_3N 16/4/1) R_f 0,35.

20

3-Yodo-2-(piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridina



Se calentó una disolución de 2-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)piridina (Tet. Lett., 1998, 39(13), 1749-1752) (350 mg, 1,14 mmol), piperidina (135 ml, 1,37 mmol) y Et_3N (640 μl , 4,56 mmol) en i-PrOH (2 ml) durante 1 h a 140°C en un reactor de microondas. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó el producto en bruto a través de cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , heptano) para proporcionar 237 mg (58%) del compuesto del título.

30

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,17 (dd, J= 7,6 Hz, J= 0,8 Hz, 1H) 6,91 (d, J= 7,6 Hz, 1H) 3,29 (m, 4H) 1,75 (m, 4H) 1,63 (m, 2H).

35 Procedimiento general para la reacción de Heck para producir compuestos X (esquema 3)

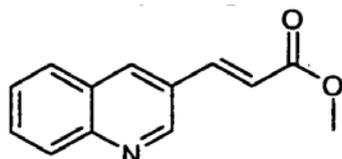
Se suspendieron bromuro de arilo X (1,0 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2% molar), DABCO (4% molar) y K_2CO_3 (1,0 equiv.) en DMF (5,2 ml/mmol de bromuro de arilo X) junto con el éster insaturado IX (1,5 equiv.). Se purgó la mezcla con argón antes de que se sellase el tubo y se calentase a 125°C durante 12 horas. Entonces, se filtró la mezcla a través de Celite, se

40

enjuagó con CH_2Cl_2 y se evaporó. Entonces se purificó el residuo restante mediante cromatografía en columna para producir compuestos XI.

5 Se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento general descrito anteriormente.

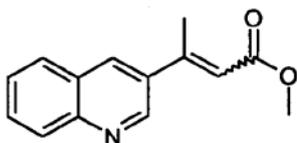
(E)-3-(Quinolin-3-il)acrilato de metilo



10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco con un rendimiento del 85% (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo 85/15 \rightarrow 50/50).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (d, 1H, $J=2,0$ Hz) 8,25 (d, 1H, $J=2,0$ Hz) 8,12 (d, 1H, $J=8,4$ Hz) 7,86 (d, 1H, $J=16,0$ Hz) 7,87-7,85 (m, 1H) 7,78-7,74 (m, 1H) 7,62-7,58 (m, 1H)
15 6,68 (d, 1H, $J=16,0$ Hz) 3,86 (s, 3H).

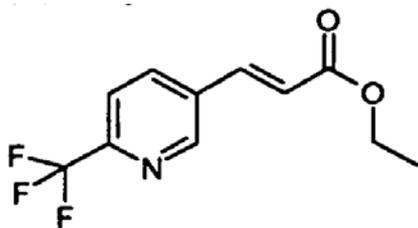
(E/Z)-3-(Quinolin-3-il)but-2-enoato de metilo



20 Se obtuvo el compuesto del título como una mezcla diastereomérica (isómeros E y Z), como un sólido de color blanco, con un rendimiento del 52%. R_f 0,2 (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo 80/20).

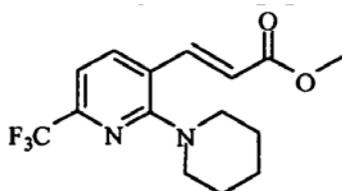
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,05 (d, 1H, $J=2,4$ Hz) 8,22 (d, 1H, $J=2,4$ Hz) 8,13-8,11 (m, 1H) 7,87-7,85 (m, 1H) 7,77-7,73 (m, 1H) 7,61-7,57 (m, 1H) 6,34-6,33 (m, 1H) 3,81 (s, 3H)
25 2,71 (s, 3H).

(E)-3-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de etilo



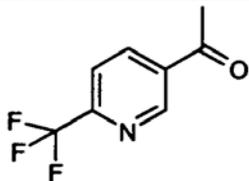
30 Se usó este material directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 97%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,85 (d, $J=1,6$ Hz, 1H) 8,00 (dd, $J=2,0, 8,0$ Hz, 1H) 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1H) 7,71 (d, $J=16,0$ Hz, 1H) 6,60 (d, $J=16,0$ Hz, 1H) 4,31 (q, $J=7,2$ Hz, 2H) 1,36 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).
35

(E)-3-(2-(Piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de metilo

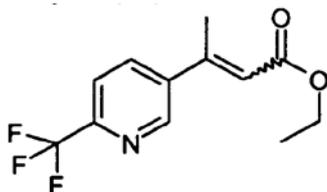
Se añadieron 70 μ l (1,0 mmol) de acrilato de metilo a una mezcla de 237 mg (0,66 mmol) de 3-yodo-2-(piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridina, 3 mg (0,01 mmol) de Pd(OAc)₂, 2,2 mg (0,02 mmol) de DABCO y 91 mg (0,66 mmol) de K₂CO₃ en 3 ml de DMF bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción en un tubo sellado a 80°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta TA, se filtró a través de Celite con elución con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, éter de pet./EtOAc 8/1) proporcionó 196 mg (94%) del compuesto del título.

¹H-RMN(CDCl₃) δ 7,74 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

15 1-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)etanona

A una disolución de 2-trifluorometil-5-bromopiridina (5,0 g, 22 mmol) en Et₂O (50 ml) se le añadió sec-BuLi (0,91 M en ciclohexano, 24 ml, 22 mmol) a -78°C. Tras 10 minutos de agitación, se añadió gota a gota N,N-dimetilaminoacetamida (2,3 ml, 24 mmol) disuelta en Et₂O (10 ml). Se continuó con la agitación a -78°C durante 1 h y entonces a ta durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (3x100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, pentano/éter 9/1) para dar el compuesto del título (2,3 g, 12 mmol, 54%) como un sólido de color amarillo claro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,26 (s a, 1H) 8,43 (d a, J=5,6 Hz, 1H) 7,83 (d a, J=7,2 Hz, 1H) 2,71 (s, 3H).

30 3-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)but-2-enoato de etilo

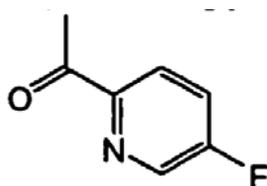
Se añadió gota a gota fosonoacetato de trietilo (6,2 ml, 31 mmol) a una suspensión de NaH (al 95%, 760 mg, 30 mmol) en THF seco (10 ml) a 0°C. Tras 30 minutos de agitación a 0°C, se añadió gota a gota 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etanona (2,3 g, 12 mmol) en THF (8 ml). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 12 h y entonces se permitió

que se enfriase hasta ta. Se vertió la mezcla de reacción en NH_4Cl sat. (ac.) (15 ml) y se extrajo con Et_2O (3x15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron (MgSO_4). Tras evaporación, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de pet./EtOAc 95/5) para dar el compuesto del título (2,9 g, 11 mmol, 94%) como un aceite de color amarillo claro, como una mezcla de isómeros E y Z.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,81 (s a, 1H) 7,92 (d a, $J=8,4$ Hz, 1H) 7,71 (d a, $J=8,0$ Hz, 1H) 6,19 (s a, 1H) 4,26 (q, $J=7,2$ Hz, 2H) 2,60 (s a, 3H) 1,34 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

10

1-(5-Fluoropiridin-2-il)etanona



Se añadió gota a gota sec-BuLi (1,9 ml, 1,4 M en hexano) a una disolución de 2-bromo-5-fluoropiridina (500 mg, 2,8 mmol) en Et_2O seco (6 ml) a -78°C . Se continuó con la agitación a esta temperatura durante 10 minutos, tras lo cual se añadió gota a gota una disolución de N,N -dimetilacetamida (290 μl , 3,1 mmol) en Et_2O seco (1 ml). Se continuó con la agitación a -78°C durante 1 h, tras lo cual se permitió que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la ta. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta -78°C y se extinguió añadiendo disolución ac. de HCl 1 M (6 ml) antes de dejarse calentar hasta ta durante la noche. Se separaron las fases acuosa y orgánica y se extrajo la fase acuosa con Et_2O (2x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron (MgSO_4). Tras filtración y evaporación cuidadosa! (el compuesto del título es volátil) se disolvió el producto en bruto aceitoso de color rojo/marrón en CH_2Cl_2 y se añadió una pequeña cantidad de SiO_2 . Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite y se eliminó el disolvente mediante evaporación para dar el compuesto del título (203 mg, 1,5 mmol, 52%) como un aceite de color naranja. Se consideró que el producto era lo suficientemente puro como para usarse directamente en la siguiente etapa sin purificación previa.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,51 (d, $J=2,8$ Hz, 1H) 8,11 (ddd, $J=0,4, 4,8, 8,8$ Hz, 1H) 7,52 (ddt, 0,8, 2,8, 8,8 Hz, 1H) 2,71 (s, 3H).

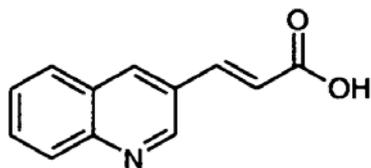
30

Procedimiento general para la hidrólisis de ésteres (esquema 3)

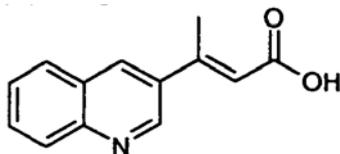
Se añadió una disolución de NaOH (s) (500 mg) en agua (1,1 ml) a una disolución metanólica del éster XI (2,5 mmol). Se continuó con la agitación a ta durante 2 h. Tras ello, se neutralizó la mezcla de reacción añadiendo HCl 1 M (ac.). Se formó un precipitado de color blanco que se aisló mediante filtración y se lavó con agua y metanol. Se secó el producto cristalino de color blanco en un horno de vacío a 45°C .

40

Se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento general descrito anteriormente.

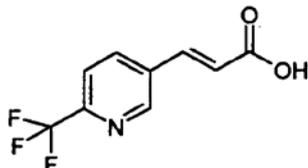
Ácido (E)-3-(quinolin-3-il)acrílico

5 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco con un rendimiento del 71% y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ácido (E)-3-(quinolin-3-il)but-2-enoico

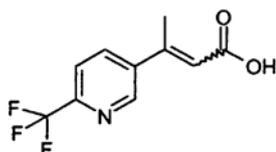
10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco con un rendimiento del 94% y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

También se prepararon los siguientes compuestos de fórmula III tal como se indica.

15 Ácido (E)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrílico

20 A una disolución de (E)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de etilo (2,65 g, 10,8 mmol) en THF/EtOH (1/1, 20 ml) se le añadió NaOH 2,28 M (ac.) (14,2 ml) a ta. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 4 h y entonces se neutralizó añadiendo HCl 1 M (ac.). Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂/MeOH 9/1 (5x20 ml), se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (2,15 g, 9,90 mmol, 91%) como un sólido de color blanquecino. Se usó este material directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

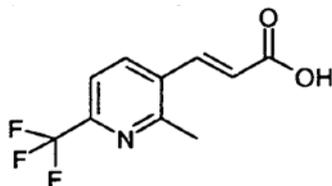
25 ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,91 (d, J=1,6 Hz, 1H) 8,29 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H) 7,85 (d, J=8,4 Hz, 1H) 7,75 (d, J=16,0 Hz, 1H) 6,75 8d, J=16,0 Hz, 1H).

30 Ácido 3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)but-2-enoico

35 A una disolución de 3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)but-2-enoato de etilo (2,9 g, 11 mmol) en EtOH/THF 1/1 (34 ml) se le añadió NaOH 1 M (ac.) (34 ml). Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 1 h tras lo que se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta ta. Se evaporaron los componentes volátiles y se neutralizó la fase acuosa restante con

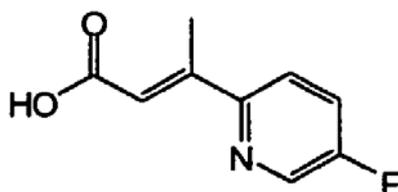
HCl 1 M (ac.). Se separó por filtración el compuesto del título (2,4 g, 10 mmol, 91%), que precipitó como un sólido de color blanco, y se secó a vacío a 55°C durante la noche. Se usó este material directamente en la siguiente etapa, sin purificación adicional.

5 Ácido (E)-3-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrílico



A una disolución de (E)-3-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de metilo (Gray, M.; Andrews, I. P.; Hook, D. F.; Kitteringham, J.; Voile, M. Tet. Lett. 2001, 41, 6237-6240.) (150 mg, 0,61 mmol) en MeOH (2,0 ml) se le añadió NaOH 1 M (ac.) (1,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 40°C. Entonces se evaporaron los componentes volátiles y se neutralizó la fase acuosa restante con HCl 1 M (ac.). Se separó por filtración el compuesto del título (141 mg, 0,61 mmol, cuant.), que precipitó como un sólido de color blanco, y se secó a vacío a 45°C. Se usó este material directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Ácido (E,Z)-3-(5-fluoropiridin-2-il)but-2-enoico



20 Se añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (740 µl, 3,7 mmol) a una suspensión de NaH (95%, 86 mg, 3,6 mmol) en THF seco (1,0 ml) a 0°C. Se continuó con la agitación a esta temperatura durante 30 minutos, tras lo cual se añadió gota a gota una disolución de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanona (200 mg, 1,4 mmol) en THF seco (1 ml) a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 6 h y entonces se dejó enfriar hasta ta durante la noche. Se extinguió la reacción mediante la adición cuidadosa de disolución ac. sat. de NH₄Cl (1,5 ml) y entonces se extrajo con Et₂O (2x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). Tras filtración y evaporación, se obtuvo (E,Z)-3-(5-fluoropiridin-2-il)but-2-enoato de etilo en bruto lo suficientemente puro como para usarse directamente en la siguiente etapa.

30 Se añadió disolución ac. de NaOH 1 M (4,2 ml) a una disolución de (E,Z)-3-(5-fluoropiridin-2-il)but-2-enoato de etilo (293 mg, 1,4 mmol) en EtOH/THF (4 ml, 1/1). Se calentó la mezcla resultante a 40°C durante 12 h y entonces se dejó enfriar hasta ta. Se evaporaron los componentes volátiles y se acidificó la fase acuosa restante hasta pH 6-7 usando disolución ac. de HCl 1 M. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (5x10 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron (MgSO₄). Tras filtración y evaporación, se obtuvo el compuesto del título (190 mg, 1,0 mmol, 75%) como una mezcla de isómeros E y Z que se consideró que era lo suficientemente puro como para usarse directamente en la siguiente etapa. No se separaron los isómeros en esta etapa.

40

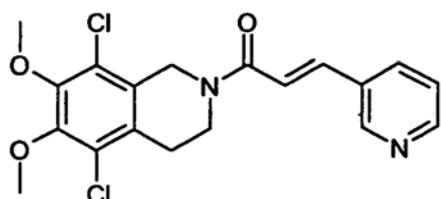
$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,48 (d, $J=3,2$ Hz, 1H) 7,78-7,73 (m, 1H) 7,66-7,60 (m, 1H) 6,63 (d, $J=1,2$ Hz, 1H) 2,56 (d, $J=1,6$ Hz, 3H).

5 Procedimiento general para el acoplamiento de amidas para producir metil éteres de fórmula I (R1=R2=metilo, esquema 1)

Se suspendieron clorhidrato de 5,8-dicloro-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,0 mmol), un ácido carboxílico de fórmula general III (1,1 mmol), EDC•HCl (1,5 mmol), HOBT (1,0 mmol), DMAP (2,0 mmol) y carbonato de cesio (2,0 mmol) en DMF (30 ml) y se agitó a ta durante 48 h. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO_3 (2x30 ml, ac. sat.), agua (3x30 ml) y salmuera y se secaron (MgSO_4). Tras evaporación, se purificaron los metil éteres de fórmula I resultantes mediante cromatografía en columna.

15 Se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento general descrito anteriormente.

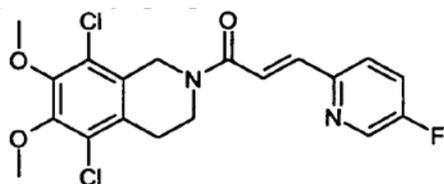
20 (E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona



Se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillento con un rendimiento del 52%, R_f 0,26 (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo 3/7).

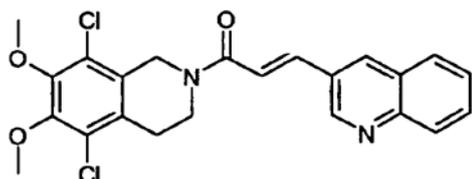
25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) mez. rot. δ 8,79 (d, 1H, $J=2,0$ Hz) 8,59 (dd, 1H, $J=1,6, 4,8$ Hz) 7,85 (td, 1H, $J=1,8, 8,0$ Hz) 7,71 (d, 1H, $J=15,6$ Hz) 7,35-7,32 (m, 1H) 7,04 (d, 1H, $J=15,6$ Hz) 4,82-4,75 (ma+mi, m, 2H) 3,99-3,84 (m, 2H) 3,91 (s a, 6H) 2,99-2,88 (m, 2H).

30 (E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2-(1H)-il)-3-(5-fluoropiridin-2-il)prop-2-en-1-ona



Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro con un rendimiento del 47%, R_f 0,28 (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo 1/1).

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) mez. rot. δ 8,53 (d, 1H, $J=2,8$ Hz) 7,74-7,62 (m, 4H) 4,82 (s a, 2H) 4,01-3,98 (m, 2H) 3,89 (s a, 6H) 2,99-2,90 (ma+mi, m, 2H).

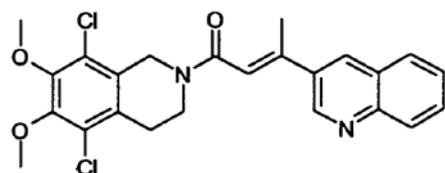
(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona

5 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco con un rendimiento del 39% (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) mez. rot. δ 9,15 (d, 1H, J=2,4 Hz) 8,26 (d, 1H, J=2,0 Hz) 8,13 (d, 1H, J=8,4 Hz) 7,90 (d, 1H, J=15,6 Hz) 7,88 (d a, 1H, J=7,2 Hz) 7,78-7,74 (m, 1H) 7,62-7,58 (m, 1H) 7,21 (d, 1H, J=15,2 Hz) 4,87-4,82 (ma+mi) (m, 2H) 3,99-3,91 (m, 2H) 3,93 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 3,00-2,94 (ma+mi, m, 2H).

(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(quinolin-3-il)but-2-en-1-ona

15

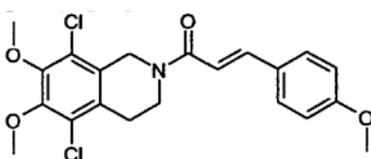


Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro con un rendimiento del 40% (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo 6/4).

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) mez. rot. δ 9,10 (d, 1H, J=2,0 Hz) 8,20 (s a, 1H) 8,13 (d a, 1H, J=8,4 Hz) 7,87 (d a, 1H, J=8,0 Hz) 7,75 (t a, 1H, J=7,8 Hz) 7,60 (t a, 1H, J=7,4 Hz) 6,57 (s a, 1H) 4,84 (ma, s a, 2H) 4,71 (mi, s a, 2H) 3,98-3,81 (ma+mi, m, 2H) 3,93 (s, 6H) 2,97-2,89 (m, 2H) 2,45 (ma, s a, 2H) 2,41 (mi, s a, 2H).

(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

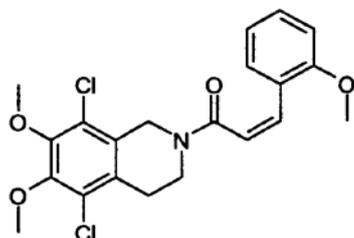
25



30 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco con un rendimiento del 43% (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo 75/25).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) mez. rot. δ 7,76-7,64 (m, 2H) 7,50 (d a, 1H, J=15,2 Hz) 7,23 (d a, 1H, J=15,2 Hz) 6,99-6,96 (m, 2H) 4,78 (mi, s a, 2H) 4,70 (ma, s a, 2H) 4,02-3,91 (m, 2H) 3,84 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,80 (s, 3H) 2,87-2,72 (m, 2H).

35

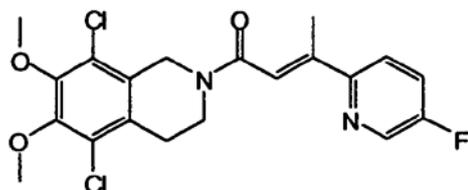
(Z)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

5 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro con un rendimiento del 46%, (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo 8/2).

¹H-RMN (400 MHz, MeOD) mez. rot. δ 7,06-7,00 (m, 2H) 7,00 (d, 1H, J=12,4 Hz) 6,95-6,91 (m, 1H) 6,63-6,61 (m, 1H) 6,56-6,52 (m, 1H) 6,08 (d, 1H, J=12,4 Hz) 4,66 (mi, s a, 2H) 4,39 (ma, s a, 2H) 3,86 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 3,79 (ma, t, 2H, J=6,0 Hz) 3,76 (s, 3H) 3,61 (mi, t, 2H, J=6,0 Hz) 2,66 (ma, t, 2H, J=6,0 Hz) 2,35 (mi, t, 2H, J=6,0 Hz).

(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-fluoropiridin-2-il)but-2-en-1-ona

15

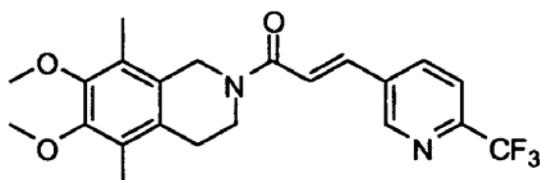


Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo con un rendimiento del 32% (SiO₂, éter de pet./EtOAc 75/25). No se aisló el isómero Z.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) mez. rot. δ 8,47 (d, J=2,8 Hz, 1H) 7,54-7,50 (m, 1H) 7,45-7,39 (m, 1H) 7,05 (ma) (s, 1H) 7,00 (mi) (s, 1H) 4,82 (ma) (s, 2H) 4,66 (mi) (s, 2H) 3,91 (s, 6H) 3,86-3,76 (m, 2H) 2,94-2,86 (m, 2H) 2,33 (s a, 3H).

También se preparó el siguiente metil éter de fórmula I (esquema 1, R1- R4=metilo) tal como se indica.

25

(E)-3-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)acrilamida de 6,7-dimetoxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

30

Se suspendieron 6,7-dimetoxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (116 mg, 0,52 mmol), ácido (E)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrílico (114 mg, 0,52 mg), PyBroP (269 mg, 0,58 mmol) y DMAP (128 mg, 1,05 mmol) en THF (12 ml) y se agitó a ta durante 2,5 h antes de evaporación. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc (2/41/1) como eluyente para dar 190 mg (87%) de (E) -3-(6-

35

(trifluorometil)piridin-3-il)acrilamida de 6,7-dimetoxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un sólido de color pálido.

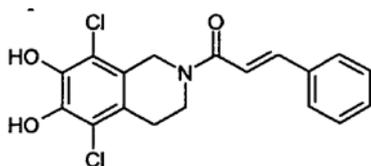
¹H-RMN (CDCl₃) mez. rot. δ 8,87 (s, 1H) 8,00 (d a, 1H) 7,72 (d a, 1H) 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H) 7,14 (d, J= 16 Hz) 4,71 (ma) (s a, 2H) 4,64 (mi) (s a, 2H) 3,93 (mi) (a, 2H) 3,88 (ma) (a, 2H) 3,81 (s, 6H) 2,82 (ma) (a, 2H) 2,76 (mi) (a, 2H) 2,18 (s, 3H) 2,16 (s, 3H). CCF (éter de pet./EtOAc 1/1) R_f 0,66.

Preparación de compuestos finales

Los siguientes ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula I mostraron todos menos del 80% de contracción restante, a una concentración de 10 μM, de bronquiolos humanos tras contracción inducida por LTD4 según el método descrito en el presente documento.

Ejemplo 1

(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona



Se suspendió cloruro de trans-cinamoilo (79 mg, 0,476 mmol) en DMF (7 ml) junto con bromhidrato de 5,8-dicloro-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (150 mg, 0,476 mmol) seguido por trietilamina (133 μl, 0,952 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas y entonces se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la mezcla resultante dos veces con bicarbonato de sodio saturado (2x40 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar una masa de color amarillento. La purificación con cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo 1/1 → 1/2) produjo 69 mg (40%) del compuesto del título como un sólido de color amarillento.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) mez. rot. δ 7,70-7,56 (m, 3H) 7,44-7,33 (m, 3H) 7,21 (d a, 1H) 4,78 (mi, s, 2H) 4,71 (ma, s, 2H) 4,00-3,93 (ma, t a, 2H) 3,92-3,86 (mi, t a, 2H) 2,92-2,86 (ma, t a, 2H) 2,85-2,69 (mi, t a, 2H).

CCF (éter de petróleo/acetato de etilo 1/1) R_f 0,33.

EMAR (ESI) calc. para C₁₈H₁₆NO₃Cl₂ [M+H] 364,0507, hallado 364,0539.

Procedimiento general para la desmetilación de metil éteres de fórmula I

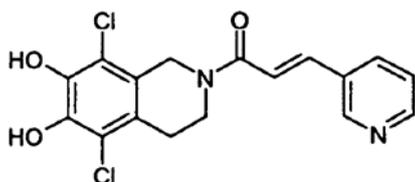
Se disolvió un metil éter de fórmula I (R1,R2=Me) (1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Entonces se añadió lentamente tribromuro de boro (1 M en CH₂Cl₂, 3,0 equiv.) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 5 minutos, luego a ta durante 12 h. Se extinguieron las reacciones con metanol (5 ml) y se evaporaron hasta sequedad. Se disolvió el residuo obtenido en metanol (20 ml), se añadió bicarbonato de sodio (6,16 mmol) y se agitó la suspensión resultante a ta durante 30 minutos antes de evaporación.

Entonces se purificaron los productos en bruto resultantes mediante cromatografía en columna.

Ejemplo 2

5

(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona



10 Se obtuvo el compuesto del título a partir de (E)-1-(5,8-dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona como un sólido de color naranja con un rendimiento del 19%, R_f 0,08 (SiO₂, acetato de etilo).

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) mez. rot. δ 9,59 (s a, 1H (OH)) 8,91 (s a, 1H) 8,56 (dd, 1H, J=1,6, 4,8 Hz) 8,23 (d a, 1H, J=8,0 Hz) 7,59-7,43 (m, 3H) 4,74 (mi, s a, 2H) 4,63 (ma, s a, 2H) 3,97-3,94 (ma, m, 2H) 3,83-3,76 (mi, m, 2H) 2,83-2,73 (ma, m, 2H) 2,73-2,65 (mi, m, 2H).

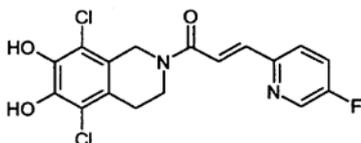
EMAR (ESI) calc. para C₁₇H₁₅Cl₂N₂O₃ [M+H] 365,0460, hallado 365,0425.

20

Ejemplo 3

(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2-(1H)-il)-3-(5-fluoropiridin-2-il)prop-2-en-1-ona

25



Se obtuvo el compuesto del título a partir de (E)-1-(5,8-dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2-(1H)-il)-3-(5-fluoropiridin-2-il)prop-2-en-1-ona como un sólido de color amarillo con un rendimiento del 86%, R_f 0,13 (SiO₂, cloroformo/metanol 9/1).

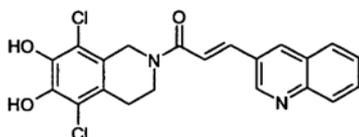
30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) mez. rot. δ 9,60 (s, 1H) 9,57 (s, 1H(OH)) 8,63 (s, 1H) 7,94-7,90 (m, 1H) 7,83-7,80 (m, 1H) 7,56 (s, 2H) 4,70 (mi, s a, 2H) 4,63 (ma, s a, 2H) 3,90-3,80 (ma+mi, m, 2H) 2,78-2,67 (ma+mi, m, 2H). EMAR (ESI) calc. para C₁₇H₁₃Cl₂FN₂O₃ [M+H] 383,0366, hallado 383,0354.

35

Ejemplo 4(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona

5



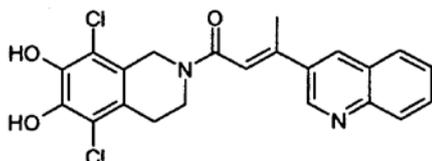
Se obtuvo el compuesto del título en bruto a partir de (E)-1-(5,8-dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)3-(quinolin-3-il)prop-2-en-1-ona, y se purificó mediante el siguiente procedimiento: se disolvió el producto en bruto en metanol. Tras la adición de una pequeña cantidad de SiO₂, se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo aceitoso en una pequeña cantidad de metanol y se precipitó el producto mediante la adición de éter de petróleo. Se decantó el disolvente. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color verdoso con un rendimiento del 61%.

¹H-RMN (400 MHz, MeOD) mez. rot. δ 9,60 (d a, 1H, J=9,2 Hz) 9,40 (s a, 1H) 8,35 (d a, 1H, J=8,4 Hz) 8,23 (d a, 1H, J=8,4 Hz) 8,17 (t a, 1H, J=7,6 Hz) 7,99 (t a, 1H, J=7,6 Hz) 7,90-7,71 (m, 2H) 4,79 (s a, 2H) 4,09-4,03 (ma, m, 2H) 3,98-3,92 (mi, m, 2H) 3,00-2,92 (ma, m, 2H) 2,89-2,81 (mi, m, 2H).EMAR(ESI) calc. para C₂₁H₁₇Cl₂N₂O₃ [M+H] 415,0616, hallado 415,0598.

20

Ejemplo 5(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(quinolin-3-il)but-2-en-1-ona

25



Se obtuvo el compuesto del título a partir de (E)-1-(5,8-dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(quinolin-3-il)but-2-en-1-ona como un sólido de color amarillo con un rendimiento del 14% (SiO₂, acetato de etilo/metanol 95/5).

30

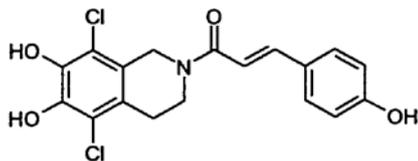
¹H-RMN (400 MHz,) mez. rot. δ 9,62-9,57 (m, 1H) 9,23-9,18 (m, 1H) 8,54-8,49 (m, 1H) 8,06-8,01 (m, 2H) 7,80-7,76 (m, 1H) 7,66-7,63 (m, 1H) 6,91 (s, 1H) 4,63 (s a, 2H) 3,82-3,79 (m, 2H) 2,79-2,73 (ma+mi, m, 2H) 2,33 (ma, s a, 3H) 2,23 (mi, s a, 3H).

EMAR (ESI) calc. para C₂₂H₁₉Cl₂N₂O₃ [M+H] 429,0773, hallado 429,0836.

35

Ejemplo 6(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

5



Se obtuvo el compuesto del título a partir de (E)-1-(5,8-dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona como un sólido de color naranja con un rendimiento del 97%, R_f 0,34 (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo 1/1 + 15% de EtOH).

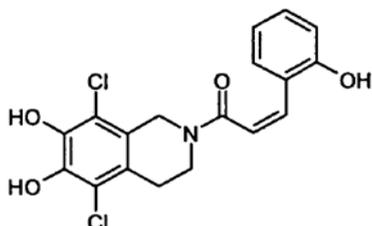
10

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) mez. rot. δ 7,60-7,51 (m, 3H) 7,07-6,95 (m, 1H) 6,82-6,80 (m, 2H) 4,80-4,69 (mi+ma) (m, 2H) 4,00-3,84 (ma+mi, m, 2H) 2,94-2,77 (ma+mi m, 2H).

15 EMAR (ESI) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ [M+H] 380,0456, hallado 380,0393.

Ejemplo 7(Z)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

20



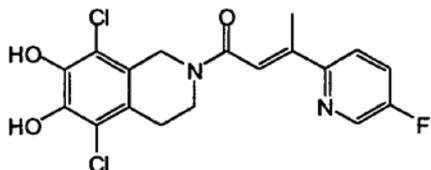
Se obtuvo el compuesto del título a partir de (Z)-1-(5,8-dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metoxifenil)prop-2-en-1-ona como un sólido de color amarillo con un rendimiento del 29%, R_f 0,38 (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo 1/1 + 5% de EtOH).

25

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) mez. rot. δ 7,96-7,83 (m, 1H) 7,61-7,47 (m, 1H) 7,38-7,27 (m, 1H) 7,22-7,17 (m, 1H) 6,88-6,84 (m, 2H) 4,78-4,75 (mi+ma) (m, 2H) 4,00-3,87 (m, 2H) 2,97-2,79 (ma+mi, m, 2H).

30

EMAR (ESI) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ [M+H] 380,0456, hallado 380,0422.

Ejemplo 8(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-fluoropiridin-2-il)but-2-en-1-ona

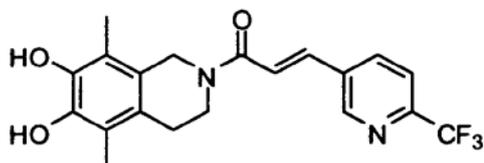
5

Se obtuvo el compuesto del título a partir de (E)-1-(5,8-dicloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(5-fluoropiridin-2-il)but-2-en-1-ona como un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 40% (SiO₂, éter de pet./EtOAc 4/6 → 4/6+10% de EtOH).

10

¹H-RMN (CDCl₃) mez. rot. δ 8,48 (d, J=3,2 Hz, 1H) 7,56-7,49 (m, 1H) 7,47-7,38 (m, 1H) 7,05 (ma) (s, 1H) 7,01 (mi) (s, 1H) 4,79 (ma) (s, 2H) 4,64 (mi) (s, 2H) 3,95 (mi) (t, J=6,0 Hz, 2H) 3,80 (ma) (t, J=6,0 Hz, 2H) 2,91-2,82 (m, 2H) 2,33 (ma) (s, 3H) 2,28 (mi) (s, 3H).

15

Ejemplo 9(E)-3-(6-(Trifluorometil)piridin-3-il)acrilamida de 6,7-dihidroxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

20

Se disolvió (E)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilamida de 6,7-dimetoxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (190 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (13 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente tribromuro de boro (1,49 ml, 1,49 mmol, 1 M en diclorometano). Se agitó la suspensión resultante a 0°C durante 15 minutos, entonces a ta durante 3,5 h y finalmente se puso a reflujo durante 1,5 h. Se enfrió la reacción, se extinguió con MeOH (5 ml) y se evaporó. Se disolvió el residuo en MeOH (15 ml), se neutralizó con NaHCO₃ (57 mg, 0,68 mmol) y se evaporó. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida usando éter de pet./EtOAc/MeOH (4/6/1) como eluyente para dar 165 mg (93%) de (E)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilamida de 6,7-dihidroxi-5,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como una masa de color rojizo.

25

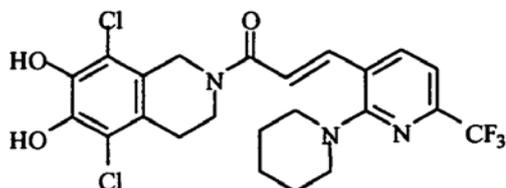
¹H-RMN (CD₃OD) mez. rot. δ 8,93 (s, 1H) 8,31 (d, J = 8 Hz, 1H) 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H) 7,63 (m, 1H) 7,51 (d, J= 16 Hz) 4,70 (mi) (s, 2H) 4,63 (ma) (s, 2H) 3,93 (ma) (t a, 2H) 3,85 (mi) (t a, 2H) 2,77 (ma) (t a, 2H) 2,69 (mi) (t a, 2H) 2,12 (s, 3H) 2,08 (s, 3H).

35

CCF (éter de pet./EtOAc/MeOH 5/5/1) R_f 0,58.

Ejemplo 10

(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-(piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)prop-2-en-1-ona



5

Se añadió NaOH (ac.1,0 M, 2,9 ml, 2,9 mmol) a una disolución de (E)-3-(2-(piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de metilo (181 mg, 0,58 mmol) en THF/EtOH 1/1 (6 ml). Se agitó la mezcla durante 24 h a ta. Se diluyó la disolución con agua y se acidificó con HCl 1 M. Se recogió el precipitado a través de filtración, se secó a vacío y se usó directamente en la siguiente etapa.

Se suspendió ácido (E)-3-(2-(piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrílico (150,0 mg, 0,50 mmol) en THF seco (7,0 ml). Se añadieron DMAP (111,4 mg, 0,91 mmol) y carbonato de cesio (296,0 mg, 0,91 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 15 minutos. Entonces se añadieron bromhidrato de 5,8-dicloro-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (143,0 mg, 0,45 mmol), EDC•HCl (130,6 mg, 0,68 mmol), HOBt (69,8 mg, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo el producto con EtO-Ac. Se secaron (MgSO₄) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se concentraron. Se realizó en primer lugar la purificación usando cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH 98/2→ 95/5) y entonces mediante exclusión molecular (Sephadex LH20; CHCl₃/MeOH 1/1) para producir 55,0 mg (24%) del producto del título.

¹H-RMN (CD₃OD) mez. rot. δ 8,11 (ma) (d, J= 7,2 Hz, 1H) 8,05 (mi) (d, J= 7,2 Hz, 1H) 7,66 (m, 1H) 7,30 (sa, 1H), 7,26 (d, J=7,6 Hz, 1H) 4,79 (mi) (s, 2H) 4,74 (ma) (s, 2H) 3,97 (ma) (t a, 2H) 3,90 (mi) (t a, 2H) 3,26 (m, 4H) 2,88 (ma) (t a, 2H) 2,81 (mi) (t a, 2H) 1,68 (m, 6H).

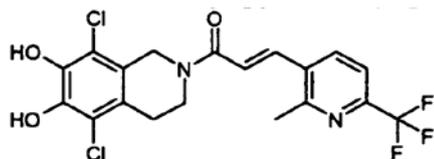
EMAR (ESI) calc. para C₂₃H₂₃N₃O₃Cl₂ [M+H] 516,1069, hallado 516,1116.

30

Ejemplo 11

(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)prop-2-en-1-ona

35



Se suspendieron bromhidrato de 5,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6,7-diol (183 mg, 0,58 mmol), ácido (E)-3-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrílico (140 mg, 0,64 mmol), EDC•HCl (167 mg, 0,87 mmol), HOBt (89 mg, 0,58 mmol), DMAP (147 mg, 1,2 mmol) y Cs₂CO₃ (391 mg, 1,2 mmol) en DMF (15 ml) y se agitó a ta durante 12 h. Entonces se di-

40

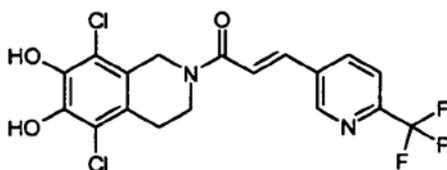
luyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ (2x30 ml, ac. sat.), agua (3x30 ml) y salmuera y se secaron (MgSO₄). Tras filtración y evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5) y entonces se purificó adicionalmente mediante cromatografía de exclusión molecular (Sephadex, CHCl₃:MeOH 1:1) para dar el compuesto del título (28 mg, 63 mmol, 11%) como un sólido de color amarillo.

¹H-RMN (CD₃OD) mez. rot. δ 8,33 (ma) (d, J=8,0 Hz, 1H) 8,28 (mi) (d, J=8,0 Hz, 1H) 7,88 (ma) (d, J=15,6 Hz, 1H) 7,84 (mi) (d, J=15,6 Hz, 1H) 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H) 7,35 (ma) (d, J=15,6 Hz, 1H) 7,29 (mi) (d, J=15,6 Hz, 1H) 4,81 (mi) (s, 2H) 4,76 (ma) (s, 2H) 3,98 (ma) (t, J=6,0 Hz, 2H) 3,92 (mi) (t, J=6,0 Hz, 2H) 2,91 (ma) (t, J=5,6 Hz, 2H) 2,84 (mi) (t, J=5,6 Hz, 2H) 2,70 (s, 3H).

EMAR (ESI) calc. para C₁₉H₁₆Cl₂F₃N₂O₃ [M+H] 447,0490, hallado 447,0550.

Ejemplo 12

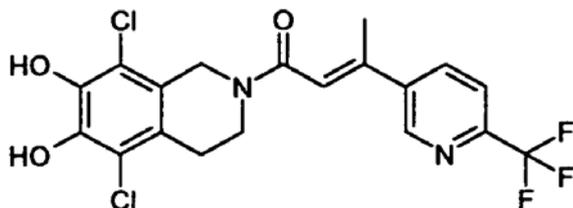
(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)prop-2-en-1-ona



A una disolución de CDI (83 mg, 0,51 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió ácido (E)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)acrílico (100 mg, 0,46 mmol). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 1 h tras añadirse HOBt (35 mg, 0,23 mmol) y bromhidrato de 5,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6,7-diol (145 mg, 0,46 mmol). Se continuó con el calentamiento a reflujo durante 3 h antes de permitirse que la mezcla de reacción se enfriase hasta ta. Entonces se vertió en agua (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron (MgSO₄). Tras filtración y evaporación, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc:éter de petróleo 50:50) para dar un sólido de color amarillo brillante que se purificó adicionalmente precipitando el producto en EtOAc mediante la adición de éter de petróleo. Tras la decantación del disolvente y secado, se obtuvo el compuesto del título (110 mg, 0,25 mmol, 55%) como un sólido de color rojizo claro.

¹H-RMN (CD₃OD) mez. rot. δ 8,98 (ma) (s, 1H) 8,94 (mi) (s, 1H) 8,36-8,33 (m, 1H) 7,87-7,83 (m, 1H) 7,71-7,63 (m, 1H) 7,57-7,52 (m, 1H) 4,82 (mi) (s, 2H) 4,76 (ma) (s, 2H) 3,99 (ma) (t, J=6,0 Hz, 2H) 3,91 (mi) (t, J=6,0 Hz, 2H) 2,92 (ma) (t, J=6,0 Hz, 2H) 2,83 (mi) (t, J=6,0 Hz, 2H).

EMAR (ESI) calc. para C₁₈H₁₄Cl₂F₃N₂O₃ [M+H] 433,0334, hallado 433,0338.

Ejemplo 13(E)-1-(5,8-Dicloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(6-trifluorometilpiridin-3-il)but-2-en-1-ona

5

10

15

20

25

30

A una disolución de ácido 3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)but-2-enoico (2,4 g, 10 mmol) en EtOAc (24 ml) se le añadió CDI (1,7 g, 11 mmol). Tras calentamiento a reflujo durante 1 h, la CCF (CH₂Cl₂:MeOH 9:1) confirmó que se había consumido el ácido 3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)but-2-enoico. Entonces se añadió bromhidrato de 5,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6,7-diol (3,1 g, 9,7 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Tras enfriamiento hasta ta, se diluyó la mezcla con EtOAc (24 ml) y se disolvieron los sólidos restantes con pequeñas cantidades de HCl 1 M (ac.). Se separaron las fases acuosa y orgánica y se neutralizó la fase acuosa mediante la adición de NaOH 1 M (ac.). Se extrajo el producto, que precipitó como un sólido pegajoso, con EtOAc (5x24 ml, extracción difícil). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ sat. (ac.), agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). Se purificó el compuesto del título en bruto (3,6 g) dos veces mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 98:2) (cantidad del compuesto del título tras la segunda cromatografía: 1,95 g). Entonces se lavó el producto con MeOH repetidamente para producir el compuesto del título puro (1,0 g, 2,3 mmol, 23% (isómero E puro, el isómero Z no pudo aislarse)) como un sólido de color amarillo claro.

¹H-RMN (CD₃OD) mez. rot. δ 8,92 (ma) (d, J=2,0 Hz, 1H) 8,88 (mi) (d, J=1,6 Hz, 1H) 8,21 (ma) (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H) 8,17 (mixto, J =2,0, 8,4 Hz, 1H) 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H) 6,72 (ma) (s a, 1H) 6,70 (mi) (s a, 1H) 4,72 (ma) (s, 2H) 4,66 (mi) (s, 2H) 3,91 (mi) (t, J=6,0 Hz, 2H) 3,82 (ma) (t, J=6,0 Hz, 2H) 2,87-2,82 (m, 2H) 2,29 (ma) (d, J=1,2 Hz, 3H) 2,19 (mi) (d, J=1,0 Hz, 3H).

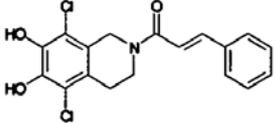
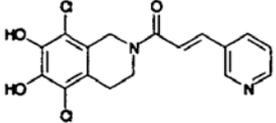
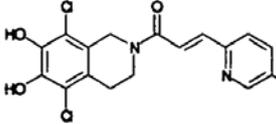
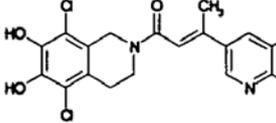
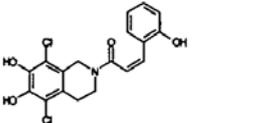
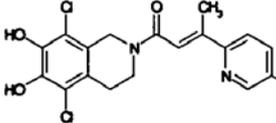
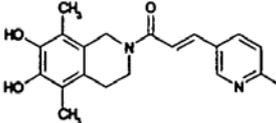
EMAR (ESI) calc. para C₁₉H₁₆Cl₂F₃N₂O₃ [M+H] 447,0490, hallado 447,0374.

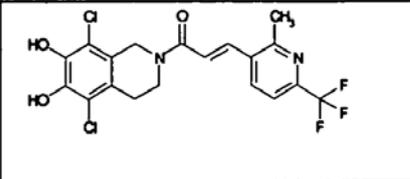
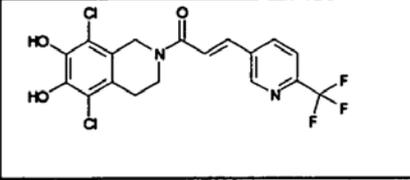
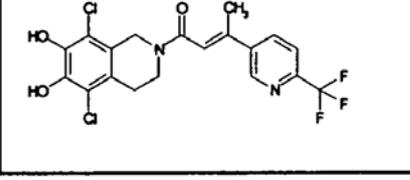
Ejemplos biológicosEjemplo biológico 1

35

Se tabula a continuación la contracción restante, tras pretratamiento con diversos ejemplos de compuesto a una concentración de 10 μM, de bronquiolos humanos tras contracción inducida por leucotrieno D₄ (10 nM) según el método *in vitro* descrito en el presente documento anteriormente.

40

Estructura	Número de ejemplo	Contracción restante (%)
	1	41
	2	44
	3	24
	5	31
	7	71
	8	76
	9	75

	11	9
	12	6
	13	7

Ejemplo biológico 2

Se tabula a continuación la contracción restante, tras pretratamiento con diversos ejemplos de compuesto a una concentración de 10 μM , de bronquiolos humanos o bronquios de rata tras la inducción de contracción mediante tratamiento con los agentes contráctiles acetilcolina (100 μM), carbacol (10 μM), histamina (100 μM), metacolina (100 μM) o una mezcla de acetilcolina (100 μM), leucotrieno D4 (LTD4) (0,01 μM) e histamina (100 μM), según el método *in vitro* descrito en el presente documento anteriormente:

10

AGENTE CONTRÁCTIL [concentración (μM)]	ESPECIE	COMPUESTO (NÚMERO DE EJEMPLO)	CONTRACCIÓN RESTANTE (%)
Acetilcolina (100 μM)	ser humano	12	4
		13	7
	rata	12	40
		13	52
Carbacol (10 μM)	ser humano	12	10
	rata	12	27
Histamina (100 μM)	ser humano	12	1
		13	3
Metacolina (100 μM)	ser humano	12	7
	rata	12	49
Mezcla de acetilcolina (100 μM), LTD4 (0,01 μM) e histamina (100 μM)	ser humano	3	43
		11	25
		12	12
		13	18

Ejemplo biológico 3, modelo *in vitro* de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas

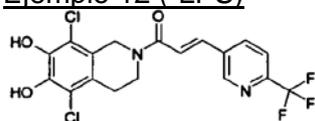
Se descongelaron CMSP crioconservadas (SeraCare, n.º 72001), se lavaron con medios de cultivo (RPMI-1640 de Invitrogen, n.º 61870-036 + 10% de suero bovino fetal inactivado por calor de Invitrogen, n.º 10082-147 + penicilina 100 U/ml + estreptomina 100 µg/ml) y se sometieron a prueba para determinar la viabilidad usando azul tripano (viabilidad de CMSP = 96%). Entonces se resuspendieron las células hasta 1×10^6 células/ml en medios de cultivo y se sembraron 0,5 ml en placas de cultivo de 24 pocillos (5×10^5 células/pocillo) antes de la incubación durante 30 minutos a 37°C con el 5% de CO₂ antes de la adición de un compuesto de la presente invención (10 µM) o dexametasona (1 µM). Una hora después, se añadió LPS (0,1 µg/ml, *Salmonella abortus equi*, Sigma, n.º L1887) y se incubaron las células durante otras 24 h antes de la recogida de los sobrenadantes de cultivo celular, que se sometieron a ensayo para determinar la presencia de MCP-1 y LTB₄.

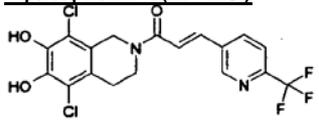
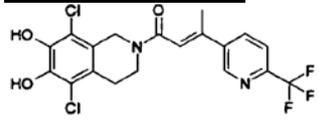
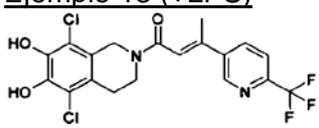
Se cuantificaron los niveles de MCP-1 empleando un ensayo basado en Luminex según las instrucciones del fabricante. Se recogieron los datos usando un aparato Luminex 100 (Luminex Corporation, Austin, TX). Se generaron curvas patrón usando una ecuación de ajuste de curva logística de 5 parámetros ponderada mediante 1/y (StarStation V 2.0; Applied Cytometry Systems, Sacramento, CA). Se interpoló cada lectura de muestra a partir de la curva patrón apropiada. Se multiplicaron las concentraciones calculadas por el factor de dilución apropiado cuando fue necesario.

Se cuantificaron los niveles de LTB₄ mediante ELISA siguiendo las instrucciones del fabricante. Se detectaron las lecturas de absorbancia usando un lector de microplacas ThermoMax (Molecular Devices). Se generaron curvas patrón usando una ecuación de ajuste de curva logística de 4 parámetros (SoftMax Pro 4.7.1; Molecular Devices). Se interpoló cada lectura de muestra a partir de la curva patrón apropiada. Se promediaron valores de muestra interpolados por duplicado y se calcularon las desviaciones estándar. Se multiplicaron las concentraciones calculadas por el factor de dilución apropiado.

Se tabula a continuación el efecto inhibitorio de compuestos de la presente invención, dexametasona y vehículo sobre la producción de MCP-1 y LTB₄ en el modelo de CMSP tal como se describió anteriormente en el presente documento, con producción de mediadores inducida por LPS (+LPS) o sin ella (-LPS).

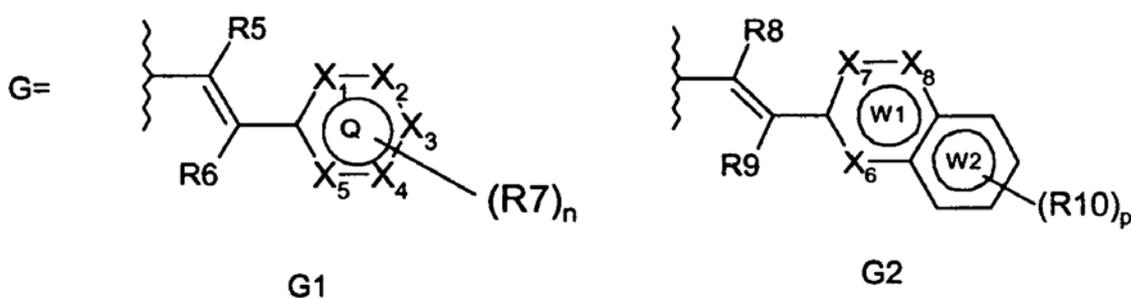
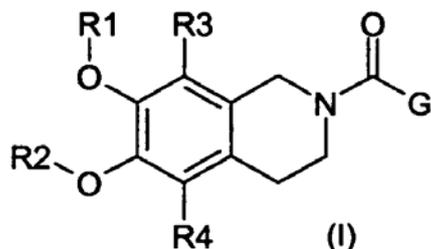
<u>Compuesto</u>	<u>MCP-1 medio (pg/ml)</u>	<u>Desviación estándar (MCP-1)</u>	<u>LTB-4 medio (pg/ml)</u>	<u>Desviación estándar (LTB-4)</u>
<u>Vehículo (-LPS)</u>	<u>133,5</u>	<u>19,2</u>	<u>2,9</u>	<u>0,5</u>
<u>Vehículo (+LPS)</u>	<u>858,2</u>	<u>25,5</u>	<u>30,4</u>	<u>1,5</u>
<u>Ejemplo 12 (-LPS)</u>	<u>229,7</u>	<u>60,9</u>	<u>3,9</u>	<u>0,2</u>



<u>Ejemplo 12 (+LPS)</u> 	<u>303,1</u>	<u>94,3</u>	<u>9,9</u>	<u>2,3</u>
<u>Ejemplo 13 (-LPS)</u> 	<u>217,1</u>	<u>45,7</u>	<u>4,3</u>	<u>0,2</u>
<u>Ejemplo 13 (+LPS)</u> 	<u>256,7</u>	<u>11,5</u>	<u>9,8</u>	<u>0,8</u>
<u>Dexametasona (-LPS)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>2,7</u>	<u>0,7</u>
<u>Dexametasona (+LPS)</u>	<u>1425,6</u>	<u>193,8</u>	<u>12,6</u>	<u>0,3</u>

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula I



5 en la que

R1 se selecciona de H y metilo;

R2 se selecciona de H y metilo;

10 R3 se selecciona de H, fluoro, cloro, bromo, alquilo C1-3 y CH₂-fenilo;

R4 se selecciona de H, fluoro, cloro, bromo, alquilo C1-3 y CH₂-fenilo;

15 G se selecciona de G1 y G2;

en G1 la estereoquímica del doble enlace de G1, al que se unen los sustituyentes R5 y R6, es tal que R5 y R6 se orientan en un modo cis, o en un modo trans, uno con relación al otro;

20 R5 se selecciona de H, alquilo C1-5, CH₂-fenilo y fluoroalquilo C1-5;

R6 se selecciona de H, alquilo C1-5, CH₂-fenilo y fluoroalquilo C1-5;

25 X1, X2, X3, X4 y X5 se seleccionan, independientemente entre sí, de N y C; 0 (cero), 1 ó 2 de X1, X2, X3, X4 y X5 es N; Q está sustituido opcionalmente con un máximo de "n" sustituyente(s) R7 seleccionado(s) independientemente en cualquier átomo de carbono de anillo sustituible, en el que "n" representa un número entero;

30 el número entero "n" es de 0 a 2;

5 R7 se selecciona de alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halo, hidroxilo, alquilen C0-3-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-NH₂, alquilen C0-3-NH-alquilo C1-3, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂, en los que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, N(alquileno C4-5), alquiltio C1-5, S(O)-alquilo C1-5, SO₂-alquilo C1-5, fluoroalquiltio C1-5, NH(CO)-alquilo C1-5, NH(CO)-alcoxilo C1-5, NHSO₂-alquilo C1-5, (CO)-alquilo C1-5, COOH, (CO)-alcoxilo C1-5, (CO)NH₂, (CO)NH-alquilo C1-5, (CO)N(alquilo C1-5)₂, en los que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, ciano, SO₂NH-alquilo C0-5, nitro, arilo, heteroarilo, azido (N₃) y morfolinilo;

10 en G2 la estereoquímica del doble enlace de G2, al que se unen los sustituyentes R8 y R9, es tal que R8 y R9 se orientan en un modo cis, o en un modo trans, uno con relación al otro;

15 R8 se selecciona de H, alquilo C1-5, CH₂-fenilo y fluoroalquilo C1-5;

R9 se selecciona de H, alquilo C1-5, CH₂-fenilo y fluoroalquilo C1-5;

20 los anillos condensados W1 y W2 representan juntos un sistema aromático bicíclico, en el que X6, X7 y X8, independientemente entre sí, se seleccionan de N y C; ninguno o uno de X6, X7 y X8 es N; dicho sistema aromático bicíclico está sustituido opcionalmente con un máximo de "p" sustituyente(s) R10 seleccionado(s) independientemente, en cualquier átomo de carbono de anillo sustituible de cualquiera de los anillos W1 y W2, en el que "p" representa un número entero;

25 el número entero "p" es de 0 a 2;

30 R10 se selecciona de alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halo, hidroxilo, alquilen C0-3-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-NH₂, alquilen C0-3-NH-alquilo C1-3, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂, en los que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, N(alquileno C4-5), alquiltio C1-5, S(O)-alquilo C1-5, SO₂-alquilo C1-5, fluoroalquiltio C1-5, NH(CO)-alquilo C1-5, NH(CO)-alcoxilo C1-5, NHSO₂-alquilo C1-5, (CO)-alquilo C1-5, COOH, (CO)-alcoxilo C1-5, (CO)NH₂, (CO)NH-alquilo C1-5, (CO)N(alquilo C1-5)₂, en los que el alquilo C1-5 puede ser igual o diferente, ciano, SO₂NH-alquilo C0-5, nitro, arilo, heteroarilo, azido (N₃) y morfolinilo;

35 como base libre, un ácido en su forma protonada no cargada o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo y como un estereoisómero puro, una mezcla racémica, diastereomérica o escalémica;

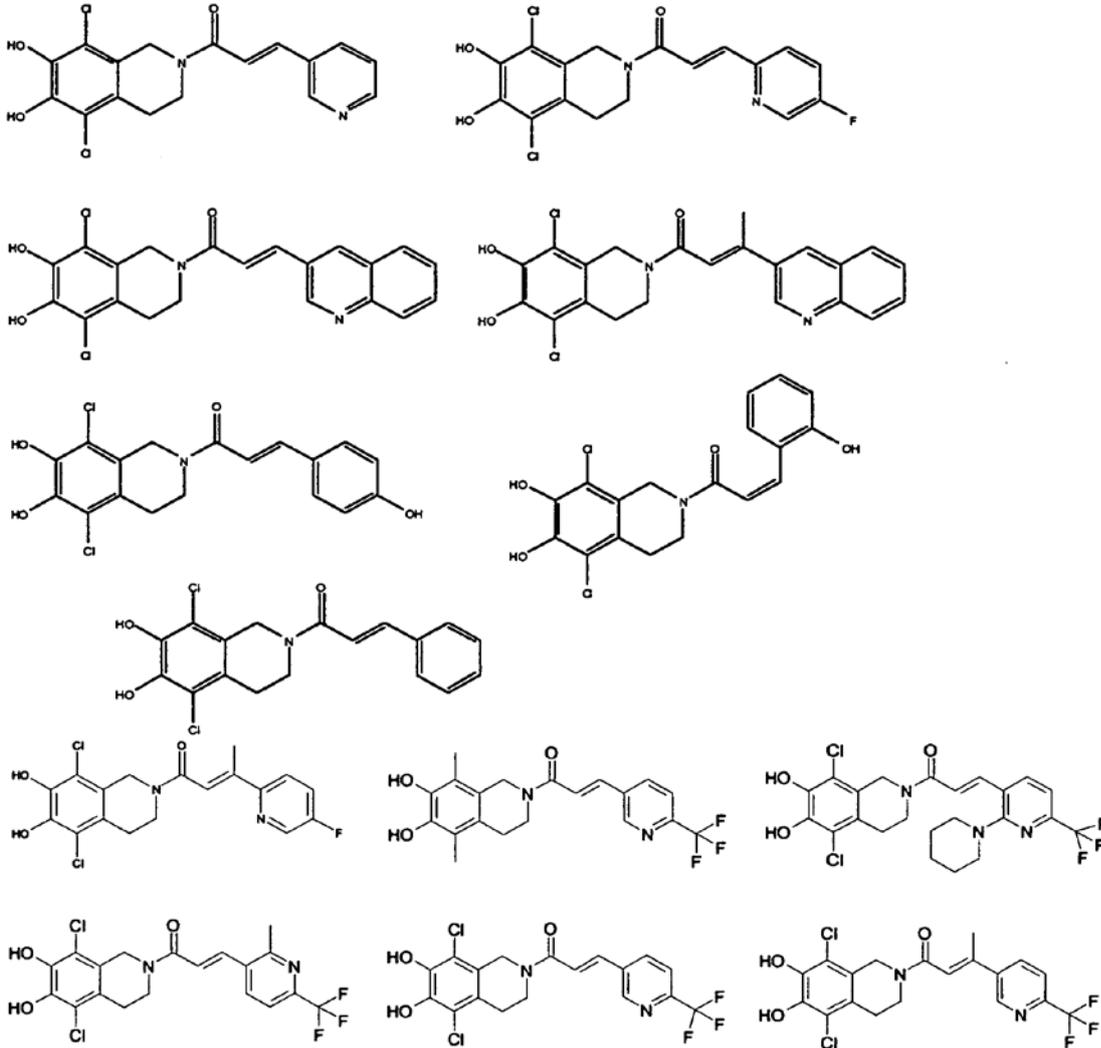
40 con la condición de que

ambos de R1 y R2 no son metilo.

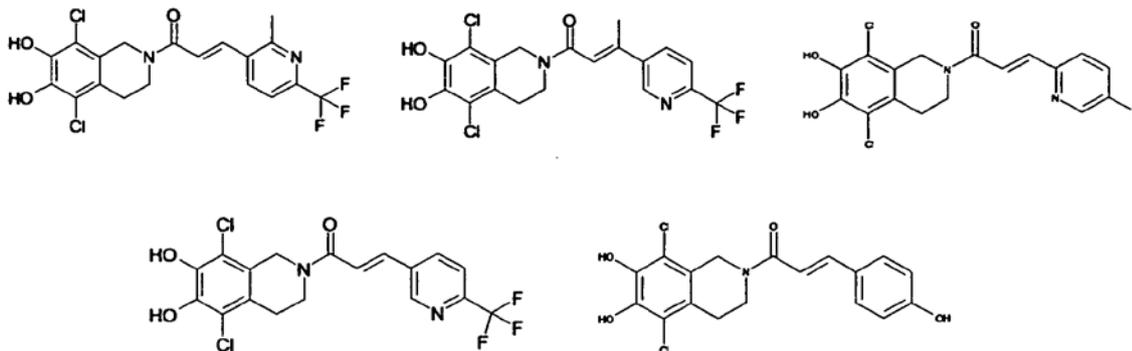
45 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R1 y R2 son H, y R3 y R4, independientes entre sí, se seleccionan de H, fluoro, cloro, bromo y metilo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R3 y R4 son cloro.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que G es G1, la estereoquímica del doble enlace de G1, al que se unen los sustituyentes R5 y R6, es tal que R5 y R6 se orientan en un modo trans uno con relación al otro, R5 es H, y R6 es H o metilo.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que G es G1 y al menos uno de X1 a X5 es N.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que G es G1, "n" es 1 ó 2, y R7 se selecciona de alquilo C1-C3, trifluorometilo, halo, hidroxilo, N(alquileo C4-5), metoxilo, SO2-Me, ciano, tienilo, nitro, fenilo, morfolinilo y NMe2.
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R7 se selecciona de metilo, trifluorometilo, fluoro, cloro y NMe2.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que G es G2, la estereoquímica del doble enlace de G2, al que se unen los sustituyentes R8 y R9, es tal que R8 y R9 se orientan en un modo trans uno con relación al otro, y R8 y R9 se seleccionan, independientemente entre sí, de H y metilo.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, u 8, en el que G es G2, al menos uno de X6 a X8 es N.
10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



5 12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende un anti-asmático, en el que el mecanismo de acción principal del anti-asmático se selecciona del

grupo que consiste en β 2-agonista, anticolinérgico y antagonista de calcio, o en el que el antiasmático es un corticosteroide.

- 5 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o composición según la reivindicación 12 ó 13, para su uso en terapia.
- 10 15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o composición según la reivindicación 12 ó 13, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o estado caracterizado por broncoconstricción o inflamación del aparato respiratorio.
16. Compuesto para su uso según la reivindicación 15, en el que dicha enfermedad o estado se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, fibrosis quística, bronquiolitis y displasia broncopulmonar.