



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 783**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07802224 .1**

96 Fecha de presentación : **08.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2086969**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54

Título: **3-ciano-5-tiazaheteroaril-dihidropiridinas y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.**

30

Prioridad: **22.09.2006 DE 10 2006 044 696**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2011

73

Titular/es:
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72

Inventor/es: **Bärfacker, Lars;
Kolkhof, Peter;
Schlemmer, Karl-Heinz;
Grosser, Rolf y
Nitsche, Adam**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 783 T3

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

DESCRIPCIÓN

3-Ciano-5-tiazaheteroaril-dihidropiridinas y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

5 La presente solicitud se refiere a nuevas 3-ciano-5-tiazolil- y 3-ciano-5-tiadiazolil-1,4-dihidropiridinas aril-sustituidas, procedimientos para su preparación, su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como su uso para preparar fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiovasculares.

10 La aldosterona desempeña un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis de líquidos y electrolitos, fomentando en el epitelio de la nefrona distal la retención de sodio y la secreción de potasio, lo que contribuye a la estabilización del volumen extracelular y con ello a la regulación de la tensión arterial. Además, la aldosterona desarrolla efectos directos sobre la estructura y función del sistema cardiovascular, no estando claro aún de manera exhaustiva los mecanismos en los que se basa para ello [R.E. Booth, J.P. Johnson, J.D. Stockand, Adv. Physiol. Educ. 26 (1), 8-20 (2002)].

15 La aldosterona es una hormona esteroidea que se forma en la glándula de la corteza suprarrenal. Su producción se regula de manera indirecta muy esencialmente dependiendo del riego sanguíneo del riñón. Cada disminución del riego sanguíneo del riñón conduce en el riñón a una distribución de la enzima renina en la circulación sanguínea. Ésta activa a su vez la formación de angiotensina II que por un lado actúa de manera constrictiva sobre los vasos sanguíneos arteriales, sin embargo por otro lado estimula también la formación de aldosterona en la glándula de la corteza suprarrenal. Por consiguiente, el riñón actúa como un sensor de la tensión arterial, y con ello indirectamente del volumen, en la circulación sanguínea y actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona en contra de pérdidas de volumen críticas, aumentándose por un lado la tensión arterial (acción de angiotensina II), equilibrándose de nuevo por otro lado el estado de repleción del sistema vascular mediante la reabsorción reforzada de sodio y agua en el riñón (acción de aldosterona).

25 Este sistema de regulación puede perturbarse de manera patológica de múltiples maneras. Así, una circulación sanguínea disminuida crónica de los riñones (por ejemplo como consecuencia de una insuficiencia cardíaca y de la hemostásis retrógrada originada mediante esto en el sistema venoso) conduce a una distribución exagerada crónica de aldosterona. Ésta da como resultado a su vez una expansión del volumen sanguíneo y refuerza con ello la insuficiencia cardíaca mediante un suministro excesivo de volumen al corazón. Una acumulación de sangre en los pulmones con disnea y formación de edema en las extremidades así como ascitis y efusión pleural pueden ser la consecuencia; disminuye además el riego sanguíneo del riñón. Además, la acción de aldosterona excesiva conduce a una reducción de la concentración de potasio en la sangre y en el líquido extracelular. En músculos cardíacos previamente dañados de todos modos, el paso a un nivel inferior de un valor mínimo crítico provoca perturbaciones del ritmo cardíaco que terminan mortalmente. En ese caso puede buscarse una de las causas principales de la muerte cardíaca repentina que se produce con frecuencia en pacientes con insuficiencia cardíaca.

35 Adicionalmente se responsabiliza a la aldosterona también de una serie de procesos de reconstrucción del músculo cardíaco que van a observarse normalmente con insuficiencias cardíacas. Por consiguiente, el hiperaldosteronismo es un componente decisivo en la patogénesis y pronóstico de la insuficiencia cardíaca, que puede ocasionarse originariamente por distintos daños, tales como por ejemplo un infarto cardíaco, una inflamación del músculo cardíaco o hipertensión. Esta suposición se corrobora por el hecho de que en estudios clínicos extensos en colectivos de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica o tras infarto de miocardio agudo se redujo claramente la mortalidad total mediante el empleo de antagonistas de aldosterona [B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme *et al.*, N. Engl. J. Med. 341, 709-717 (1999); B. Pitt, W. Remme, F. Zannad *et al.*, N. Engl. J. Med. 348, 1309-1321 (2003)]. Esto pudo lograrse entre otras cosas mediante una reducción de la incidencia de la muerte cardíaca repentina.

45 Según estudios nuevos se halla también en una parte significativa de los pacientes, que padecen una hipertensión esencial, una denominada variante normopotasémica del hiperaldosteronismo primario [prevalencia de hasta el 11% de todos los hipertónicos: L. Seiler y M. Reincke, Der Aldosteron-Renin-Quotient bei sekundärer Hypertonie, Herz 28, 686-691 (2003)]. Como mejor procedimiento de diagnóstico sirve, en caso del hiperaldosteronismo normopotasémico, la proporción aldosterona/renina de las concentraciones plasmáticas correspondientes, de modo que también pueden diagnosticarse aumentos de aldosterona relativos con respecto a las concentraciones plasmáticas de renina y finalmente pueden someterse a terapia. Por tanto, un hiperaldosteronismo diagnosticado en relación con una hipertensión esencial es un punto de partida para una terapia causal y profilácticamente conveniente.

55 Mucho menos frecuentes que las formas expuestas anteriormente del hiperaldosteronismo son aquellos cuadros clínicos en los que puede hallarse el trastorno o bien en las células que producen hormonas de la propia glándula suprarrenal o bien se aumenta su número o masa mediante una hiperplasia o excrecencia. Los adenomas o hiperplasias difusas de la glándula de la corteza suprarrenal son la causa más frecuente del hiperaldosteronismo primario denominado también síndrome de Conn, cuyos síntomas cardinales son hipertensión y alcalosis hipopotasémica. También en este caso tiene prioridad además de la eliminación quirúrgica del tejido patológico, la terapia farmacológica con agonistas de aldosterona [H.A. Kühn y J. Schirmeister (Hrsg.), Innere Medizin, 4ª Ed., Springer Verlag, Berlín, 1982].

Otro cuadro clínico normalmente junto con un aumento de la concentración de aldosterona en plasma es la cirrosis hepática avanzada. El origen del aumento de aldosterona se encuentra en este caso predominantemente en la disminución limitada de aldosterona como consecuencia del trastorno de la función hepática. La sobrecarga de volumen, edemas e hipopotasemia son las consecuencias típicas que pueden paliarse de manera exitosa en la práctica clínica mediante antagonistas de aldosterona.

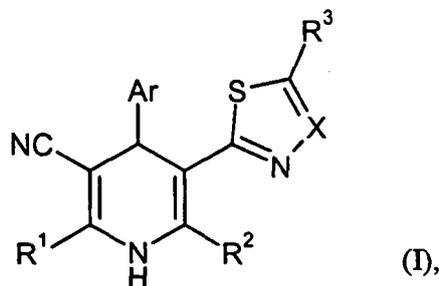
Las acciones de aldosterona se proporcionan a través del receptor mineralocorticoide localizado intracelularmente en las células diana. Los antagonistas de aldosterona disponibles hasta el momento tienen como la propia aldosterona una estructura básica esteroidea. La aplicabilidad de este tipo de antagonistas esteroideos se limita por sus acciones de intercambio con los receptores de otras hormonas esteroideas que por una parte conducen a efectos secundarios considerables tales como ginecomastia e impotencia y a la interrupción de la terapia [M.A. Zaman, S. Oparil, D.A. Calhoun, Nature Rev. Drug Disc. 1, 621-636 (2002)].

El empleo de antagonistas sumamente activos, no esteroideos y selectivos para el receptor mineralocorticoide ofrece la posibilidad de evitar este perfil de efectos secundarios y debido a ello conseguir una clara ventaja de terapia.

Es objetivo de la presente invención la preparación de nuevos compuestos que puedan utilizarse como antagonistas del receptor mineralocorticoide selectivos para el tratamiento de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiovasculares.

Ciertos derivados de 4-fluorenonil-1,4-dihidropiridina como antagonistas del receptor mineralocorticoide se dan a conocer en el documento WO 2005/087740. En el documento WO 2005/097118 se reivindican compuestos con estructura nuclear de 4-aril-1,4-dihidropiridina como antagonistas del receptor de aldosterona. En el documento WO 2006/066011 se describen amidas y ésteres del ácido 4-aril-3-ciano-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico como moduladores duales en parte de receptores de hormonas esteroideas y del canal de calcio tipo L. En los documentos EP 0 116 708-A1, EP 0 177 965-A2, EP 0 183 091-A2 y DE 3 709 352-A1 se reivindican, entre otras cosas, 1,4-dihidropiridinas tiazolil y tiadiazolil-sustituidas como agonistas o antagonistas de calcio para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Sobre las relaciones de estructura-actividad de distintos ésteres del ácido 5-heteroaril-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico se informa en R. Mannhold *et al.*, Eur. J. Med. Chem. 27, 229-235 (1992).

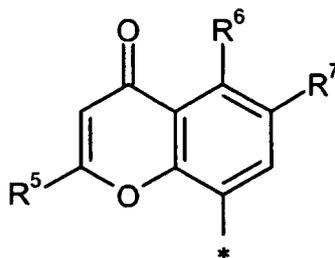
Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



en la que

Ar o representa arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de manera igual o distinta, con sustituyentes seleccionados de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄) y alquiltio (C₁-C₄), pudiendo estar sustituidos los restos alquilo, alcoxilo y alquiltio mencionados por su lado con ciano o hasta tres veces con flúor,

Ar representa un grupo de fórmula,



en la que

- * significa el sitio de unión con el anillo de dihidropiridina,
- R⁵ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- R⁶ significa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄), y
- 5 R⁷ significa hidrógeno o flúor,
- R¹ representa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con fenilo, o representa alquiltio (C₁-C₆), pudiendo estar sustituidos los restos alquilo y alquiltio mencionados por su lado hasta tres veces con flúor,
- 10 R² representa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o hasta tres veces con flúor, o representa cicloalquilo (C₃-C₆),
- X representa N o C-R⁴, y
- R³ y R⁴ o son iguales o distintos e independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino o di-alquil(C₁-C₄)-amino, representan alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino o hasta tres veces con flúor, o representan fenilo, que puede estar sustituido con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo,
- 15 o
- R³ y R⁴, cuando éste último está presente, están unidos entre sí y forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros condensado, que puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄) o alcoxilo (C₁-C₄) y en el que un grupo CH₂ de anillo puede estar intercambiado por un átomo de O, o un anillo de fenilo o piridilo condensado, que puede estar sustituido respectivamente con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo,
- 20 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en cuanto no se trate ya, en caso de los compuestos mencionados a continuación, que comprenden la fórmula (I), de sales, solvatos y solvatos de las sales.

30

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes unitarios estereoisoméricos de manera conocida.

35

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo por ejemplo pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

40

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

45

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferiblemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales alcalinotérricas (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

50

Como solvatos se denominan, en el contexto de la invención, aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que se realiza la coordinación con agua. Como solvatos se prefieren, en el contexto de la presente invención, hidratos.

- 5 Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármaco" comprende compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, sin embargo durante su periodo de permanencia en el organismo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente).

- 10 En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen, en cuanto no se especifique lo contrario, el siguiente significado:

Alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄) representan, en el contexto de la invención, un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lateral o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo, iso-pentilo y n-hexilo.

- 15 Cicloalquilo (C₃-C₆) representa, en el contexto de la invención, un carbociclo monocíclico, saturado con 3 a 6 átomos de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferiblemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros condensado representa, en el contexto de la presente invención, un carbociclo saturado excepto el doble enlace de la posición de condensación con 5 a 7 átomos de anillo.

- 20 Alcoxilo (C₁-C₄) representa, en el contexto de la invención, un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo y terc-butoxilo.

- 25 Alquiltio (C₁-C₆) y alquiltio (C₁-C₄) representan, en el contexto de la invención, un resto alquiltio de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquiltio de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente se mencionan: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, terc-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio.

- 30 Mono-alquil(C₁-C₄)-amino representa, en el contexto de la invención, un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado, que presenta 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente se mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino y terc-butilamino.

- 35 Di-alquil(C₁-C₄)-amino representa, en el contexto de la invención, un grupo amino con dos sustituyentes alquilo iguales o distintos de cadena lineal o ramificados, que presentan respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente se mencionan: N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N,N-diisopropilamino, N-n-butil-N-metilamino y N-terc-butil-N-metilamino.

Arilo (C₆-C₁₀) representa, en el contexto de la invención, un carbociclo aromático con 6 ó 10 átomos de carbono de anillo. Los restos arilo preferidos son fenilo y naftilo.

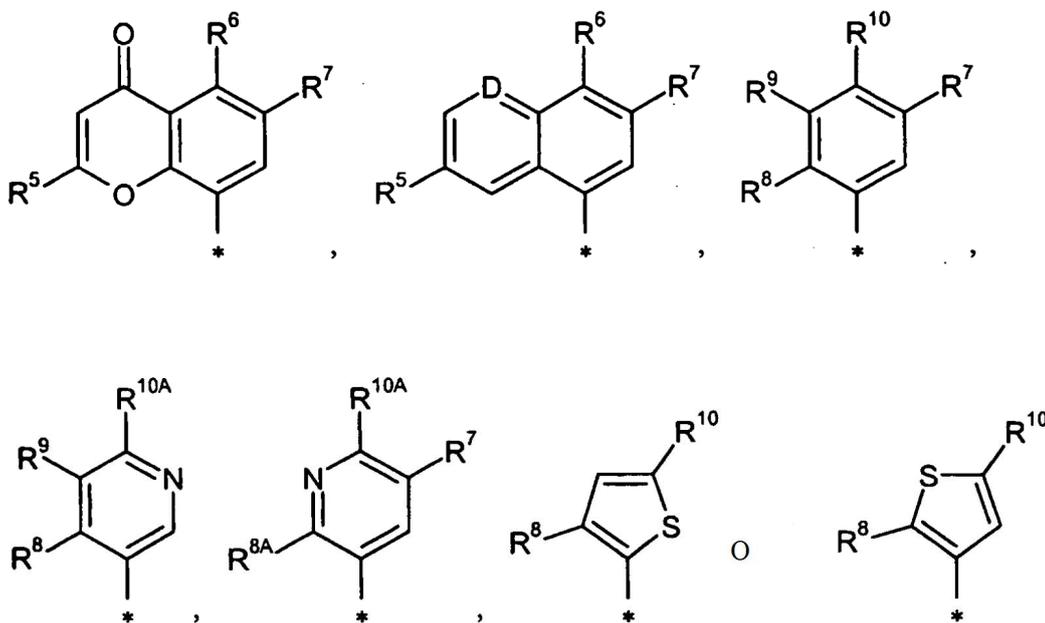
- 40 Heteroarilo de 5 a 10 miembros representa, en el contexto de la invención, un heterociclo aromático mono o eventualmente bicíclico (compuestos heteroaromáticos) con en total de 5 a 10 átomos de anillo, que contiene hasta dos heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y está unido a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo. Se prefieren restos heteroarilo monocíclicos de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S tal como por ejemplo furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo.

Halógeno incluye, en el contexto de la invención, flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo.

- 50 Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, en cuanto no se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención vale que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno o dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

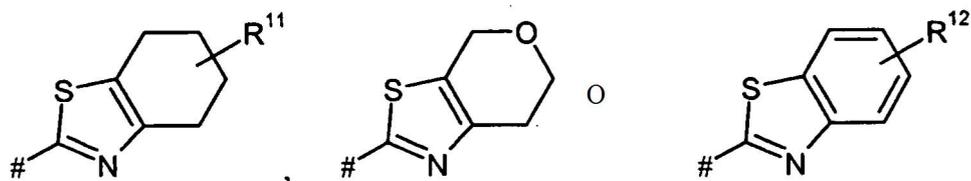
Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

Ar representa un grupo de fórmula



en la que

- * significa el sitio de unión con el anillo de dihidropiridina,
- 5 D significa N o CH,
- R⁵ significa hidrógeno, metilo o etilo,
- R⁶ significa hidrógeno, flúor, cloro o ciano,
- R⁷ significa hidrógeno o flúor,
- 10 R⁸ significa flúor, cloro, bromo, ciano o alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄) o alquiltio (C₁-C₄), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces con flúor,
- R^{8A} significa ciano o alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄) o alquiltio (C₁-C₄), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces con flúor,
- R⁹ significa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
- R¹⁰ significa hidrógeno, ciano, flúor, cloro o bromo, y
- 15 R^{10A} significa hidrógeno o ciano,
- R¹ representa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,
- R² representa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con alcoxilo (C₁-C₄) o hasta tres veces con flúor,
- X representa N o C-R⁴, y
- 20 R³ y R⁴ son iguales o distintos e independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino o alquilo (C₁-C₄) o
- R³ y R⁴, cuando éste último está presente, están unidos entre sí y forman, junto con el anillo de tiazol al que están unidos, un grupo de fórmula



en la que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropiridina,

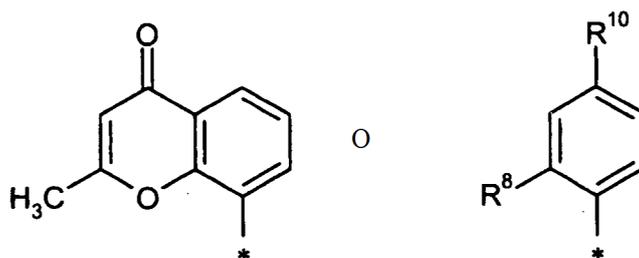
R¹¹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxilo (C₁-C₄),

5 y

R¹² significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

Ar representa un grupo de fórmula



10

en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropiridina,

R⁸ significa flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo, y

R¹⁰ significa flúor, cloro o ciano,

15 R¹ representa metilo o trifluorometilo

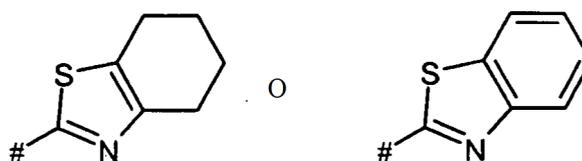
R² representa metilo, etilo, n-propilo o metoximetilo

X representa C-R⁴

R³ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo o n-propilo, o

20 R³ y R⁴ están unidos entre sí y forman, junto con el anillo de tiazol al que están unidos, un grupo de fórmula



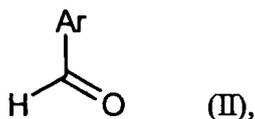
en la que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropiridina, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos indicadas en detalle en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos se sustituyen, independientemente de las respectivas combinaciones de restos indicadas, de manera discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones.

- 5 Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

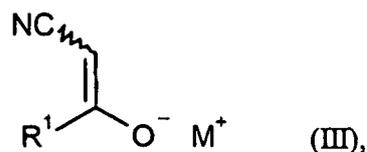
Es objeto adicional de la invención un procedimiento para preparar los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



- 10 en la que Ar tiene el significado indicado anteriormente,

o bien

[A] en un procedimiento de una única etapa (reacción en un único recipiente) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)

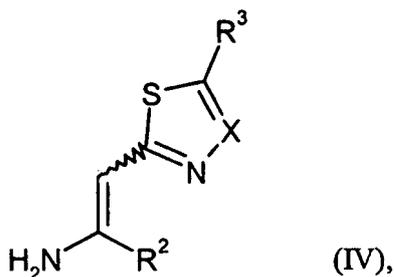


- 15 en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente

y

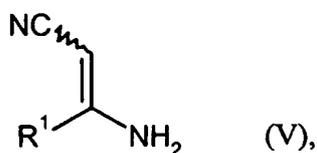
M⁺ representa un ión de metal alcalino tal como Li⁺, Na⁺ o K⁺,

y un compuesto de fórmula (IV)

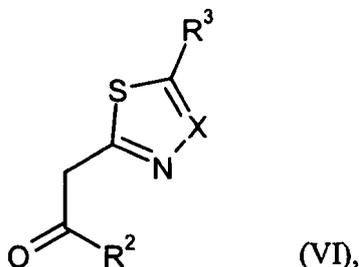


- 20 en la que R², R³ y X tienen respectivamente los significados indicados anteriormente o bien

[B] en un procedimiento de una única etapa (reacción en un único recipiente) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V)



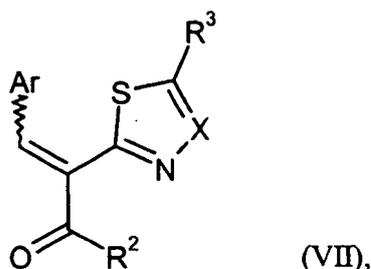
en la que R^1 tiene los significados indicados anteriormente,
y un compuesto de fórmula (VI)



en la que R^2 , R^3 y X tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,

5 o bien

[C] en un procedimiento de dos etapas se transforma en primer lugar con un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (VII)



10 en la que Ar, R^2 , R^3 y X tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, y éste entonces se hace reaccionar en una segunda etapa con un compuesto de fórmula (V),

y eventualmente los compuestos de fórmula (I) resultantes de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto se separan en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

15 Las reacciones de acuerdo con los procedimientos [A], [B] y [C] se realizan en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de un ácido y/o una base, en un intervalo de temperatura desde +20°C hasta el punto de ebullición del disolvente a presión normal.

20 Los disolventes inertes para los procedimientos [A] y [B] así como la segunda etapa del procedimiento [C] son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, u otros disolventes tales como acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno o ácido acético. Preferiblemente se realizan las reacciones en etanol o isopropanol con la respectiva temperatura de reflujo a presión normal.

La reacción de acuerdo con el procedimiento [A] se realiza preferiblemente en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio; se prefiere especialmente la adición de ácido acético.

25 Las reacciones de acuerdo con el procedimiento [B] así como la segunda etapa del procedimiento [C] pueden realizarse eventualmente de manera ventajosa con la adición de una base. Para ello son adecuados por ejemplo carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, potasio o cesio, o alcoholatos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butolato de sodio o potasio. Se usa preferiblemente terc-butolato de potasio.

30 Los disolventes inertes para la primera etapa del procedimiento [C] son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano o 1,2-dicloroetano, u otros disolventes tales como acetonitrilo, piridina, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, hexano o ciclohexano. Preferiblemente se realizan las reacciones en diclorometano o tolueno con la respectiva temperatura de reflujo a presión normal.

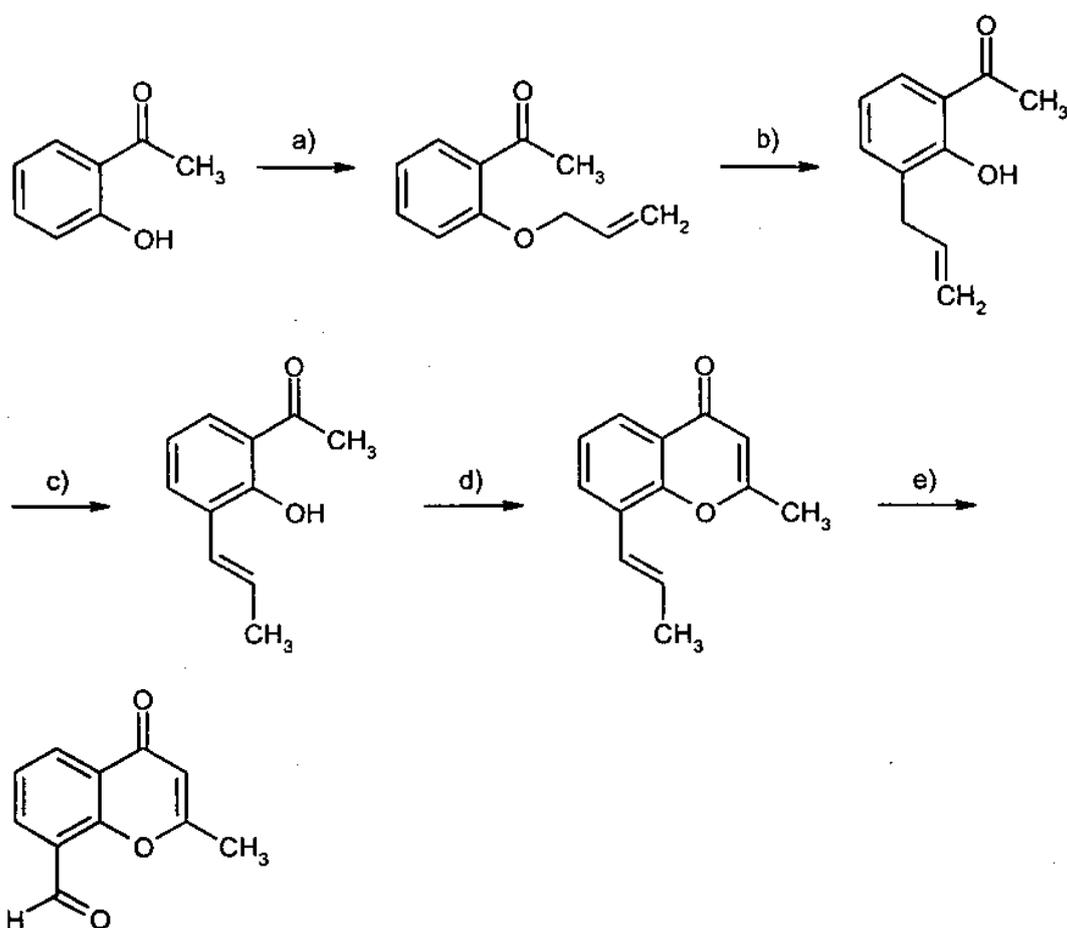
La reacción de acuerdo con la primera etapa del procedimiento [C] se realiza preferiblemente en presencia de un

ácido en combinación con piperidina o piridina como base y/o un agente deshidratante, tal como por ejemplo un tamiz molecular. Como ácidos son adecuados por ejemplo ácido acético o ácido p-toluensulfónico. Se prefiere especialmente una conducción de reacción con la adición de acetato de piperidinio [véase también el esquema de reacción 11 siguiente; para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas véase en general también D.M. Stout, A.I. Meyers, Chem. Rev. 1982, 82, 223-243; H. Meier *et al.*, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1888; H. Meier *et al.*, *ibid.* 1977, 1895; H. Meier *et al.*, *ibid.* 1976, 1762; F. Bossert *et al.*, Angew. Chem. 1981, 93, 755].

5 Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse los esquemas de reacción 1-7 siguientes). Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V) y (VI) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía [para los compuestos de fórmula (VI) véanse también los esquemas de reacción 8-10 siguientes].

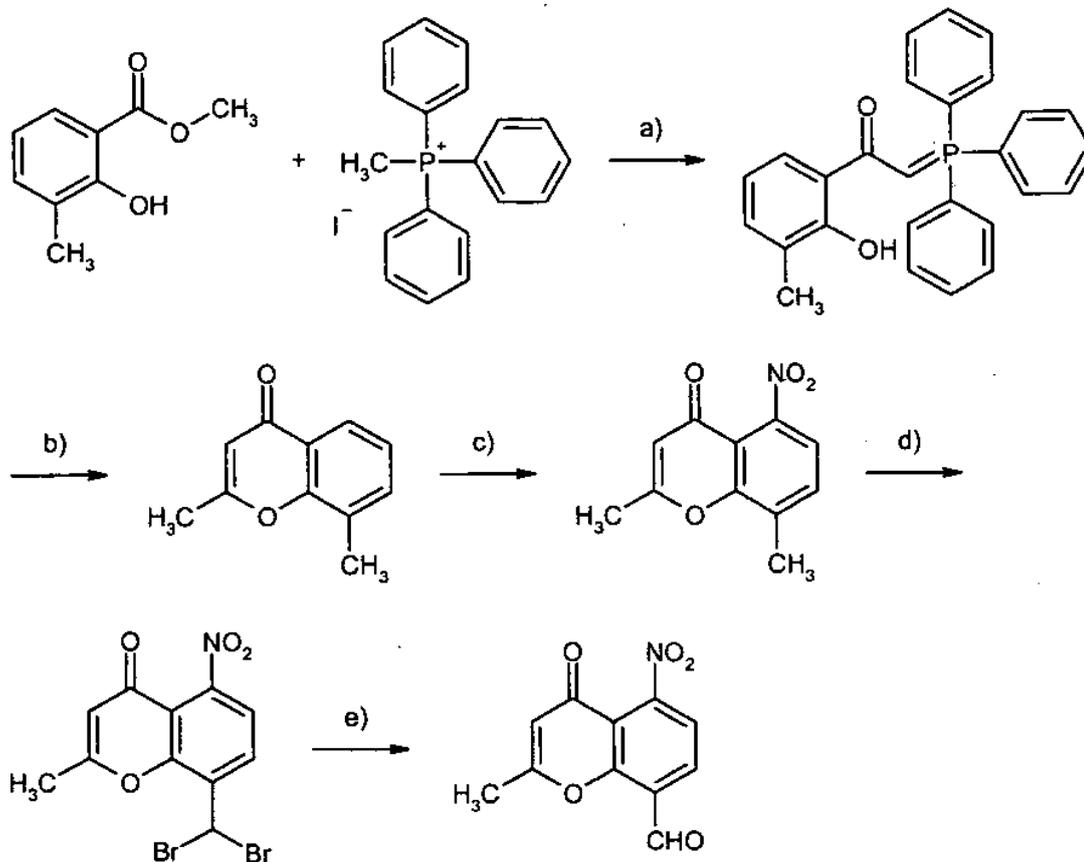
La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 1



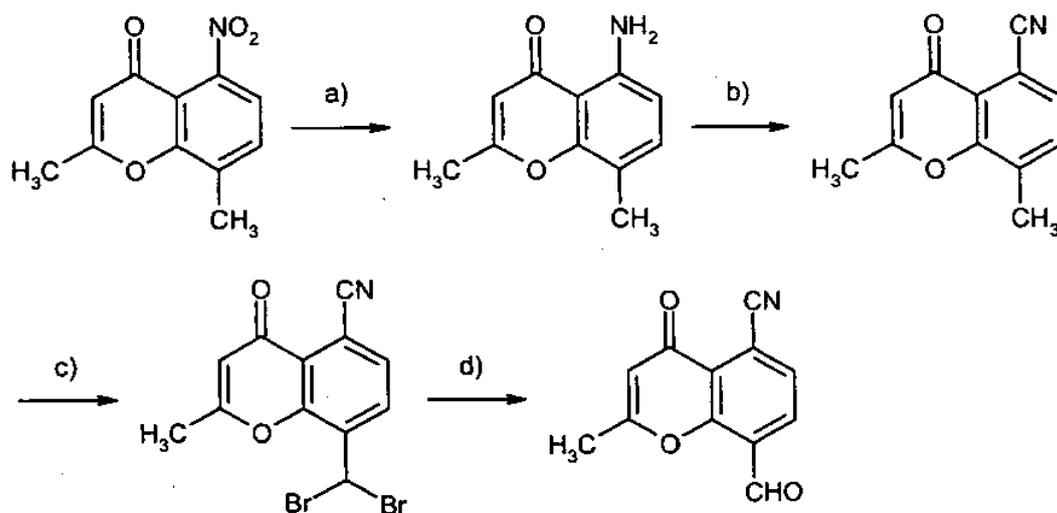
15 [a]: bromuro de alilo, carbonato de potasio, yoduro de potasio catalítico, acetona, reflujo; b): 230°C, 4 h; c): bis-(benzonitrilo)dicloropaldio(II), tolueno, 120°C, 16 h; d): cloruro de acetilo, hidruro de sodio, THF, 10-25°C, 16 h; e): 1. ozono, diclorometano, -60°C, 30 min.; 2. sulfuro de dimetilo].

Esquema 2



[a): n-butil-litio, THF, 60°C, 3 h; b): anhídrido de ácido acético, piridina, reflujo, 6 h; c): H₂SO₄ concentrado, HNO₃, 0°C, 1 h; d): N-bromosuccinimida, AIBN, tetraclorometano, reflujo; e): N-óxido de N-metilmorfolina, acetonitrilo, reflujo].

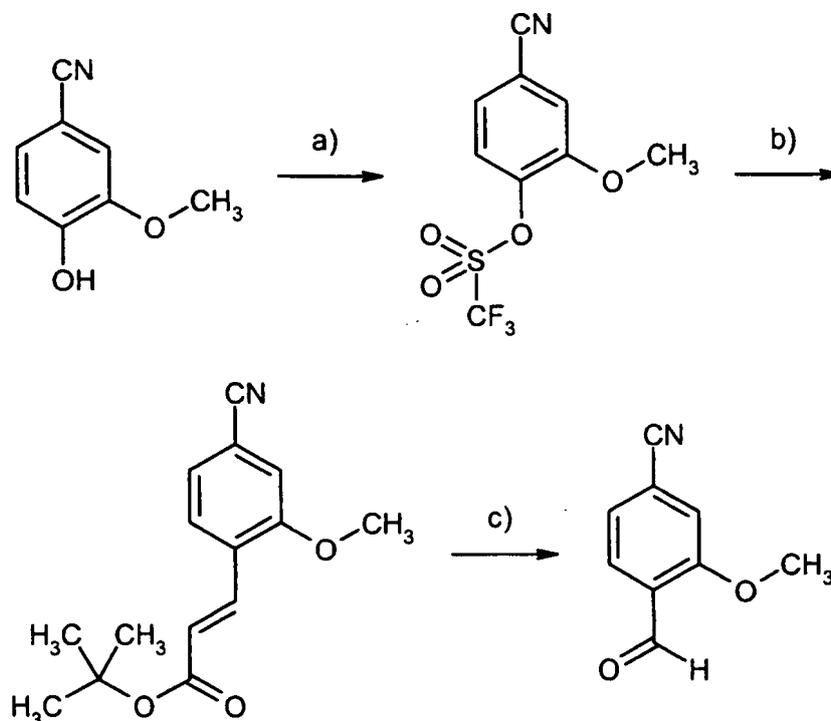
5 Esquema 3



[a): cloruro de estaño(II) dihidratado, acetato de etilo, 70°C; b): 1. nitrito de sodio, ácido sulfúrico, 0°C, 1,5 h; 2. cianuro de cobre(I), cianuro de sodio, agua/acetato de etilo, 0°C, 45 min.; c): N-bromosuccinimida, AIBN,

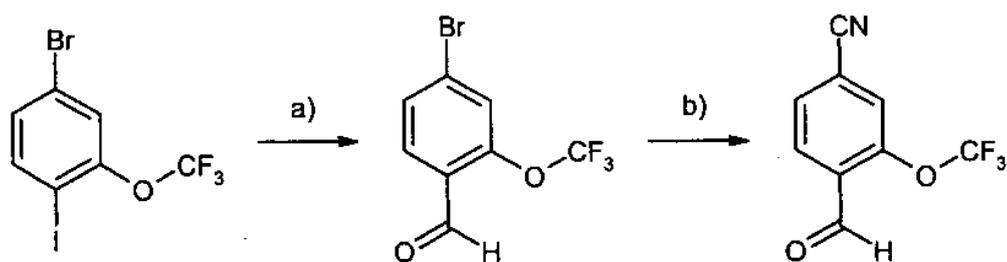
tetraclorometano, reflujo; d): N-óxido de N-metilmorfolina, acetonitrilo, reflujo].

Esquema 4



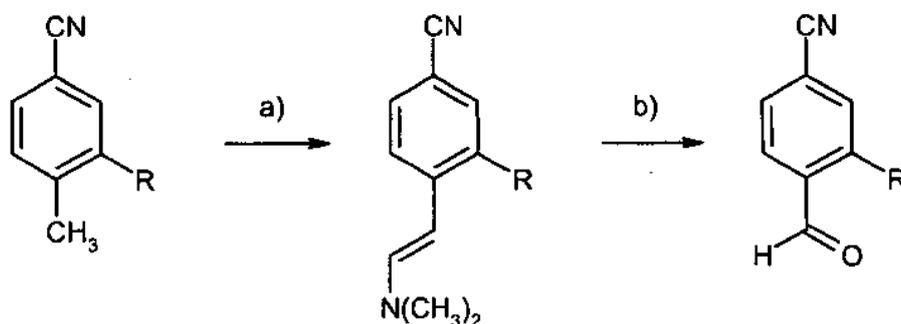
- 5 [a): anhídrido del ácido trifluorometansulfónico, piridina, 0°C →TA, 30 min.; b): éster terc-butílico del ácido acrílico, bis(trifenilfosfina)dicloropaladio(II), DMF, 120°C, 24 h; c): tetraóxido de osmio catalítico, cloruro de benciltriethylamonio catalítico, peryodato de sodio, THF/agua, 20-25°C, 2 h].

Esquema 5



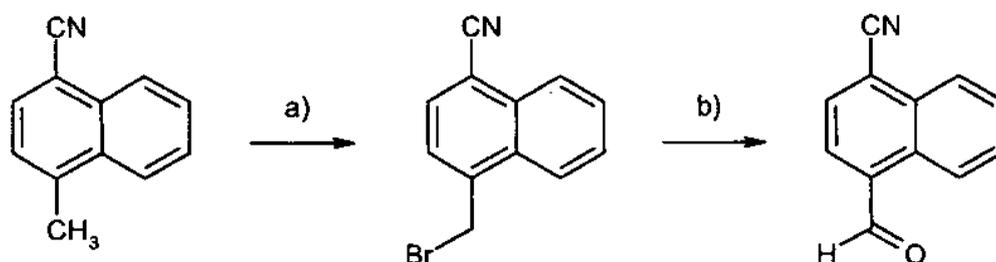
- 10 [a): n-butillitio, THF, -78°C, entonces N-formilmorfolina; b): cianuro de zinc, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), DMF, microondas 250°C / 5 min.].

Esquema 6



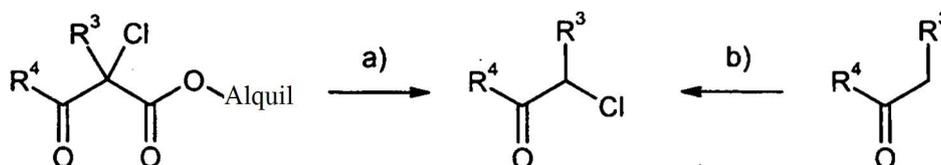
[a): dimetilacetal de N,N-dimetilformamida, DMF, 140-180°C; b): peryodato de sodio, THF/agua].

Esquema 7



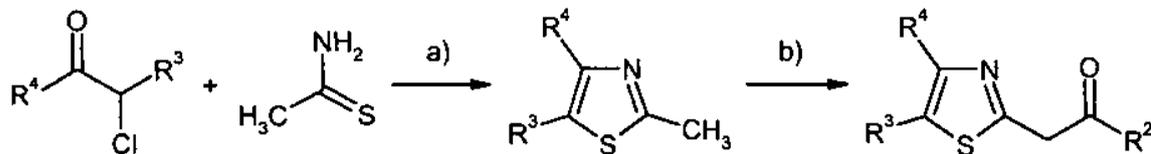
- 5 [a): N-bromosuccinimida, AIBN, tetraclorometano, reflujo; b): N-óxido de N-metilmorfolina, acetonitrilo, tamiz molecular de 3Å].

Esquema 8



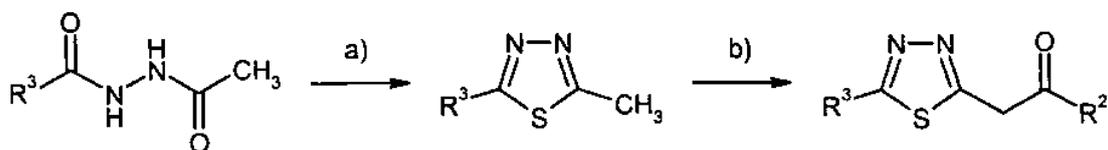
- 10 [a): agua, ácido sulfúrico, 80°C; b): para compuestos con R⁴ = H: prolinamida, N-clorosuccinimida, diclorometano, TA; véase N. Halland *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 126, 4790-4791 (2004)].

Esquema 9



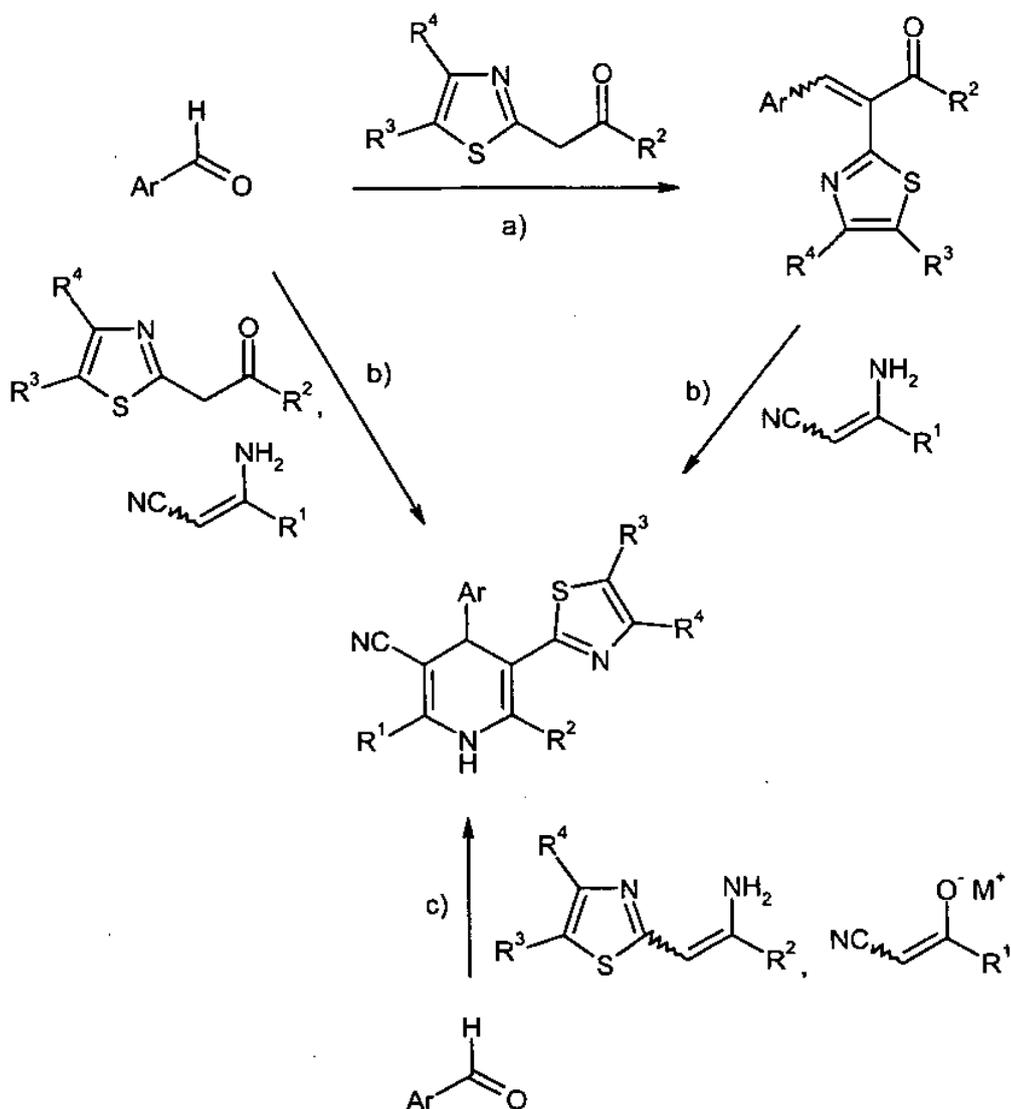
[a): benceno o etanol, trietilamina opcional, reflujo; b): 1. n-butillitio, THF, -78°C; 2. R²-CO-Oalquilo, THF, -78°C →TA].

Esquema 10



[a): P_2S_5 ; véase H. Lund, Acta Chem. Scand. 27, 391-395 (1973); b): 1. hidruro de sodio, tolueno, $50^\circ C$; 2. R^2 -CO-Oalquilo, THF, reflujo].

Esquema 11



5

[a): piperidina catalítica / ácido acético, diclorometano, reflujo, 24 h; b): isopropanol, terc-butolato de potasio opcional, reflujo, 12 h; c): isopropanol, ácido acético, reflujo, 12 h ($M^+ = Li^+, Na^+ \text{ o } K^+$)].

Los compuestos de acuerdo con la invención actúan como antagonistas del receptor mineralocorticoide y muestran un espectro de acción no previsible, valioso farmacológico. Son adecuados, por tanto, para el uso como fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

10

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de diversas

enfermedades y estados patológicos, especialmente de enfermedades que o bien se caracterizan por un aumento de la concentración de aldosterona en el plasma o por una modificación de la concentración plasmática de aldosterona con respecto a la concentración plasmática de renina o bien van acompañadas de estas modificaciones. Por ejemplo se mencionan: hiperaldosteronismo primario idiopático, hiperaldosteronismo con hiperplasia de glándulas suprarrenales, adenomas de glándulas suprarrenales y/o carcinomas de glándulas suprarrenales, hiperaldosteronismo con cirrosis hepática, hiperaldosteronismo con insuficiencia cardíaca así como hiperaldosteronismo relativo con hipertensión esencial.

Los compuestos de acuerdo con la invención son además adecuados, debido a su mecanismo de acción, para la profilaxis de la muerte cardíaca repentina en pacientes que se encuentran en un elevado riesgo de fallecer por muerte cardíaca repentina. Éstos son especialmente pacientes que, por ejemplo, padecen de una de las siguientes enfermedades: hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, cardiomiopatía dilatada, choque, arteriosclerosis, arritmia auricular y ventricular, ataque transitorio e isquémico, apoplejía, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, trastornos de la circulación sanguínea periféricos, hipertensión pulmonar, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, trombosis, enfermedades tromboembólicas así como vasculitis.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse además para la profilaxis y/o el tratamiento de formación de edemas tal como por ejemplo edema pulmonar, edema renal o edema relacionado con la insuficiencia cardíaca, y de restenosis tal como tras terapias trombolíticas, angioplastia transluminal percutánea (PTA) y angioplastia coronaria transluminal (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de bypass.

Además son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención para el uso como diuréticos y en trastornos electrolíticos tales como por ejemplo hipercalcemia.

Además pueden utilizarse los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de la diabetes mellitus y deuteropatías diabéticas tales como por ejemplo neuropatía y nefropatía, de afecciones renales agudas y crónicas así como de la insuficiencia renal crónica.

Es objeto adicional de la presente invención el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse solos o en caso de necesidad en combinación con otros principios activos. Son objeto adicional de la presente invención fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferiblemente:

- principios activos que disminuyen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta e inhibidores de Rho-kinasa;
- diuréticos, especialmente diuréticos del asa así como tiazida y diuréticos similares a tiazida;
- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como a modo de ejemplo y preferiblemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a);
- nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO por inhalación;
- compuestos de acción ionotrópica positiva, tales como por ejemplo glicósidos cardíacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina y dobutamina;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de la PDE 5 tal como sildenafil, vardenafil y tadalafil, así como inhibidores de PDE 3 tales como amrinona y milrinona;
- péptidos natriuréticos, tales como por ejemplo "péptidos natriuréticos auriculares" (ANP, anaritida), "péptidos natriuréticos de tipo B" o "péptidos natriuréticos cerebrales" (BNP, nesiritida), "péptido natriurético de tipo C" (CNP) así como urodilatina;
- sensibilizadores de calcio, tales como a modo de ejemplo y preferiblemente levosimendán;
- complementos de potasio;

- estimuladores independientes de NO, sin embargo dependientes del grupo hemo de las guanilatociclasas, tales como especialmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- 5 • activadores independientes de NO y grupo hemo de las guanilatociclasas, tales como especialmente los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- inhibidores de la elastasa de neutrófilos humana (ENH), tales como por ejemplo sivelestat o DX-890 (reltran);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como por ejemplo inhibidores de la tirosina cinasa, especialmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib; y/o
- 10 • compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como a modo de ejemplo y preferiblemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

Por agentes que disminuyen la tensión arterial se entiende preferiblemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, inhibidores de Rho cinasa así como de los diuréticos.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonistas de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa 1, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente prazosin.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de Rho cinasa, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente fasudil, Y-27632, SLX-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.

Por agentes que actúan de manera antitrombótica (antitrombóticos) se entiende preferiblemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tales como a modo de ejemplo y preferiblemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la trombina, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en

combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente tirofibán o abciximab.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

5

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente cumarina.

10 Por agentes que modifican el metabolismo de las grasas se entiende preferiblemente compuestos del grupo de los inhibidores de la CETP, agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, de PPAR-gamma y/o de PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbadores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de la lipasa así
15 como de los antagonistas de la lipoproteína(a).

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la CETP, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 o vacuna contra CETP (Avant).

20

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista del receptor tiroideo, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

25

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tales como a modo de ejemplo y preferiblemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente BMS-188494 o TAK-475.

30

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente implitapide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

35

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente pioglitazona o rosiglitazona.

40

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente GW-501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

45

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente orlistat.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbador polimérico del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.

50

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferiblemente inhibidores ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en

combinación con un antagonista de lipoproteína(a), tal como a modo de ejemplo y preferiblemente gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.

5 Son objeto adicional de la presente invención fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

10 Para estas vías de administración los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

15 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

20 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o insertando una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

25 Para los otros modos de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, disoluciones o gotas nasales, comprimidos que van a aplicarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis.

30 Se prefiere la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral y la intravenosa.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos excipientes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano, aglutinantes (por ejemplo polovinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.

40 En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferible de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.

45 Aún así puede ser necesario eventualmente desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, modo de aplicación, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo con el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites anteriormente mencionados. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en administraciones individuales a lo largo del día.

50 Los ejemplos de realización siguientes explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos**Abreviaturas y acrónimos:**

	abs.	absoluto
	AIBN	2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo
	cat.	catalítico
5	CI	ionización química (en EM)
	d	día(s)
	CCF	cromatografía en capa fina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
10	d. t.	del teórico (en rendimiento)
	ee	exceso enantiomérico
	EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
	ent	enantiómero / enantioméricamente puro
	eq	equivalente(s)
15	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	CG-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	conc.	concentrado
20	CL-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
	min.	minuto(s)
	MPLC	cromatografía de líquidos a presión media
	EM	espectrometría de masas
	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
25	R _f	índice de retención (en CCF)
	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	TA	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
	v/v	proporción volumen con respecto a volumen (de una disolución)

30 Procedimientos de CL-EM, CG-EM y HPLC:**Procedimiento 1 (CL-EM):**

35 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: serie HP 1100; DAD UV; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A \rightarrow 2,5 min. 30% de A \rightarrow 3,0 min. 5% de A \rightarrow 4,5 min. 5% de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min. \rightarrow 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CG-EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μm x 0,33 μm ; flujo constante con helio: 0,88 ml/min.; horno: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min. \rightarrow 310°C (mantener 3 min.).

Procedimiento 3 (CL-EM):

- 5 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A \rightarrow 2,5 min. 30% de A \rightarrow 3,0 min. 5% de A \rightarrow 4,5 min. 5% de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min. \rightarrow 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

- 10 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C 18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A \rightarrow 2 min. 65% de A \rightarrow 4,5 min. 5% de A \rightarrow 6 min. 5% de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 40°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM):

- 15 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A \rightarrow 2,5 min. 30% de A \rightarrow 3,0 min. 5% de A \rightarrow 4,5 min. 5% de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min. \rightarrow 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 6 (CG-EM):

- 20 Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μm x 0,33 μm ; flujo constante con helio: 0,88 ml/min.; horno: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min. \rightarrow 310°C (mantener 12 min.).

Procedimiento 7 (CL-EM):

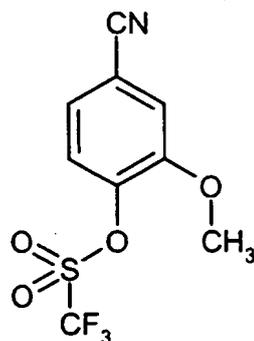
- 25 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 100% de A \rightarrow 0,2 min. 100% de A \rightarrow 2,9 min. 30% de A \rightarrow 3,1 min. 10% de A \rightarrow 5,5 min. 10% de A; horno: 50°C; flujo: 0,8 ml/min.; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (CL-EM):

- 30 Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith RP18e, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A \rightarrow 2 min. 65% de A \rightarrow 4,5 min. 5% de A \rightarrow 6 min. 5% de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 40°C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y compuestos intermedios:**Ejemplo 1A**

Trifluorometansulfonato de 4-ciano-2-metoxifenilo



35

A una disolución de 20 g (134 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzonitrilo en piridina (80 ml) se añaden gota a gota

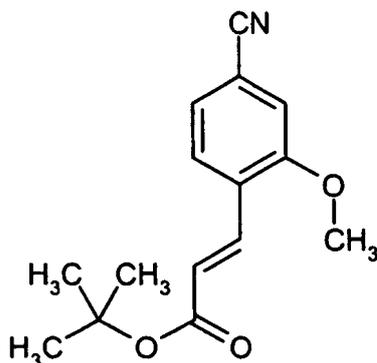
- 5 lentamente 24 ml (141 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometansulfónico, manteniéndose la temperatura de reacción con ayuda de un baño de hielo por debajo de 25°C. La suspensión se agita entonces durante 1 h a TA. Se añade agua helada (400 ml) y se agita adicionalmente la suspensión aún hasta alcanzar la temperatura ambiente. Entonces se filtra, se disuelve el sólido en acetato de etilo y se lava esta disolución con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 37,13 g (92% d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,54$ min.; EM (Elpos): $m/z = 282$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,97$ (s, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

Ejemplo 2A

- 10 (2E)-3-(4-ciano-2-metoxifenil)acrilato de terc-butilo



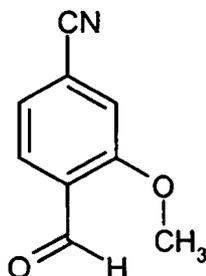
- 15 A una disolución desgasificada de 37,13 g (132 mmol) de trifluorometansulfonato de 4-ciano-2-metoxifenilo, 35 ml (245 mmol) de acrilato de terc-butilo y 90 ml (645 mmol) de trietilamina en DMF (250 ml) se añaden 4 g (5,7 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). Se agita la disolución bajo atmósfera de gas inerte durante 24 h a 100°C. A continuación se añade agua helada (1000 ml) y se extrae la suspensión con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano-éster etílico del ácido acético 10:1). Se obtienen 24,6 g (72% d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,59$ min.; EM (Elpos): $m/z = 260$ $[M+H]^+$

- 20 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,48$ (s, 9H), 3,93 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Ejemplo 3A

4-Formil-3-metoxibenzonitrilo



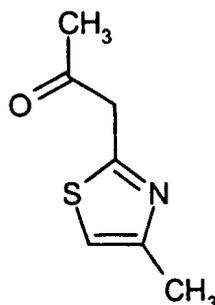
- 25 A una disolución fuertemente agitada de 48 g (185 mmol) de (2E)-3-(4-ciano-2-metoxifenil)acrilato de terc-butilo, 207 mg (0,81 mmol) de tetraóxido de osmio y 1,4 g (6,14 mmol) de cloruro de benciltrietilamonio en 750 ml de agua/THF (2:1) se añaden en porciones 79 g (370 mmol) de metaperyodato de sodio, manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de 30°C. se agita adicionalmente la disolución durante 1 h a TA. Se añade agua (2000 ml) y a continuación se filtra la mezcla. Se disuelve el sólido restante en acetato de etilo y se lava la disolución con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se mezcla con éter de petróleo. Se obtienen 21,18 g (71% d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.
- 30

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,87$ min.; EM (Elpos): $m/z = 162 [M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,98$ (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 10,37 (s, 1H).

Ejemplo 4A

1-(4-Metil-1,3-tiazol-2-il)acetona



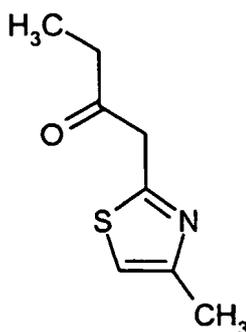
5

Se disuelven 5,00 g (44,2 mmol) de 2,4-dimetiltiazol en 50 ml de THF y se mezclan a $-78^\circ C$ gota a gota con 19,4 ml (48,6 mmol) de n-butil-litio (disolución 2,5 M en hexano). Tras agitar durante dos horas a $-78^\circ C$ se añaden 6,62 g (75,1 mmol) de éster etílico del ácido acético como disolución en 25 ml de THF abs.. Se agita posteriormente durante 1 h a $-78^\circ C$ y a continuación se calienta hasta temperatura ambiente. Después se hidroliza con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la mezcla tres veces con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el rotavapor. La purificación del producto bruto se realiza mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 3,2 g (47% d. t.) del compuesto del título.

15 CG-EM (procedimiento 2): $R_t = 3,87$ min.; EM (Elpos): $m/z = 155 [M]^+$
 RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,27 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 6,84 (s, 1H).

Ejemplo 5A

1-(4-Metil-1,3-tiazol-2-il)butan-2-ona



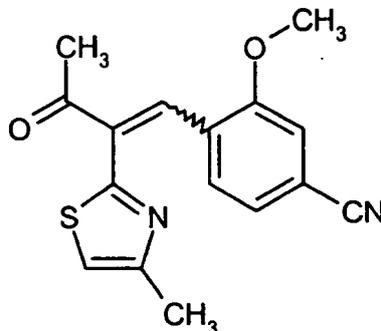
20 Se disuelven 3,00 g (26,5 mmol) de 2,4-dimetiltiazol en 30 ml de THF y se mezclan a $-78^\circ C$ gota a gota con 11,6 ml (29,2 mmol) de n-butil-litio (disolución 2,5 M en hexano). Tras agitar durante dos horas a $-78^\circ C$ se añaden 4,60 g (45,1 mmol) de Éster etílico del ácido propiónico como disolución en 15 ml de THF abs.. Se agita posteriormente durante 1 h a $-78^\circ C$ y a continuación se calienta hasta temperatura ambiente. Después se hidroliza con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la mezcla tres veces con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se obtienen 3,5 g (39% d. t.) del compuesto del título en una pureza del 50% (CG-EM), que se utilizan sin purificación adicional.

25

CG-EM (procedimiento 2): $R_t = 4,30$ min.; EM (Elpos): $m/z = 169 [M]^+$.

Ejemplo 6A

3-Metoxi-4-[2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-oxobut-1-en-1-il]benzocnitrilo

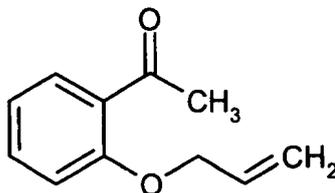


5 Se disuelven 400 mg (2,48 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 424 mg (2,73 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 10 ml de diclorometano y se mezclan con 0,245 ml (2,48 mmol) de piperidina así como 0,142 ml (2,48 mmol) de ácido acético. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante la noche en el separador de humedad inverso. Entonces se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 390 mg (53% d. t.) del compuesto del título como mezcla de los isómeros E/Z.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 3,13$ min. y $3,52$ min.; EM (Elpos): m/z respectivamente = 299 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 7A**

1-[2-(Aliloxi)fenil]etanona

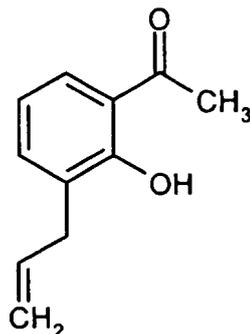


15 Se calientan 542 g (3,9 mol) de 2-hidroxiacetofenona con 592 g (4,9 mol) de bromuro alilo, 1000 g (7,2 mol) carbonato de potasio y 13,2 g (79 mmol) de yoduro de potasio en 2,4 litros de acetona durante 24 h hasta reflujo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en tolueno y se lava con disolución de hidróxido de sodio al 10% y agua. Tras concentrar se obtienen 689 g (98% d. t.) del compuesto del título.

RMN- 1 H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,68$ (s, 3H), 4,68 (dd, 2H), 5,89 (dd, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,99 (dd, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,71 (d, 1H).

20 **Ejemplo 8A**

1-(3-Alil-2-hidroxifenil)etanona

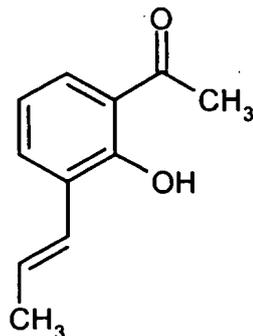


Se agitan 160 g (0,9 mol) de 1-(2-(aliloxi)fenil)etanona en el baño de metal durante 4 h a 230-240°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se destila el producto a través de un evaporador de capa fina a 140°C y 40 Pa. Se obtienen 155 g (97% d. t.) del compuesto del título.

5 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ= 2,68 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 5,09 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 12,61 (s, 1H).

Ejemplo 9A

1-{2-Hidroxi-3-[(1E)-prop-1-en-1-il]fenil}etanona



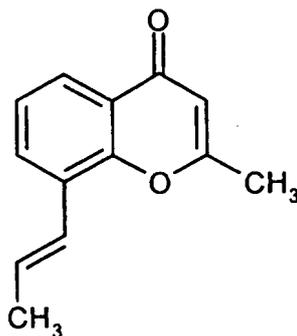
10 Se disuelven 40 g (227 mmol) de 1-(3-alil-2-hidroxifenil)etanona en 120 ml de tolueno y se mezclan con 2,17 g (5,6 mmol) de bis(benzonitrilo)dicloropaladio(II). Se calienta la mezcla de reacción durante la noche hasta 120°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se filtra a través de tierra de diatomeas y se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen 20,9 g (95% d. t.) del compuesto del título que se hacen reaccionar sin purificación adicional en la siguiente etapa.

CL-EM (procedimiento 3): R_t = 2,36 min.; m/z = 177 [M+H]⁺

15 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ= 1,91 (dd, 3H), 2,63 (s, 3H), 6,32 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,59 (m, 2H), 12,74 (s, 1H).

Ejemplo 10A

2-Metil-8-[(1E)-prop-1-en-1-il]-4H-cromen-4-ona



20 Se disponen 12,52 g (313,2 mmol) de hidruro de sodio al 60% (suspensión en aceite mineral) bajo argón a 10°C en 300 ml de THF absoluto. A la suspensión se añaden gota a gota lentamente 18,4 g (104,4 mmol) de 1-{2-hidroxi-3-[(1E)-prop-1-en-1-il]fenil}etanona. Tras 15 min. se añaden 9 g (114,9 mmol) de cloruro de acetilo. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se hidroliza con 300 ml de agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Tras lavar la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio se seca sobre sulfato de sodio. A continuación se elimina el disolvente a vacío. Se suspende el residuo en 200 ml de metanol y se calienta con 50 ml de ácido clorhídrico al 20% durante 30 min. hasta 80°C. A continuación se elimina el disolvente a vacío y se mezcla el residuo con 400 ml de agua. Se extrae varias veces con diclorometano. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol 98:2). Se obtienen 10,5 g (50,2% d. t.) del compuesto del título como aceite amarillo.

25

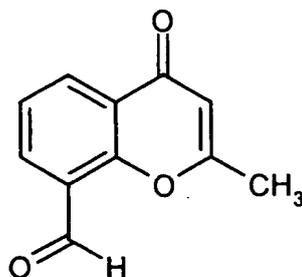
30

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,07$ min.; $m/z = 201$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,98$ (dd, 3H), 2,43 (s, 3H), 6,18 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H).

Ejemplo 11A

5 2-Metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído



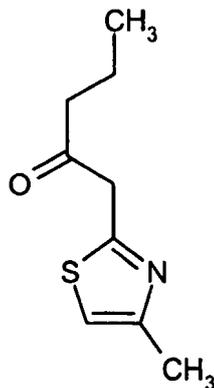
10 Se disuelven 18,5 g (62,8 mmol) 2-metil-8-[(1E)-prop-1-en-1-il]-4H-cromen-4-ona en 400 ml de diclorometano y se enfrían hasta $-60^\circ C$. En la disolución de reacción se introduce ozono durante 30 min.. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con sulfuro de dimetilo. Tras calentar hasta temperatura ambiente se elimina el disolvente a vacío y se suspende el residuo con poco metanol. Tras filtrar se recristaliza el residuo restante en dietil éter. Se obtienen 9,1 g (77,4% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,47$ min.; EM (Elpos): $m/z = 189$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,48$ (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 12A

15 1-(4-Metil-1,3-tiazol-2-il)pentan-2-ona

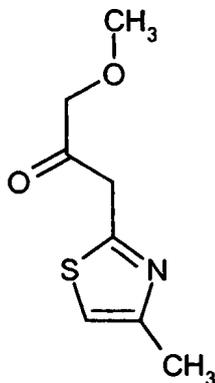


20 Se disuelven 3,00 g (26,5 mmol) de 2,4-dimetiltiazol en 30 ml de THF abs. y se mezclan a $-78^\circ C$ gota a gota con 11,7 ml (29,2 mmol) de n-butil-litio (disolución 2,5 M en hexano). Tras agitar durante dos horas a $-78^\circ C$ se añaden 5,23 g (45,1 mmol) de éster etílico del ácido butírico como disolución en 15 ml de THF abs.. Se agita posteriormente durante 1 h a $-78^\circ C$ y a continuación se calienta hasta temperatura ambiente. Después se hidroliza con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la mezcla tres veces con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el rotavapor. La purificación del producto bruto se realiza mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 3,0 g (62% d. t.) del compuesto del título.

25 CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 4,63$ min.; EM (Elpos): $m/z = 183$ $[M]^+$.

Ejemplo 13A

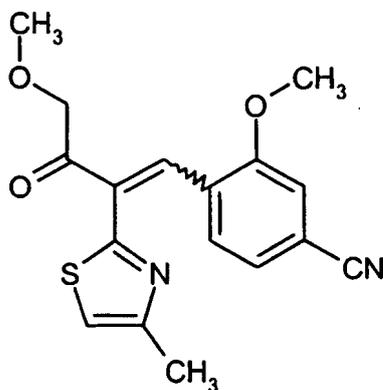
1-Metoxi-3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetona



- 5 Se disuelven 3,00 g (26,5 mmol) de 2,4-dimetiltiazol en 30 ml de THF abs. y se mezclan a -78°C gota a gota con 11,7 ml (29,2 mmol) de n-butil-litio (disolución 2,5 M en hexano). Tras agitar durante dos horas a -78°C se añaden 5,32 g (45,1 mmol) de éster etílico del ácido metoxiacético como disolución en 15 ml de THF abs.. Se agita posteriormente durante 1 h a -78°C y entonces se calienta hasta temperatura ambiente. A continuación se hidroliza con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la mezcla tres veces con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se obtienen 4,2 g (68% d. t.) del compuesto del título en pureza del 80% (CG-EM), que se utilizan sin purificación adicional.
- 10 CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 4,86$ min.; EM (Elpos): $m/z = 185$ $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 14A

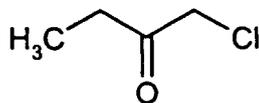
3-Metoxi-4-[4-metoxi-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-oxobut-1-en-1-il]benzonitrilo



- 15 Se disuelven 500 mg (3,10 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 632 mg (3,41 mmol) del compuesto del ejemplo 13A en 15 ml de diclorometano y se mezclan con 0,307 ml (3,10 mmol) de piperidina así como 0,178 ml (3,10 mmol) de ácido acético. Se calienta la mezcla de reacción durante la noche en el separador de humedad inverso a reflujo. Se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 200 mg (20% d. t.) del compuesto del título como mezcla de los isómeros E/Z.
- 20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,31$ y $2,39$ min.; EM (Elpos): m/z respectivamente = 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15A

1-Clorobutan-2-ona



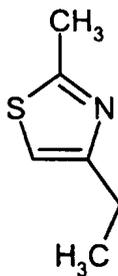
5 Se disuelven 40,0 g (243 mmol) de 2-cloro-3-oxopentanoato de metilo y 65 ml de ácido sulfúrico conc. en 120 ml de agua y se temple durante la noche a 80°C. Tras el enfriamiento se añaden 300 ml de agua y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran en el rotavapor. A continuación se fracciona el residuo, se destila a presión normal. A este respecto proporciona la fracción en el intervalo de ebullición de 138-140°C 10,5 g (40% d. t.) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,53$ min.; EM (Elpos): $m/z = 106$ [M]⁺

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,96$ (t, 3H), 2,48-2,55 (c, 2H), 4.49 (s, 2H).

10 **Ejemplo 16A**

4-Etil-2-metil-1,3-tiazol



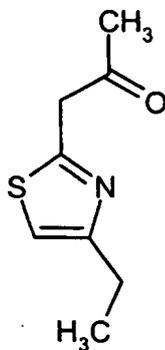
15 Se calientan 3,00 g (28,2 mmol) del compuesto del ejemplo 15A y 2,12 g (28,2 mmol) de tioacetamida en 25 ml de benceno durante la noche en el separador de agua a reflujo. Tras el enfriamiento se añaden 4,32 ml (30,97 mmol) de trietilamina. Se agita la mezcla de reacción durante 20 min. y se separa la sal precipitada por filtración. A continuación se elimina el disolvente en el rotavapor. Se obtienen 1,73 g (48% d. t.) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,34$ min.; EM (Elpos): $m/z = 127$ [M]⁺

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,28$ (t, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,77 (c, 2H), 6,69 (s, 1H).

Ejemplo 17A

20 1-(4-Etil-1,3-tiazol-2-il)acetona



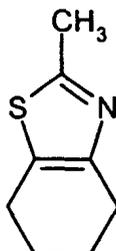
25 Se disuelven 1,70 g (13,4 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en 15 ml de THF abs. y se mezcla a -78°C gota a gota con 5,88 ml (14,7 mmol) de n-butil-litio (disolución 2,5 M en hexano). Tras agitar durante dos horas a -78°C se añaden 2,00 g (22,7 mmol) de éster etílico del ácido acético como disolución en 10 ml de THF abs.. Se agita posteriormente durante 1 h a -78°C y a continuación se calienta hasta temperatura ambiente. Después se hidroliza con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la mezcla tres veces con dietil éter. Se secan las fases

orgánicas combinadas con sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se obtienen 1,89 g (84% d. t.) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 2): $R_t = 4,20$ min.; EM (Elpos): $m/z = 169$ $[M]^+$.

Ejemplo 18A

5 2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol



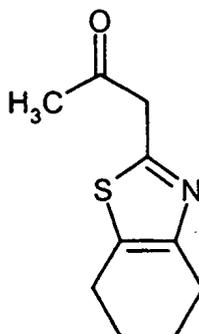
10 Se calientan 5,00 g (37,7 mmol) de 2-clorociclohexanona y 2,83 g (37,7 mmol) de tioacetamida en 25 ml de etanol durante la noche hasta temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se suspende el residuo restante en disolución 2 N de carbonato de sodio. Se extrae tres veces con diclorometano y se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de magnesio. Se elimina el disolvente en el rotavapor y a continuación se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen 3,35 g (58% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,49$ min.; EM (Elpos): $m/z = 154$ $[M+H]^+$

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,84$ (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,67-2,77 (4H).

15 **Ejemplo 19A**

1-(4,5,6,7-Tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)acetona

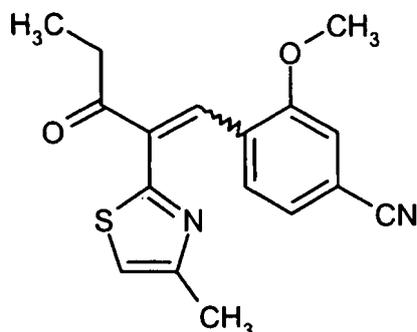


20 Se disuelven 1,50 g (9,78 mmol) del compuesto del ejemplo 18A en 10 ml de THF abs. y se mezclan a -78°C gota a gota con 4,31 ml (10,77 mmol) de n-butil-litio (disolución 2,5 M en hexano). Tras agitar durante dos horas a -78°C se añaden 1,46 g (16,6 mmol) de éster etílico del ácido acético como disolución en 5 ml de THF abs.. Se agita posteriormente durante 1 h a -78°C y entonces se calienta hasta temperatura ambiente. A continuación se hidroliza con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la mezcla tres veces con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se obtienen 1,60 g (67% d. t.) del compuesto del título en una pureza del 80% (CL-EM), que se utilizan sin purificación adicional.

25 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,73$ min.; EM (Elpos): $m/z = 196$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 20A

3-Metoxi-4-[2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-oxopent-1-en-1-il]benzonitrilo



5 Se disuelven 400 mg (2,48 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 924 mg (2,73 mmol, 50% de pureza) del compuesto del ejemplo 5A en 10 ml de diclorometano y se mezclan con 0,245 ml (2,48 mmol) de piperidina así como 0,142 ml (2,48 mmol) de ácido acético. Se calienta la mezcla de reacción durante la noche en el separador de humedad inverso a reflujo. Se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 657 mg (83% d. t.) del compuesto del título como mezcla de los isómeros E/Z.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,36$ y $2,56$ min.; EM (Elpos): m/z respectivamente = 313 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 21A**

Ácido 3-metilquinolin-5-carboxílico



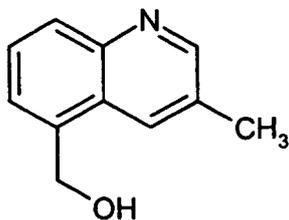
15 Se disuelven 100,0 g (512 mmol) de 3-hidroxi-4-nitro-2-benzofuran-1(3H)-ona [véase Watanabe *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 20, 2123-2126 (1972)] en 410 ml de etanol y se hidrogenan en un aparato Parr con 10,3 g de paladio en carbón (al 5%) a una presión de hidrógeno de 3 bar. Con esta reacción muy exotérmica se controla la temperatura interna a través de la introducción de hidrógeno; así se interrumpe la introducción de hidrógeno en caso de lograr una temperatura interna de 75°C. Tras extinguirse la reacción y disminuir la temperatura interna hasta aproximadamente 40°C se proporciona de nuevo hidrógeno a 3 bar. Se repite el procedimiento hasta que ya no se aprecia ningún consumo de hidrógeno. La duración total de la reacción se encuentra en aproximadamente tres horas. A continuación se separa por filtración el catalizador a través de tierra de diatomeas. La disolución así obtenida de la correspondiente amina [4-amino-3-hidroxi-2-benzofuran-1(3H)-ona] se mezcla con 29,7 g (512 mmol) de propionaldehído y se agita 3 días a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento se separa por filtración con succión el sólido precipitado y se lava con etanol. Tras el secado durante la noche se obtienen 22,5 g (23% d. t.) del compuesto del título.

25 EM (Elpos): m/z = 188 $[M+H]^+$.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,53$ (s, 3H), 7,76 (dd, 1H), 8,18-8,26 (m, 2H), 8,84 (d, 1H), 9,05 (t a, 1H), 13,27 (s a, 1H).

Ejemplo 22A

(3-Metilquinolin-5-il)metanol

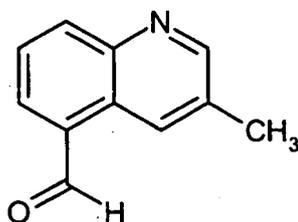


5 Se disponen 35,0 g (187 mmol) del compuesto del ejemplo 21A en 440 ml de 1,2-dimetoxietano, se mezclan con 32,3 ml (233 mmol) de trietilamina y se agitan durante 30 min. a temperatura ambiente. A continuación se añaden gota a gota 22,3 ml (233 mmol) de éster etílico del ácido fórmico a 15°C y se agita posteriormente la mezcla durante 15 min. a temperatura ambiente. Se separa por filtración el sólido precipitado y se lava con 1,2-dimetoxietano. A continuación se concentra el filtrado y se suspende el residuo en 440 ml de etanol. A la disolución así obtenida se añaden gota a gota 13,1 g (345 mmol) de borohidruro de sodio como disolución en 210 ml de agua. Tras un tiempo de reacción de 16 h a temperatura ambiente se separa por filtración con succión el sólido precipitado, se lava con etanol y se concentra el filtrado en el rotavapor. El residuo obtenido se suspende en 800 ml de agua y 600 ml de diclorometano/metanol (8:2). Se extrae la fase acuosa de nuevo con 600 ml de diclorometano/metanol (8:2) y se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de cloruro de sodio. Tras la concentración y el secado se obtienen 23,0 g (71% d. t.) del compuesto del título.

10 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ= 2,48 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 5,41 (s a, 1H), 7,56-7,69 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,77 (d, 1H).

Ejemplo 23A

3-Metilquinolin-5-carbaldehído

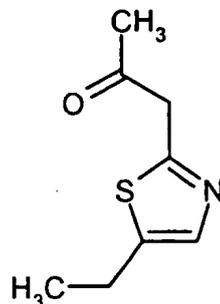


20 Se suspenden 30,0 g (173 mmol) del compuesto del ejemplo 22A en 850 ml de diclorometano y se mezclan con 240,0 g de óxido de manganeso(IV). Se agita durante 16 h a temperatura ambiente y a continuación se filtra a través de tierra de diatomeas. Se lava posteriormente con diclorometano y se concentra el filtrado en el rotavapor. Tras secar el residuo se obtienen 23,0 g (75% d. t.) del compuesto del título.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ= 2,57 (s, 3H), 7,78 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,36 (t, 1H), 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 24A

1-(5-Etil-1,3-tiazol-2-il)acetona

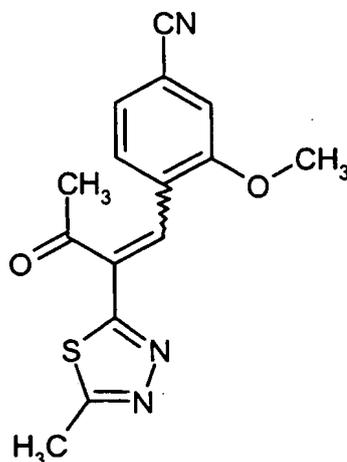


5 Se disuelven 600 mg (4,72 mmol) de 5-etil-2-metil-1,3-tiazol [M. Poite *et al.*, Bull. Chem. Soc. Fr., 2078-2085 (1962)] en 20 ml de THF abs. y se mezclan a -78°C gota a gota con 2,08 ml (5,18 mmol) de n-butil-litio (disolución 2,5 M en hexano). Tras agitar durante dos horas a -78°C se añaden 706 mg (8,02 mmol) de éster etílico del ácido acético como disolución en 10 ml de THF abs.. Se agita posteriormente durante 1 h a -78°C y entonces se calienta hasta temperatura ambiente. A continuación se hidroliza con disolución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la mezcla tres veces con dietil éter. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se purifica el producto bruto por medio de MPLC (cartucho Biotage 40M, eluyente: isohexano/acetato de etilo 80:20). Se obtienen 50 mg (6% d. t.) del compuesto del título.

10 CG-EM (procedimiento 2): $R_t = 4,42$ min.; EM (Elpos): $m/z = 169$ $[M]^+$.

Ejemplo 25A

3-Metoxi-4-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-oxobut-1-en-1-il]benzonitrilo

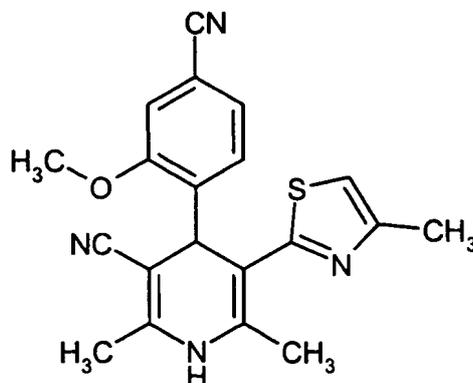


15 Se disuelven 1,34 g (8,32 mmol) 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetona [T. Saito *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 20, 73-75 (1983)] y 1,30 g (8,32 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 20 ml de diclorometano y se mezclan con 0,165 ml (1,66 mmol) de piperidina así como 0,100 ml (1,66 mmol) de ácido acético. Se calienta la mezcla de reacción durante la noche en el separador de humedad inverso a reflujo. Se eliminan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: primero diclorometano, después ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 1:1). Se obtienen 1,17 g (47% d. t.) del compuesto del título como mezcla de los isómeros E/Z, que puede cristalizarse en acetato de etilo/n-pentano. Se obtienen de ese modo 530 mg del compuesto del título como sólido cristalino.

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,97$ min.; EM (Elpos): $m/z = 300$ $[M+H]^+$.

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



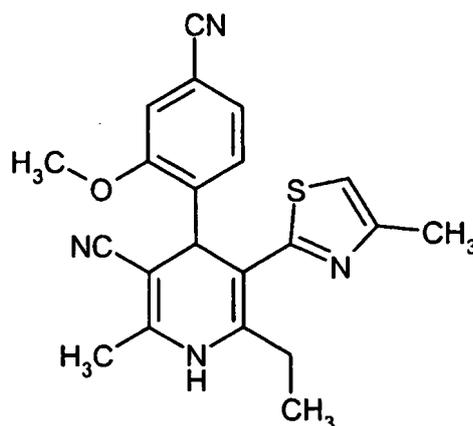
5 Se disuelven 800 mg (4,96 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 770 mg (4,96 mmol) del compuesto del ejemplo 4A así como 407 mg (4,96 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 12 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se suspende el producto bruto en 20 ml de acetato de etilo. Se agita durante 60 min. a temperatura de reflujo y después de eso se separa por filtración el sólido producido en calor. El precipitado así obtenido se lava con poco dietil éter. Se obtienen 720 mg (40% d. t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,15$ min.; (Elpos): $m/z = 363$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,99 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,20 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

Ejemplo 2

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6-etil-2-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



15 Se disuelven 100 mg (0,620 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 100 mg (0,310 mmol, 50% de pureza) del compuesto del ejemplo 5A y 51 mg (0,620 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agita durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetronitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 78 mg (66% d. t.) del compuesto del título.

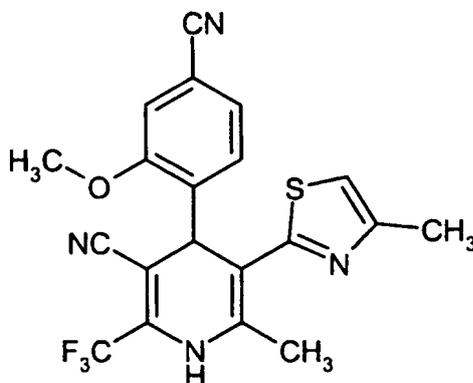
20

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,32$ min.; (Elpos): $m/z = 377$ $[M+H]^+$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ[ppm] = 1,21 (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

Ejemplo 3

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



5

Se disuelven 100 mg (0,335 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, 46 mg (0,335 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo [representación análoga de la patente estadounidense 3.635.977 así como K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)] y 5,6 mg (0,05 mmol) de terc-butolato de potasio en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 119 mg (82% d. t.) del compuesto del título.

10

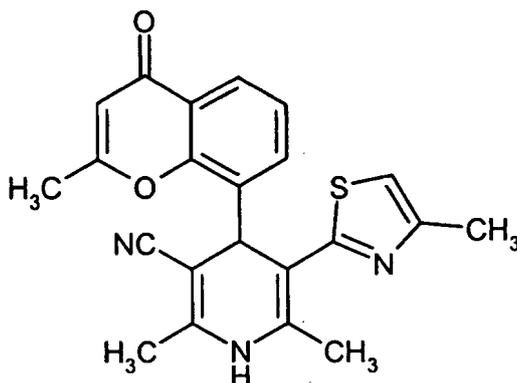
CL-EM (procedimiento 3): R_t = 2,40 min.; (Elpos): m/z = 417 [M+H]⁺

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ[ppm] = 2,27 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,40 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 9,90 (s, 1H).

15

Ejemplo 4

2,6-Dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



Se disuelven 181 mg (0,97 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 150 mg (0,97 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 79 mg (0,97 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor, se suspende el material bruto en 5 ml de acetato de etilo y a continuación se separa por filtración el producto precipitado. Se obtienen 240 mg (64% d. t.) del compuesto del título.

20

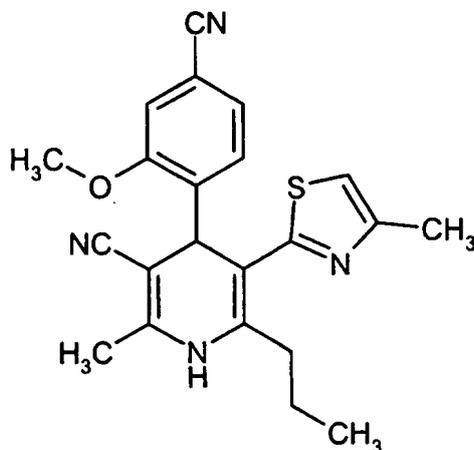
CL-EM (procedimiento 1): R_t = 2,09 min.; (Elpos): m/z = 390 [M+H]⁺

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ[ppm] = 2,03 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,39 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 9,23 (s, 1H).

25

Ejemplo 5

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-2-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-propil-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



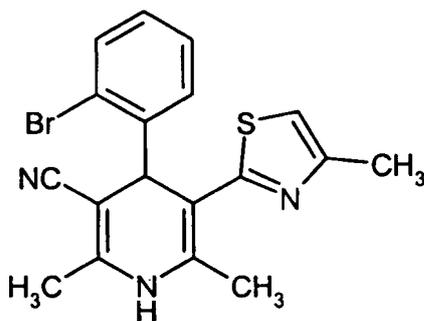
- 5 Se disuelven 100 mg (0,620 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 114 mg (0,620 mmol) del compuesto del ejemplo 12A y 51 mg (0,620 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 →95:5). Se obtienen 134 mg (66% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 3,86$ min.; (Elpos): $m/z = 391$ $[M+H]^+$

- 10 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,98 (t, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,16 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 6

4-(2-Bromofenil)-2,6-dimetil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



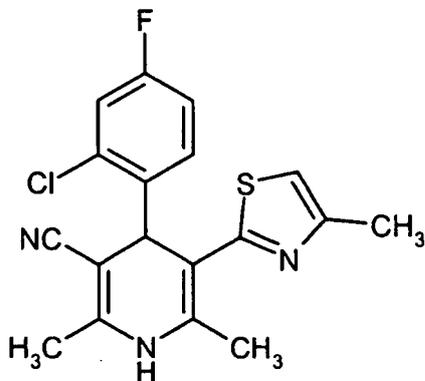
- 15 Se disuelven 150 mg (0,811 mmol) de 2-bromobenzaldehído, 126 mg (0,811 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 67 mg (0,811 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor, se suspende el material bruto en 5 ml de acetato de etilo y a continuación se separa por filtración el producto precipitado. Se obtienen 190 mg (61% d. t.) del compuesto del título.

- 20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,44$ min.; (Elpos): $m/z = 386$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,01 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).

Ejemplo 7

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



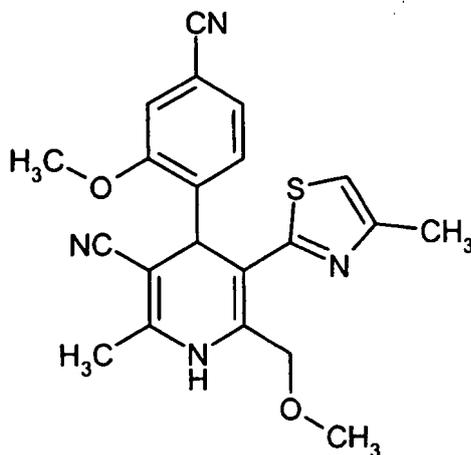
5 Se disuelven 150 mg (0,946 mmol) de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, 147 mg (0,811 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 78 mg (0,811 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor, se suspende el material bruto en 5 ml de acetato de etilo y a continuación se separa por filtración el producto precipitado. Se obtienen 199 mg (58% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,50$ min.; (Elpos): $m/z = 360$ $[M+H]^+$

10 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,01 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,17 (dt, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 8

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6-(metoximetil)-2-metil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



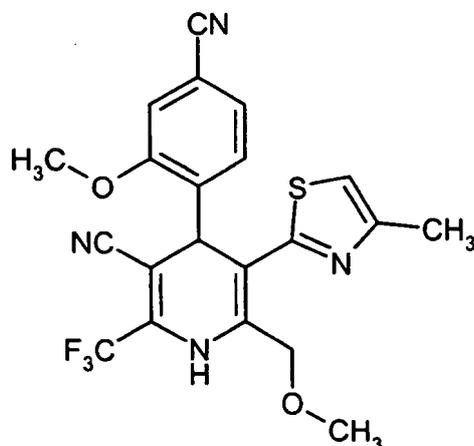
15 Se disuelven 100 mg (0,305 mmol) del compuesto del ejemplo 14A y 25 mg (0,305 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 3 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 59 mg (49% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,37$ min.; (Elpos): $m/z = 393$ $[M+H]^+$

20 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,03 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,59 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 5,18 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 9,10 (s, 1H).

Ejemplo 9

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6-(metoximetil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



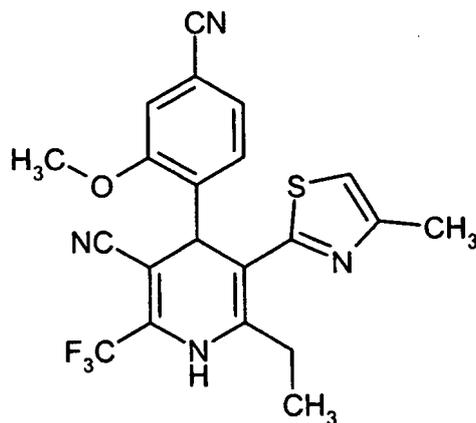
Se disuelven 100 mg (0,305 mmol) del compuesto del ejemplo 14A, 41 mg (0,335 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo [representación análoga de la patente estadounidense 3.635.977 así como K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)] y 5,1 mg (0,05 mmol) de terc-butolato de potasio en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el material bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 18 mg (13% d. t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,62$ min.; (Elpos): $m/z = 447$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,51 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 5,40 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 9,97 (s, 1H).

Ejemplo 10

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6-etil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



15 Se disuelven 150 mg (0,480 mmol) del compuesto del ejemplo 20A, 65 mg (0,480 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo [representación análoga de la patente estadounidense 3.635.977 así como K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)] y 8,1 mg (0,072 mmol) terc-butolato de potasio en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor, se purifica el material bruto primero por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5) y a continuación por medio de MPLC (cartucho Biotage 12M, eluyente: isohexano/acetato de etilo 80:20). Se obtienen 25 mg (12% d. t.) del compuesto del título.

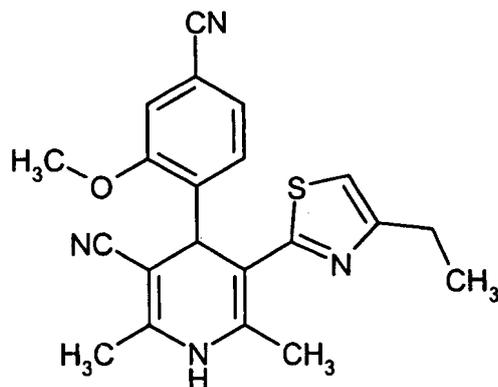
20

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,68$ min.; (Elpos): $m/z = 431$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,85 (d, 1H), 2,89 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,32 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 9,89 (s, 1H).

Ejemplo 11

5 4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



10 Se disuelven 770 mg (4,78 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 890 mg (5,26 mmol) del compuesto del ejemplo 17A en 15 ml de diclorometano y se mezclan con 0,473 ml (4,78 mmol) de piperidina así como 0,247 ml (4,78 mmol) de ácido acético. Se calienta la mezcla de reacción durante la noche en el separador de humedad inverso a reflujo. Se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de MPLC (cartucho Biotage 12M, eluyente: isohexano/acetato de etilo 80:20 \rightarrow 70:30). Se obtienen 920 mg (66% d. t.) de 4-[2-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)-3-oxobut-1-en-1-il]-3-metoxibenzonitrilo como mezcla de los isómeros E/Z {CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,39$ min.; (Elpos): $m/z = 313$ $[M+H]^+$ }, que se hacen reaccionar sin procesamiento adicional.

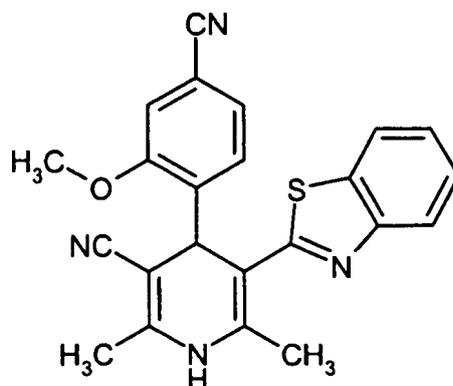
15 Se disuelven 150 mg (0,480 mmol) del compuesto de bencilideno así obtenido y 39 mg (0,480 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el material bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 26 mg (14% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 3,66$ min.; (Elpos): $m/z = 377$ $[M+H]^+$

20 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,12 (t, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,59 (q, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 12

5-(1,3-Benzotiazol-2-il)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



25 Se disuelven 150 mg (0,931 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 178 mg (0,931 mmol) de 1-(1,3-benzotiazol-2-il)acetona [Costa *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 28, 1541-1544 (1991)] y 76 mg (0,931 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 6 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento

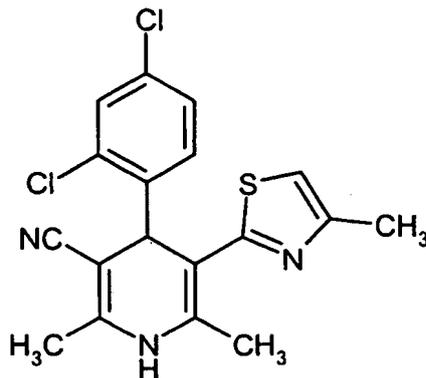
hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor. Se recristaliza el producto bruto así obtenido en acetonitrilo. Se obtienen 40 mg (11% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 3,78$ min.; (Elpos): $m/z = 399$ $[M+H]^+$

5 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,02 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,33 (s, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,41 (dt, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 9,36 (s, 1H).

Ejemplo 13

4-(2,4-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



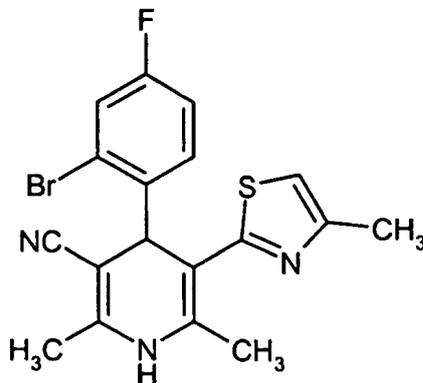
10 Se disuelven 150 mg (0,857 mmol) de 2,4-diclorobenzaldehído, 133 mg (0,857 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 70 mg (0,857 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se suspende el producto bruto en 3 ml de acetato de etilo. Se separa por filtración el sólido que cristaliza. Se lava el producto así obtenido con poco dietil éter. Se obtienen 85 mg (26% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 8): $R_t = 3,74$ min.; (Elpos): $m/z = 376$ $[M+H]^+$

15 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,01 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 14

4-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2,6-dimetil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



20 Se disuelven 150 mg (0,739 mmol) de 2-bromo-4-fluorobenzaldehído, 115 mg (0,739 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 61 mg (0,739 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Tras separar el disolvente se obtiene el producto mediante cristalización en diisopropil éter. Tras secar a alto vacío se obtienen 91 mg (30% d. t.) del compuesto del título.

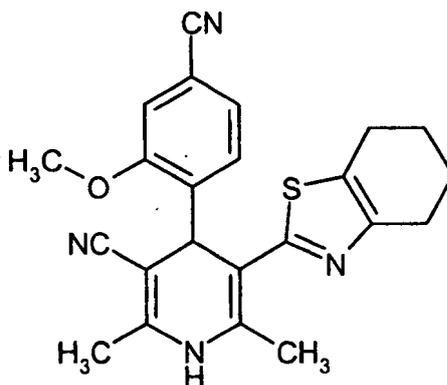
25

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,39$ min.; (Elpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,01 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,21 (dt, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 15

5 4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



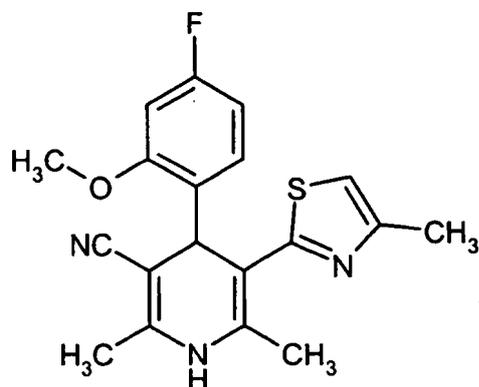
10 Se disuelven 150 mg (0,931 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 181 mg (0,931 mmol) del compuesto del ejemplo 19A y 76 mg (0,931 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se suspende el producto bruto en 3 ml de acetato de etilo. Se separa por filtración el sólido que cristaliza. Se lava el precipitado así obtenido con acetonitrilo caliente y se seca a alto vacío. Se obtienen 131 mg (35% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,43$ min.; (Elpos): $m/z = 403$ $[M+H]^+$

15 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,71 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,16 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 16

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



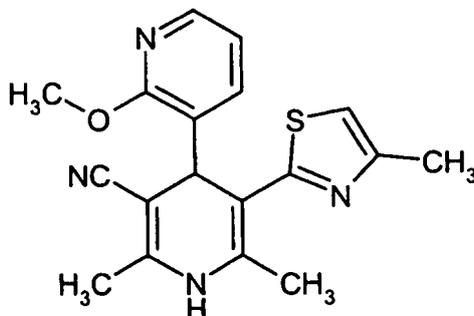
20 Se disuelven 150 mg (0,973 mmol) de 4-fluoro-2-metoxibenzaldehído, 151 mg (0,973 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 80 mg (0,973 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Tras separar el disolvente se obtiene el producto mediante cristalización en diisopropil éter. Tras el secado a alto vacío se obtienen 123 mg (36% d. t.) del compuesto del título.

25 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,43$ min.; (Elpos): $m/z = 356$ $[M+H]^+$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ[ppm] = 1,97 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,04 (s, 1H), 6,68 (dt, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 9,00 (s, 1H).

Ejemplo 17

2-Metoxi-2',6'-dimetil-5'-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1',4'-dihidro-3,4'-bipiridin-3'-carbonitrilo



5

Se disuelven 150 mg (1,09 mmol) de 2-metoxi-3-piridincarboxaldehído, 170 mg (1,09 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 90 mg (1,09 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se suspende el producto bruto en 3 ml de acetato de etilo. Se separa por filtración el sólido que cristaliza. Se lava el precipitado así obtenido con poco dietil éter. Se obtienen 216 mg (58% d. t.) del compuesto del título.

10

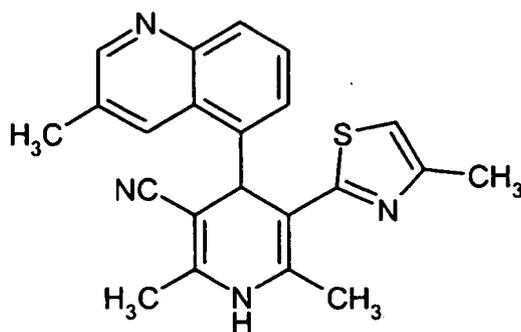
CL-EM (procedimiento 8): R_t = 2,87 min.; (Elpos): m/z = 339 [M+H]⁺

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ[ppm] = 2,00 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,02 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 9,09 (s, 1H).

15

Ejemplo 18

2,6-Dimetil-4-(3-metilquinolin-5-il)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



20

Se disuelven 150 mg (0,876 mmol) del compuesto del ejemplo 23A, 135 mg (0,876 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 71 mg (0,876 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 145 mg (44% d. t.) del compuesto del título.

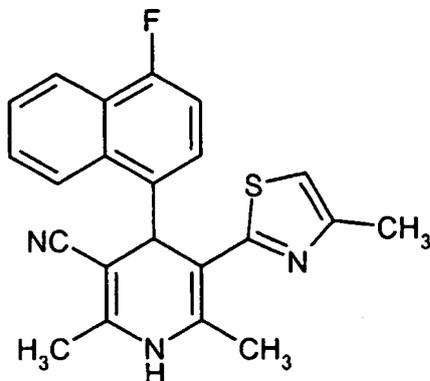
CL-EM (procedimiento 8): R_t = 2,23 min.; (Elpos): m/z = 373 [M+H]⁺

25

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ[ppm] = 2,02 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 5,64 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,18 (s, 1H) (1 señal de CH₃ solapada por la señal del disolvente).

Ejemplo 19

4-(4-Fluoro-1-naftil)-2,6-dimetil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



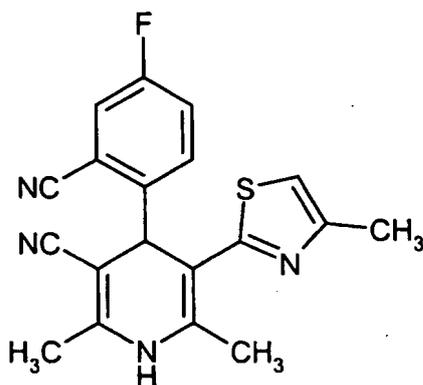
5 Se disuelven 150 mg (0,861 mmol) de 4-fluoro-1-naftaldehído, 134 mg (0,861 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 70 mg (0,861 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 4 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 14 mg (4% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,64$ min.; (Elpos): $m/z = 376$ $[M+H]^+$

10 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,01 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,70 (dt, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 20

4-(2-Ciano-4-fluorofenil)-2,6-dimetil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



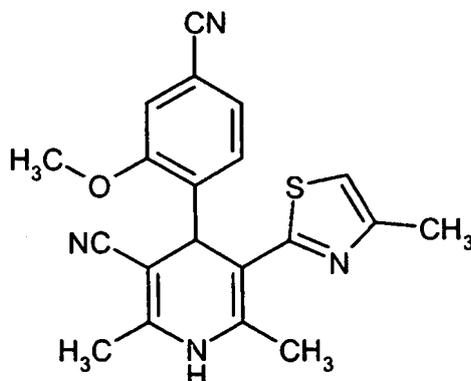
15 Se mezclan 50 mg (0,124 mmol) del compuesto del ejemplo 14 y 10,7 mg (0,092 mmol) de cianuro de zinc en 0,5 ml de DMF abs. con 4,7 mg (0,004 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se llevan a un microondas de modo único (Emrys Optimizer) durante 5 min. a 220°C para la reacción. Tras la reacción realizada (control DC) se purifica la mezcla de reacción directamente por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95: 5). Se obtienen 24 mg (55% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 3,47$ min.; (Elpos): $m/z = 351$ $[M+H]^+$

20 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,04 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 5,21 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 21

ent-4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo [enantiómero (-) y enantiómero (+)]



Se separa el racemato del ejemplo 1 mediante cromatografía en fase quiral en sus antípodas [columna: 680 mm x 40 mm; fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrilato-D-leucin-terc-butilamida); eluyente: isohexano/éster etílico del ácido acético 55:45 (v/v); temperatura: 24°C; flujo: 80 ml/min.; detección UV: 260 nm]. Los tiempos de retención de una HPLC analítica comparable basada en el mismo selector [columna: 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 4:1 (v/v); flujo: 1 ml/min.] y los valores de rotación específicos de los compuestos enantioméricamente puros se determinaron tal como sigue:

10 Enantiómero (-):

$R_t = 7,01$ min.; ee $\approx 97\%$

Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 20°C, $c = 0,50500$ g / 100 ml): $-578,2^\circ$.

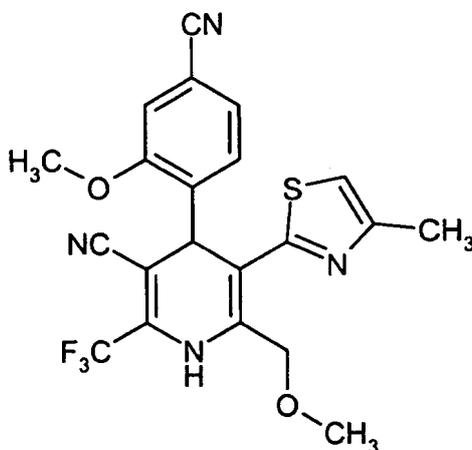
Enantiómero (+):

$R_t = 7,61$ min.; ee $\approx 96\%$

15 Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 20°C, $c = 0,50000$ g / 100 ml): $+590,3^\circ$.

Ejemplo 22

ent-4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-6-(metoximetil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo [(-)-enantiómero y (+)-enantiómero]



5 Se separa el racemato del ejemplo 9 mediante cromatografía en fase quiral en sus antípodas [columna: 680 mm x 40 mm; fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(N-metacriloil-D-leucin-terc-butilamida); eluyente: isohexano/éster etílico del ácido acético 90:10 (v/v); temperatura: 24°C; flujo: 80 ml/min.; detección UV: 260 nm]. Los tiempos de retención de una HPLC analítica comparable basada en el mismo selector [columna: 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 10:1 (v/v); flujo: 2 ml/min.] y los valores de rotación específicos de los compuestos enantioméricamente puros se determinaron tal como sigue:

Enantiómero (-):

$R_t = 10,07$ min.; ee = 98%

Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 20°C, c = 0,49500 g / 100 ml): -759,1°.

10

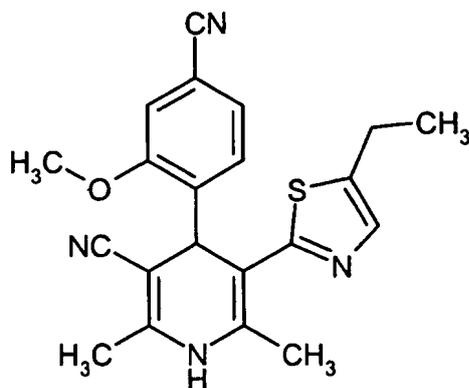
Enantiómero (+):

$R_t = 13,66$ min.; ee = 98,5%

Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 20°C, c = 0.50000 g / 100 ml): +757,2°.

Ejemplo 23

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



15

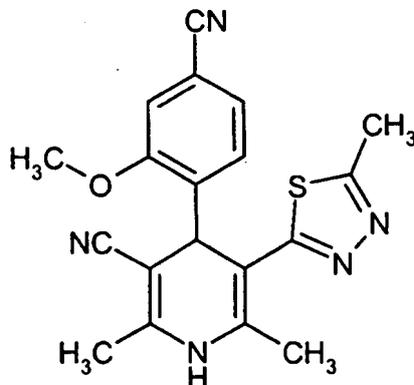
20 Se disuelven 47,6 mg (0,295 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 50 mg (0,295 mmol) del compuesto del ejemplo 24A así como 24 mg (0,295 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 2 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 23 mg (19% d. t.) del compuesto del título con una pureza del 90% (tras CL-EM), que pueden purificarse adicionalmente mediante cristalización en acetato de etilo. Se aíslan de ese modo 3 mg (3% d. t.) del compuesto diana en forma pura.

CL-EM (procedimiento 8): $R_t = 3,39$ min.; (Elpos): m/z = 377 [M+H]⁺

25 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,15 (t, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,72 (c, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,20 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,11 (s, 1H).

Ejemplo 24

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-2,6-dimetil-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



Se disuelven 150 mg (0,501 mmol) del compuesto del ejemplo 25A y 41 mg (0,501 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 5 ml de isopropanol y se agitan durante la noche a temperatura de reflujo. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente se eliminan los componentes volátiles en el rotavapor y se purifica el producto bruto por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1% de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Tras cristalizar en acetato de etilo/dietil éter se obtienen 30 mg (16% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 8): $R_t = 2,62$ min.; (Elpos): $m/z = 364$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,00 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,18 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 9,28 (s, 1H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica**Abreviaturas:**

DMEM Medio Eagle modificado por Dulbecco

ADN Ácido desoxirribonucleico

SFB Suero bovino fetal

HEPES Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etansulfónico

PCR Reacción en cadena de la polimerasa

Tris Tris-(hidroximetil)-metilamina

Las propiedades farmacológicas ventajosas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden mostrarse en los siguientes ensayos:

1. Prueba *in vitro* celular para determinar la selectividad de RM y actividad de RM inhibidora en comparación con otros receptores de hormonas esteroideas

La identificación de antagonistas del receptor mineralocorticoide (RM) humano así como la cuantificación de la actividad de los compuestos descritos en el presente documento se realiza con ayuda de una línea celular recombinante. La célula se deriva originariamente de una célula epitelial del ovario de hámster (ovario de hámster chino, CHO K1, ATCC: Colección Americana de Cultivos Tipo, VA 20108, EE.UU.).

En esta línea celular CHO K1 se usa un sistema quimérico establecido, en el que se fusionan los dominios de unión a ligandos de receptores de hormonas esteroideas humanos a los dominios de unión a ADN del factor de transcripción de levadura GAL4. Las quimeras de GAL4-receptor de hormona esteroidea así producidas se cotransfectan en las células CHO con un constructo indicador y se expresan de manera estable.

Clonaciones:

Para generar las quimeras de GAL4-receptor de hormona esteroidea se clona el dominio de unión a ADN de GAL4 (aminoácidos 1-147) a partir del vector pFC2-dbd (empresa Stratagene) con los dominios de unión a ligandos amplificados por PCR del receptor mineralocorticoide (RM, aminoácidos 734-985), del receptor glucocorticoide (RG, aminoácidos 443-777), del receptor de progesterona (RP, aminoácidos 680-933) y del receptor de andrógeno (RA,

aminoácidos 667-919) en el vector pIRES2 (empresa Clontech). El constructo indicador que contiene cinco copias de los sitios de unión a GAL4, intercaladas delante de un promotor de timidina cinasa, conduce a la expresión de la luciferasa de luciérnaga (*Photinus pyralis*) tras la activación y unión de las quimeras de GAL4-receptor de hormona esteroidea mediante los respectivos agonistas específicos aldosterona (RM), dexametasona (RG), progesterona (RP) y dihidrotestosterona (RA).

Procedimiento de prueba:

Se colocan en placa las células de RM, RG, RP y RA en el día antes de la prueba en medio (Optimem, 2,5% de SBF, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM) en placas de microtitulación de 96 (o 384 ó 1536) pocillos y se mantienen en una incubadora de células (96% de humedad del aire, 5% v/v de CO₂, 37°C). En el día de la prueba se suspenden las sustancias que van a someterse a prueba en el medio mencionado anteriormente y se añaden a las células. Aproximadamente de 10 a 30 minutos tras la adición de las sustancias de prueba se añaden los respectivos agonistas específicos de los receptores de hormonas esteroideas. Tras un tiempo de incubación adicional desde 5 hasta 6 horas se mide la actividad de la luciferasa con ayuda de una cámara de vídeo. Las unidades luminosas relativas medidas dan como resultado, dependiendo de la concentración de la sustancia, una curva de estimulación sigmoidea. El cálculo de los valores de CI₅₀ se realiza con ayuda del programa informático GraphPad PRISM (versión 3.02). La tabla A muestra los valores de CI₅₀ (RM) de compuestos de ejemplo representativos:

Tabla A

N.º de ejemplo	CI ₅₀ [nM] de RM
1	94
3	10
4	95
12	74
18	278
23	18
24	320

2. Prueba *in vitro* para determinar la posible actividad de unión al canal de calcio tipo L

Las preparaciones de membrana de la corteza cerebral de ratas Wistar sirven como material de partida para una prueba de unión radiactiva que se describe en detalle como ensayo convencional en la bibliografía [Ehlert, F.J., Roeske, W.R., Itoga E., Yamamura, H.I., Life Sci. 30, 2191-2202 (1982); Gould, R.J., Murphy, K.M.M., Snyder, S.H., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 79, 3656-3660] y se usa por el proveedor comercial (por ejemplo empresa MDS Pharma Services) en el contexto de investigaciones por encargo. En estos ensayos de unión se incuban series de dilución de los compuestos de prueba en DMSO normalmente durante 90 minutos a 25°C en un tampón TrisHCl 50 mM, pH 7,7, con las preparaciones de membrana y el ligando marcado con titrio nitrendipino (0,1 nM) y se determina la unión específica de los compuestos de prueba a través de la cuantificación del ligando marcado de manera radiactiva, desplazado de manera específica. Se determinan los valores CI₅₀ a través de un análisis de regresión no lineal.

En este ensayo de unión al canal de calcio tipo L se determina un valor de CI₅₀ de 0,3 nM para un antagonista de calcio clásico del tipo dihidropiridina, tal como por ejemplo nitrendipino, mientras que ejemplos sometidos a investigación de los compuestos de acuerdo con la invención descritos en el presente documento presentan valores de CI₅₀ de > 1 µM y por consiguiente una afinidad reducida al menos por el factor 3000 al canal de calcio tipo L. Los compuestos con una afinidad de unión residual reducida de este tipo al canal de calcio tipo L ya no muestran *in vivo* ningún efecto hemodinámico pronunciado, que se proporciona a través del canal de calcio tipo L.

3. Prueba *in vitro* para caracterizar funcionalmente posibles acciones agonistas o antagonistas del canal de calcio de compuestos de prueba: estimulación inducida por cloruro de potasio de la aorta de conejo aislada

Se retira la aorta de tórax recientemente aislada de conejos blancos de Nueva Zelanda machos y se purifica de tejidos circundantes. Entonces se transfieren anillos de aorta de 2 mm de longitud en una tensión inicial de 4 g a baños de órganos de 10 ml con solución de Krebs-Henseleit calentada hasta 37°C. Se provocan contracciones de KCl 40 mM (contracción submáxima) y KCl 15 mM (contracción mínima) cuatro veces en intervalo de 45 minutos para ejercitar los vasos y generar una tensión en reposo estable. Cada contracción va seguida de una serie de once ciclos de lavado y un tiempo de reposo de 30 minutos en caso de retención previa. Tras las cuatro primeras fases se realiza sin retención adicional respectivamente al inicio de la fase de reposo, la adición de las sustancias de prueba

en los baños de órganos. La concentración de las sustancias de prueba aumenta en caso de las cuatro contracciones siguientes respectivamente por el factor 10. Para el cálculo de la acción se fija la diferencia entre la tensión base y el cuarto valor de contracción de primera fase como el 100%, los siguientes picos de contracción se refieren a este valor. Esta realización de ensayo facilita la diferenciación de la acción de sustancia agonista de calcio (aumento ligero en caso de contracción submáxima, aumento más fuerte en caso de contracción mínima) y antagonista de calcio (disminución en caso de contracción submáxima, disminución más fuerte en caso de contracción mínima).

En este ensayo funcional en el órgano aislado se mide un valor de CI_{50} de 0,1 nM a 0,4 nM para un antagonista de calcio clásico del tipo dihidropiridina, tal como por ejemplo nifedipino, mientras que ejemplos sometidos a investigación de los compuestos de acuerdo con la invención descritos en el presente documento presentan valores de CI_{50} de $> 1 \mu M$ y por consiguiente una afinidad reducida al menos por el factor 2500 al canal de calcio tipo L. Los compuestos con una afinidad de unión residual reducida de este tipo al canal de calcio tipo L ya no muestran *in vivo* ningún efecto hemodinámico pronunciado, que se proporciona a través del canal de calcio tipo L.

4. Prueba *in vivo* para comprobar la acción cardiovascular: investigaciones de diuresis en ratas despiertas en cajas de metabolismo

Se mantienen ratas Wistar (250-350 g de peso corporal) con acceso libre a pienso (Altromin) y agua para beber. A partir de aproximadamente 72 horas antes del inicio del estudio, los animales reciben, en lugar del pienso normal, pienso reducido en sal exclusivamente con un contenido del 0,02% de cloruro de sodio (ssniff R/M-H, 10 mm con el 0,02% de Na, S0602-E081, empresa ssniff Spezialdiäten GmbH, D-59494 Soest). Durante el estudio se mantienen los animales durante aproximadamente 24 horas de manera individual en cajas de metabolismo adecuadas para ratas de esta clase de peso (empresa Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg) con acceso libre a pienso reducido en sal y agua para beber. Al inicio del estudio se administra a los animales la sustancia que va a someterse a prueba en un volumen de 0,5 ml/kg de peso corporal de un disolvente adecuado por medio de una sonda gástrica en el estómago. Los animales que sirven como control reciben sólo disolvente. Las pruebas de sustancias y controles se realizan en el mismo día de manera paralela. Los grupos control y los grupos de dosificación de sustancia están constituidos por respectivamente de 3 a 6 animales. Durante el estudio se recoge la orina excretada por los animales continuamente en un recipiente de recogida en el fondo de la caja. Para cada animal se determina separadamente el volumen de orina por unidad de tiempo y se mide la concentración de los iones sodio o potasio excretados en la orina por medio de procedimientos convencionales de fotometría de llama. A partir de los valores de medición se calcula la proporción sodio/potasio como una medida de la acción de la sustancia. Los intervalos de medición ascienden normalmente al espacio de tiempo de hasta 8 horas tras el inicio del estudio (intervalo diurno) y al espacio de tiempo desde 8 hasta 24 horas tras el inicio del estudio (intervalo nocturno). En una disposición de estudio modificada se recoge y se mide la orina durante el intervalo diurno en intervalos de dos horas. Para obtener una cantidad de orina suficiente para esto, se suministra a los animales al inicio del estudio y después en intervalos de horas por sonda gástrica una cantidad definida de agua.

5. Modelo de DOCA/sal

La administración de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) en combinación con una dieta de alto contenido en sal y la extirpación de riñón unilateral induce en las ratas una hipertensión que se caracteriza por niveles de renina relativamente bajos. Como consecuencia de esta hipertonía endocrina (DOCA es un precursor directo de aldosterona) se llega dependiendo de la concentración de DOCA seleccionada a una hipertrofia del corazón y daños de órgano final adicionales, por ejemplo el riñón, que se caracterizan entre otras cosas por proteinuria y glomeruloesclerosis. En este modelo de ratas pueden someterse a investigación, por consiguiente, sustancias de prueba para determinar la acción protectora del órgano final y antihipertrófica existente.

Se someten a uninefrectomía del lado izquierdo a ratas Sprague Dawley (SD) machos, de aproximadamente 8 semanas de edad (pero corporal entre 250 y 300 gramos). Para ello se anestesian las ratas con isoflurano al 1,5-2% en una mezcla del 66% de N_2O y el 33% de O_2 y se retiró el riñón a través de una sección lumbar. Como controles posteriores sirven los denominados animales falsamente operados a los que no se retira ningún riñón.

Las ratas SD sometidas a uninefrectomía reciben el 1% de cloruro de sodio en agua para beber y se inyecta una vez a la semana una inyección subcutánea de acetato de desoxicorticosterona (disuelto en aceite de sésamo; empresa Sigma) entre los omoplatos (dosis máxima: 100 mg/kg/semana s.c.; dosis normal: 30 mg/ kg/semana s.c.).

Las sustancias que deben someterse a estudio para determinar su acción protectora *in vivo*, se administran por sonda gástrica o a través del pienso (empresa Ssniff). Los animales se aleatorizan un día antes del inicio del estudio y se asignan grupos con el mismo número de animales, por regla general $n = 10$. Durante todo el estudio se pone a disposición de los animales agua para beber y pienso a voluntad. Las sustancias se administran una vez al día durante 4-8 semanas por sonda gástrica o por pienso. Como grupo placebo sirven los animales que se tratan de la misma manera pero que reciben o bien sólo el disolvente o bien el pienso sin sustancia de prueba.

La acción de las sustancias de prueba se determina mediante la medición de parámetros hemodinámicos [tensión arterial, frecuencia cardiaca, inotropía (dp/dt), tiempo de relajación (τ), presión ventricular izquierda máxima,

presión diastólica final ventricular izquierda (LVEDP)], determinación del peso del corazón, riñón y pulmón, medición de la eliminación de proteínas así como mediante la medición de la expresión génica de biomarcadores (por ejemplo PNA, péptido natriurético atrial, y PNC, péptido natriurético cerebral) por medio de RT/TaqMan-PCR después del aislamiento de ARN de tejidos cardíacos.

- 5 La evaluación estadística se realiza con la prueba de la t de Student tras la comprobación previa de las varianzas en homogeneidad.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

10 **Comprimido:**

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

- 15 Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de convexidad 12 mm.

Preparación:

- La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una disolución al 5% (p/p) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una máquina prensadora de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato del comprimido). Como norma para la operación de prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

- 25 Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Con agitación se realiza la adición de agua. Se agita durante 6 h hasta que termina el hinchamiento de Rhodigel.

Disolución administrable por vía oral:

30 Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de disolución oral.

Preparación:

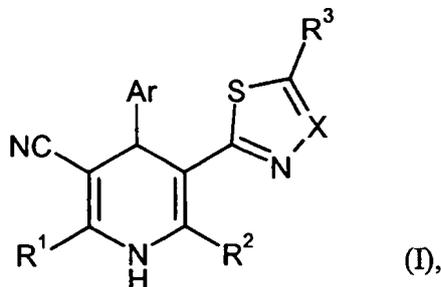
- 35 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Disolución i.v.:

- 40 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo disolución de cloruro de sodio isotónica, disolución de glucosa al 5% y/o disolución de PEG 400 al 30%). La disolución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

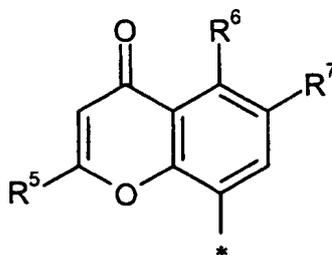


en la que

5 Ar representa arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de manera igual o distinta, con sustituyentes seleccionados de la serie halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4) y alquiltio (C_1-C_4), pudiendo estar sustituidos los restos alquilo, alcoxilo y alquiltio mencionados por su lado con ciano o hasta tres veces con flúor,

o

10 Ar representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropiridina,

R^5 significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

15 R^6 significa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro, trifluorometilo o alquilo (C_1-C_4), y

R^7 significa hidrógeno o flúor,

R^1 representa alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido con fenilo, o representa alquiltio (C_1-C_6), pudiendo estar sustituidos los restos alquilo y alquiltio mencionados por su lado hasta tres veces con flúor,

20 R^2 representa alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino, cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo o hasta tres veces con flúor, o representa cicloalquilo (C_3-C_6),

X representa N o $C-R^4$, y

25 R^3 y R^4 son iguales o distintos e independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino o di-alquil(C_1-C_4)-amino, representan alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquil(C_1-C_4)-amino, di-alquil(C_1-C_4)-amino o hasta tres veces con flúor, o representa fenilo, que puede estar sustituido con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4) o trifluorometoxilo,

o

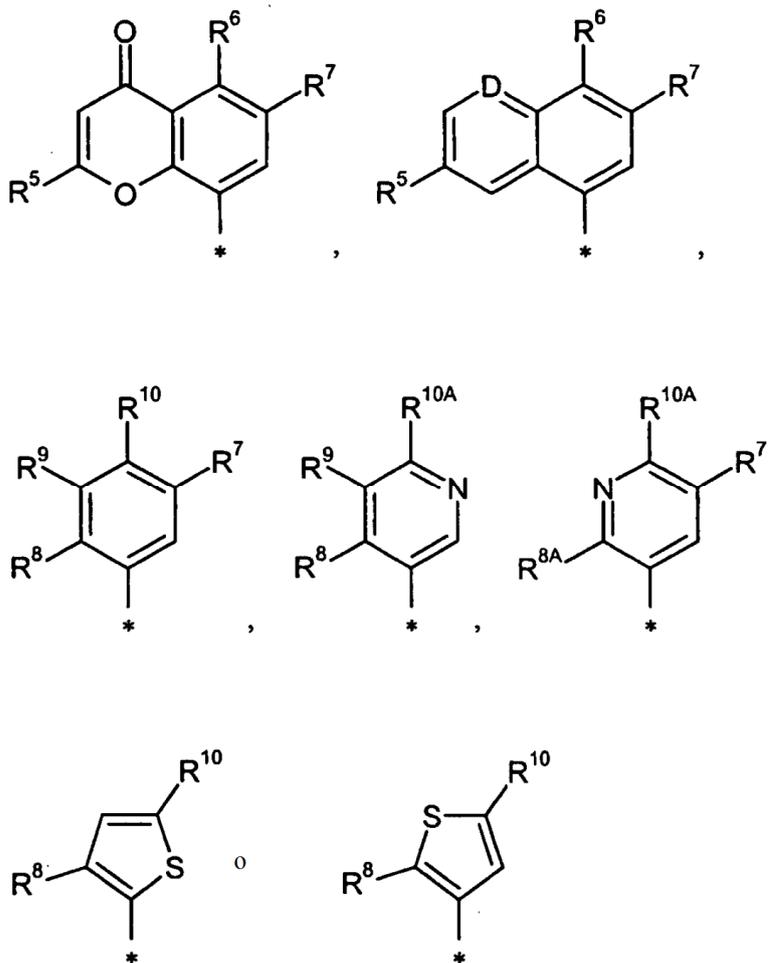
R^3 y R^4 , cuando éste último está presente, están unidos entre sí y forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros condensado, que puede estar sustituido con alquilo (C_1-C_4) o alcoxilo (C_1-C_4) y en el que un grupo CH_2 de anillo puede estar intercambiado por un átomo de O, o un anillo de fenilo o piridilo condensado, que puede estar sustituido respectivamente con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4) o trifluorometoxilo,

5

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la que

Ar representa un grupo de fórmula



10

en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropiridina,

D significa N o CH,

R^5 significa hidrógeno, metilo o etilo,

15

R^6 significa hidrógeno, flúor, cloro o ciano,

R^7 significa hidrógeno o flúor,

R^8 significa flúor, cloro, bromo, ciano o alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4) o alquiltio (C_1-C_4), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces con flúor,

R^{8A} significa ciano o alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4) o alquiltio (C_1-C_4), que pueden estar sustituidos

respectivamente hasta tres veces con flúor,

R⁹ significa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R¹⁰ significa hidrógeno, ciano, flúor, cloro o bromo, y

R^{10A} significa hidrógeno o ciano,

5 R¹ representa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,

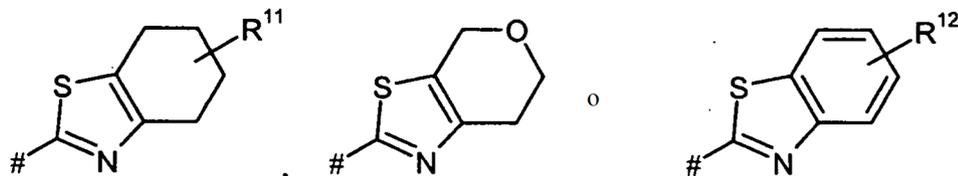
R² representa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con alcoxilo (C₁-C₄) o hasta tres veces con flúor,

X representa N o C-R⁴, y

R³ y R⁴ son iguales o distintos e independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino o alquilo (C₁-C₄)

10 o

R³ y R⁴, cuando éste último está presente, están unidos entre sí y forman, junto con el anillo de tiazol al que están unidos, un grupo de fórmula



en la que

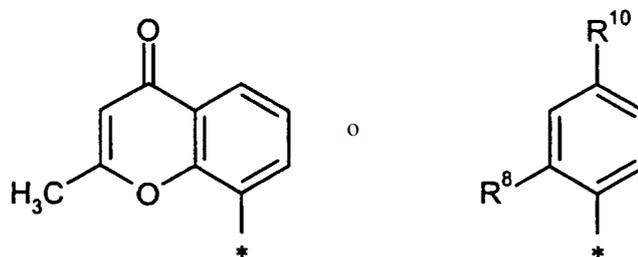
15 # significa el sitio de unión con el anillo de dihidropiridina,

R¹¹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxilo (C₁-C₄), y

R¹² significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la que

20 Ar representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el sitio de unión con el anillo de dihidropiridina,

R⁸ significa flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo, y

25 R¹⁰ significa flúor, cloro o ciano,

R¹ representa metilo o trifluorometilo,

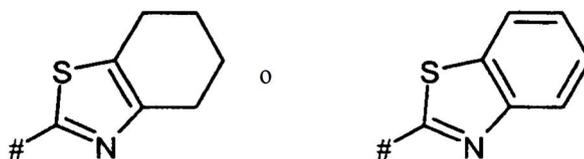
R² representa metilo, etilo, n-propilo o metoximetilo,

X representa C-R⁴,

R³ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁴ representa hidrógeno, metilo, etilo o n-propilo, o

R³ y R⁴ están unidos entre sí y forman, junto con el anillo de tiazol al que están unidos, un grupo de fórmula

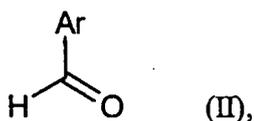


5 en la que

significa el sitio de unión con el anillo de dihidropiridina,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

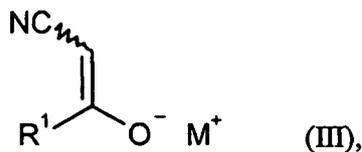
4. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I), definida como en las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** un compuesto de fórmula (II)



10

en la que Ar tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3, o bien

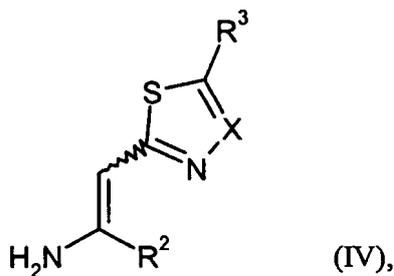
[A] en un procedimiento de una única etapa (reacción en un único recipiente) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



15 en la que R¹ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3 y

M⁺ representa un ión de metal alcalino tal como Li⁺, Na⁺ o K⁺,

y un compuesto de fórmula (IV)

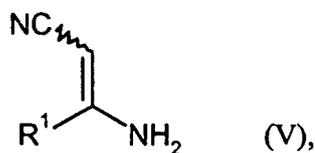


en la que R², R³ y X respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,

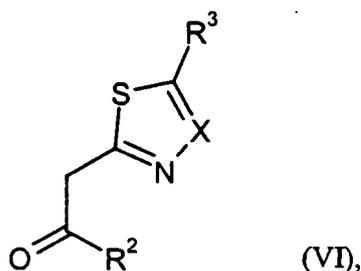
20 o bien

[B] en un procedimiento de una única etapa (reacción en un único recipiente) se hace reaccionar con un compuesto

de fórmula (V)

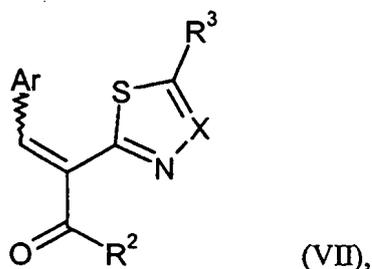


en la que R¹ tiene los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, y un compuesto de fórmula (VI)



- 5 en la que R², R³ y X respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, o bien

[C] en un procedimiento de dos etapas se transforma en primer lugar con un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (VII)



- 10 en la que Ar, R², R³ y X respectivamente tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, y éste se hace reaccionar entonces en una segunda etapa con un compuesto de fórmula (V),

y eventualmente los compuestos de fórmula (I) resultantes se separan de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 15 5. Compuesto de fórmula (I), definida como en una de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

6. Uso de un compuesto de fórmula (I), definida como en una de las reivindicaciones 1 a 3, para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, las secuelas de un infarto de miocardio, cirrosis hepática, insuficiencia renal y apoplejía.

- 20 7. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), definida como en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

8. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), definida como en con una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por inhibidores de ACE, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueadores beta, ácido acetilsalicílico,

diuréticos, complementos de potasio, antagonistas de calcio, estatinas, derivados de digitalis (digoxina), sensibilizadores de calcio, nitratos así como antitrombóticos.

- 5 9. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 7 u 8 para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, hipertensión, insuficiencia cardiaca crónica, las secuelas de un infarto de miocardio, cirrosis hepática, insuficiencia renal y apoplejía.