

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 306**

51 Int. Cl.:
C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06762589 .7**
96 Fecha de presentación: **14.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1926727**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2008**

54 Título: **4-CROMENONIL-1,4-DIHIDROPIRIDINCARBONITRILOS Y SU USO.**

30 Prioridad:
22.07.2005 DE 102005034264

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.01.2012

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

72 Inventor/es:
**KUHL, Alexander;
KOLKHOF, Peter;
HECKROTH, Heike;
SCHLEMMER, Karl-Heinz;
FLAMME, Ingo;
FIGUEROA PEREZ, Santiago;
GIELEN-HAERTWIG, Heike;
GROSSER, Rolf;
ERGÜDEN, Jens-Kerim y
LANG, Dieter**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 372 306 T3

DESCRIPCIÓN

4-cromenonil-1,4-dihidropiridincarbonitrilos y su uso

Descripción

La presente solicitud se refiere a nuevos 4-cromenonil-1,4-dihidropiridincarbonitrilos, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la fabricación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de enfermedades cardiovasculares.

La aldosterona desempeña un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis de líquidos y electrolitos favoreciendo en el epitelio de la nefrona distal la retención de sodio y la secreción de potasio, lo que contribuye a mantener constante el volumen extracelular y, por tanto, a la regulación de la presión sanguínea. Además, la aldosterona desarrolla efectos directos sobre la estructura y función del sistema cardiaco y vascular, no estando todavía aclarados de forma exhaustiva los mecanismos subyacentes a esto [R. E. Booth, J. P. Johnson, J. D. Stockand, Adv. Physiol. Educ. 26 (1), 8-20 (2002)].

La aldosterona es una hormona esteroidea que se forma en la corteza suprarrenal. Su producción se regula indirectamente de forma muy considerable dependiendo de la perfusión renal. Cada disminución de la perfusión renal conduce en el riñón a una liberación de la enzima renina al torrente sanguíneo. Esto a su vez activa la formación de angiotensina II, que por un lado actúa estrechando los vasos sanguíneos arteriales, por otro lado, sin embargo, también estimula la formación de aldosterona en la corteza suprarrenal. De este modo, el riñón funciona como un sensor de la presión sanguínea y, por tanto, indirecto del volumen en el torrente sanguíneo y contrarresta pérdidas críticas de volumen mediante el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, por un lado aumentando la presión sanguínea (efecto de la angiotensina II), por otro lado volviendo a compensar el estado de llenado del sistema vascular mediante una reabsorción aumentada de sodio y agua en el riñón (efecto de la aldosterona).

Este sistema de regulación puede estar alterado de forma patológica de diversos modos. De esta manera, una menor perfusión crónica de los riñones (por ejemplo, como consecuencia de una insuficiencia cardiaca y de la estasis retrógrada de la sangre ocasionada por esto en el sistema venoso) conduce a una liberación crónicamente aumentada de aldosterona. Esto a su vez acarrea una expansión del volumen sanguíneo y refuerza de este modo la debilidad cardiaca debido a un exceso de oferta de volumen al corazón. Una estasis de sangre en los pulmones con dificultad respiratoria y formación de edemas en las extremidades así como ascitis y derrames cerebrales pueden ser la consecuencia; la perfusión renal sigue disminuyendo. Además, el efecto aumentado de la aldosterona conduce a una disminución de la concentración de potasio en la sangre y en el líquido extracelular. Si no se alcanza un valor mínimo crítico, puede desencadenar en músculos cardiacos ya de por sí dañados de antemano alteraciones del ritmo cardiaco con un resultado mortal. Aquí podría estar una de las causas principales de la *muerte súbita cardiaca* que aparece con frecuencia en pacientes con insuficiencia cardiaca.

También se hace responsable a la aldosterona de una serie de los procesos de remodelación del músculo cardiaco que se pueden observar normalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca. Por tanto, el *hiperaldosteronismo* es un componente decisivo en la patogenia y el pronóstico de la insuficiencia cardiaca, que puede desencadenarse originalmente por diferentes daños, tales como, por ejemplo, un infarto cardiaco, una inflamación de músculo cardiaco o aumento de la presión sanguínea. Esta suposición se corrobora por el hecho de que en estudios clínicos extensos en colectivos de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica o después de infarto de miocardio agudo disminuyó claramente la mortalidad total mediante la aplicación de antagonistas de la aldosterona [B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme y col., N. Engl. J. Med. 341, 709-717 (1999); B. Pitt, W. Remme, F. Zannad y col., N. Engl. J. Med. 348, 1309-1321 (2003)]. Esto se pudo conseguir, entre otras cosas, gracias a una disminución de la incidencia de la muerte súbita cardiaca.

Según estudios más novedosos, también en una parte no irrelevante de los pacientes que padecen una hipertensión esencial se encuentra un aumento no fisiológico de la concentración de aldosterona en el plasma [N. M. Kaplan, The current epidemic of primary aldosteronism: Causes and consequences, J. Hypertens. 22, 863-869 (2004)]. No se sabe cuál es la causa de este hiperaldosteronismo ni si los afectados representan un grupo de riesgo especial con respecto a la mortalidad por muerte súbita cardiaca o el desarrollo de una insuficiencia cardiaca. Sin embargo, se tiene que suponer que un hiperaldosteronismo diagnosticado en relación con una hipertensión esencial ofrece el punto de partida para una terapia causal y profilácticamente razonable.

Otro estado patológico que se produce normalmente con el aumento de la concentración de aldosterona en el plasma es la cirrosis hepática avanzada. El origen del aumento de la aldosterona está en este caso sobre todo en la descomposición limitada de la aldosterona como consecuencia de la alteración de la función hepática. La sobrecarga de volumen, edemas e hipocalemia son las consecuencias típicas que se pueden mitigar exitosamente en la práctica clínica mediante antagonistas de la aldosterona.

Los estados patológicos en los que la alteración se debe a las propias células productoras de hormona de la glándula suprarrenal o cuya cantidad o masa está aumentada debido a una hiperplasia o tumoración son bastante más infrecuentes que las formas que se han indicado anteriormente del hipoaldosteronismo. Los adenomas o hiperplasias difusas de la corteza suprarrenal son la causa más frecuente del hiperaldosteronismo primario

denominado *Síndrome de Conn*. También en este caso, además de la extirpación quirúrgica del tejido enfermo, está en primer plano la terapia medicamentosa con antagonistas de la aldosterona [H. A. Kühn y J. Schirmeister (Hrsg.), *Innere Medizin*, 4. ed., Springer Verlag, Berlin, 1982].

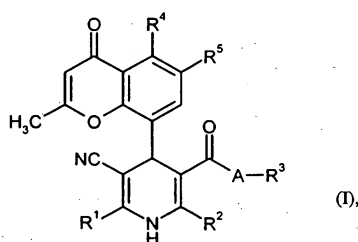
5 Los efectos de la aldosterona están mediados por el receptor de mineralocorticoides localizado intracelularmente en las células diana. Los antagonistas de la aldosterona disponibles hasta ahora poseen, al igual que la propia aldosterona, una estructura básica de esteroide. La capacidad de aplicación de tales antagonistas esteroideos está limitada por sus interacciones con los receptores de otras hormonas esteroideas, que en parte conducen a considerables efectos secundarios, 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)].

10 La aplicación de antagonistas potentes, no esteroideos y selectivos para el receptor de mineralocorticoides ofrece la posibilidad de evitar este perfil de efectos secundarios y conseguir de este modo una clara ventaja terapéutica.

El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que se puedan usar como antagonistas selectivos del receptor de mineralocorticoides para el tratamiento de enfermedades, particularmente de enfermedades cardiovasculares.

15 Las 1,4-dihidropiridinas sustituidas con cromona y tiocromona se describen en los documentos DE 3 311 003-A1 y DE 3 311 005-A1 como cardiotónicos y antihipertensivos. Los derivados de 4-aril-1,4-dihidropiridina con actividad a nivel coronario están desvelados en el documento DE 2 003 146. En el documento EP 0 223 744-A2 se reivindican ésteres de 1,4-dihidropiridina sustituidos con 2-fenilcromona como antagonistas de calcio. En *Arzneim. Forsch.* 42 (6), 797-801 (1992) se informa de 4-xantenonil-1,4-dihidropiridinas con actividad antagonista de calcio.

20 Son objeto de la presente invención compuestos de la Fórmula general (I)



en la que

25 R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo (C_1 - C_4), trifluorometilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

A representa un enlace o representa O,

R^3 representa cicloalquilo (C_3 - C_7) o representa alquilo (C_1 - C_6), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C_2 - C_7) o de una a tres veces con flúor,

R^4 representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo (C_1 - C_4) o alcoxi (C_1 - C_4)

30 y

R^5 representa hidrógeno o flúor,

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

35 Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de la 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 comprendidos por la Fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos por la Fórmula (I) mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

40 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 se pueden aislar de forma conocida los constituyentes estereoisoméricamente unitarios.

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

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. También están comprendidas sales que por sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, que, sin embargo, se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 5 Sales fisiológicamente aceptables 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 metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.
- 10 Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases habituales, tales como, de forma ilustrativa y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, obtenidas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, de forma ilustrativa y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dietilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.
- 15

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

20

Además, la presente invención también comprende profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, que, sin embargo, durante el tiempo de su permanencia en el cuerpo se hacen reaccionar hasta dar compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, de forma metabólica e hidrolítica).

- 25 En el marco de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, tienen el siguiente significado:

Alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄) representan en el marco de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-etilpropilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

30

Cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquilo (C₃-C₅) representan en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico saturado con 3 a 7 o 3 a 5 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilo con 3 a 5 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- Alcoxi (C₁-C₄) representa en el marco de la invención un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi y *terc*-butoxi.
- 35

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

- 40 Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique de otro modo, pueden estar sustituidos una o varias veces. En el marco de la presente invención se cumple que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. La sustitución con un sustituyente es muy particularmente preferente.

Se prefieren compuestos de la Fórmula (I) en la que

R¹ y R² son iguales o diferentes y representan metilo o trifluorometilo,

- 45 A representa un enlace o representa O,

R³ representa cicloalquilo (C₃-C₅) o representa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₅) o de una a tres veces con flúor,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro o metilo

y

- 50 R⁵ representa hidrógeno o flúor,

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

Se prefieren particularmente compuestos de la Fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo o trifluorometilo,

R² representa metilo,

A representa O,

5 R³ representa etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, *n*-propilo, isopropilo, 1-(trifluorometil)-etilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o nitro

y

R⁵ representa hidrógeno o flúor,

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

Se prefieren particularmente también compuestos de la Fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo o trifluorometilo,

R² representa metilo,

A representa un enlace,

15 R³ representa isobutilo, isopentilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-(ciclopropil)-etilo, 2-(ciclobutil)-etilo o 2-(ciclopentil)-etilo,

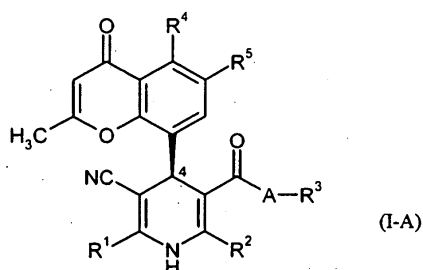
R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o nitro

y

R⁵ representa hidrógeno o flúor,

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

Son de particular importancia los compuestos de la Fórmula (I-A)



con configuración S en posición 4 del anillo dihidropiridina,

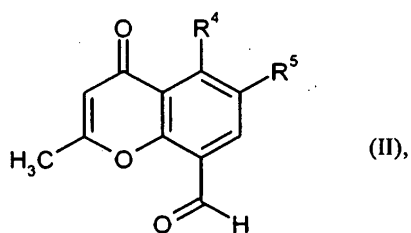
en la que A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ presentan respectivamente los significados que se han indicado anteriormente

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

Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen independientemente de las respectivas combinaciones indicadas de los restos de forma discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones.

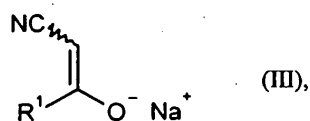
30 Las combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes que se han mencionado anteriormente son muy particularmente preferentes.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de la Fórmula (I), caracterizado por que se hacen reaccionar compuestos de la Fórmula (II)

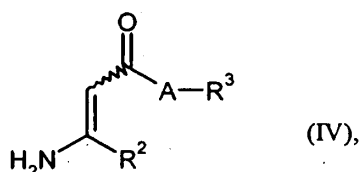


en la que R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente

[A] en un procedimiento de una etapa (reacción en un único recipiente) con un compuesto de la Fórmula (III)

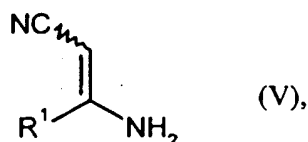


- 5 en la que R^1 tiene los significados que se han indicado anteriormente
y un compuesto de la Fórmula (IV)

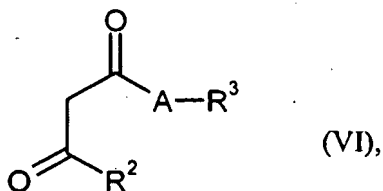


en la que A, R^2 y R^3 tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente o
haciendo reaccionar

- 10 [B] en un procedimiento de una etapa (reacción en un único recipiente) con un compuesto de la Fórmula (V)

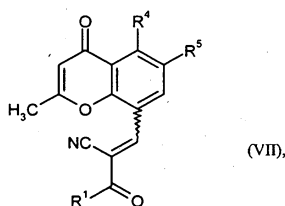


en la que R^1 tiene los significados que se han indicado anteriormente
y un compuesto de la Fórmula (VI)



- 15 en la que A, R^2 y R^3 tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente
o
haciendo reaccionar

[C] en un procedimiento de dos etapas en primer lugar con un compuesto de la Fórmula (III) hasta dar compuestos de la Fórmula (VII)



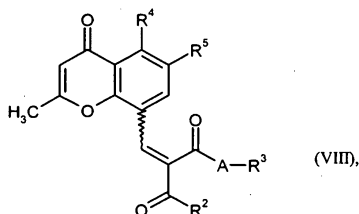
en la que R^1 , R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente

y haciendo reaccionar los mismos después en una segunda etapa con un compuesto de la Fórmula (IV)

o

5 haciendo reaccionar

[D] en un procedimiento de dos etapas en primer lugar con un compuesto de la Fórmula (VI) hasta dar compuestos de la Fórmula (VII)



en la que A, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente

10 y haciendo reaccionar los mismos después en una segunda etapa con un compuesto de la Fórmula (V),

separando los compuestos resultantes de la Fórmula (I) eventualmente de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y haciendo reaccionar los compuestos de la Fórmula (I) o (I-A) eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

15 En estas variantes del procedimiento se pueden usar eventualmente para la agrupación $-C(O)-A-R^3$, en la que A representa O, en primer lugar también ésteres de ácido carboxílico fácilmente escindibles, que se escinden entonces de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto y se hacen reaccionar con los correspondientes alcoholes hasta dar los compuestos de la Fórmula (I).

20 Las reacciones de acuerdo con los procedimientos [A] y [B] así como la segunda etapa de los procedimientos [C] y [D] se realizan generalmente en disolventes inertes, eventualmente en presencia de un ácido o base, en un intervalo de temperaturas de +20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente a presión normal.

25 Disolventes inertes para esto, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol u otros disolventes, tales como acetonitrilo, tetrahydrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno o ácido acético glacial. Preferentemente, las reacciones se llevan a cabo en etanol o isopropanol a la respectiva temperatura de reflujo a presión normal.

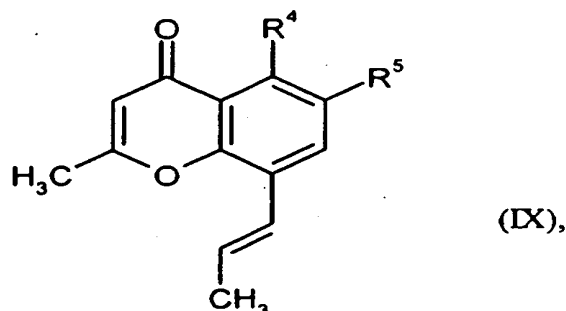
30 Las reacciones de acuerdo con los procedimientos [A] y [B] se llevan a cabo preferentemente en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio; se prefiere particularmente la adición de ácido acético. Las reacciones de acuerdo con la segunda etapa de los procedimientos [C] y [D] se pueden llevar a cabo eventualmente mediante adición de una base. Para esto 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*-butilato de sodio o potasio. Se prefiere *terc*-butilato de potasio.

35 Las reacciones de acuerdo con la primera etapa de los procedimientos [C] y [D] se realizan generalmente en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base y/o ácido, en un intervalo de temperaturas de +20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente a presión normal.

Como disolventes inertes son adecuados en este caso, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano o 1,2-dicloroetano u otros disolventes, tales como acetonitrilo, piridina, benceno, tolueno, clorobenceno o hexano. Preferentemente, las reacciones se realizan en diclorometano o tolueno a la respectiva temperatura de reflujo a presión normal.

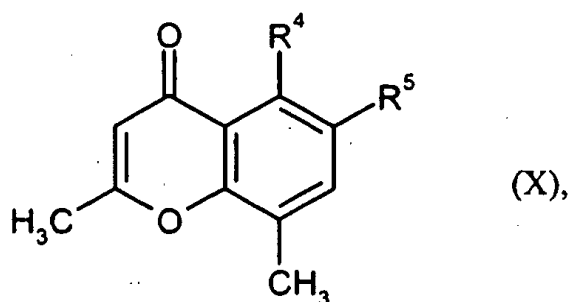
Las reacciones de acuerdo con la primera etapa de los procedimientos [C] y [D] se llevan a cabo preferentemente en presencia de un ácido en combinación con piperidina o piridina como base y/o un agente deshidratante, tal como, por ejemplo, tamiz molecular. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, ácido acético o ácido *p*-toluenosulfónico. Se prefiere particularmente una conducción de la reacción mediante adición de acetato de piperidinio junto con tamiz molecular.

Los compuestos de la fórmula (II) se conocen por la bibliografía o, en analogía con los procedimientos conocidos por la bibliografía, se pueden preparar, por ejemplo, mediante ozonolisis de compuestos de la Fórmula (IX)

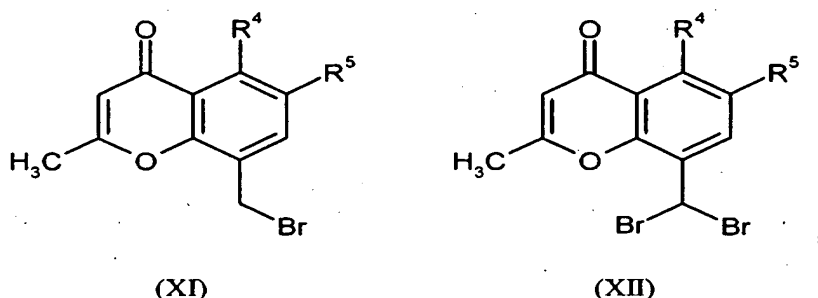


en la que R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente,

o mediante bromación sencilla o doble de compuestos de la Fórmula (X)



en la que R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente, hasta dar compuestos la Fórmula (XI) o (XII)



en las que R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente,

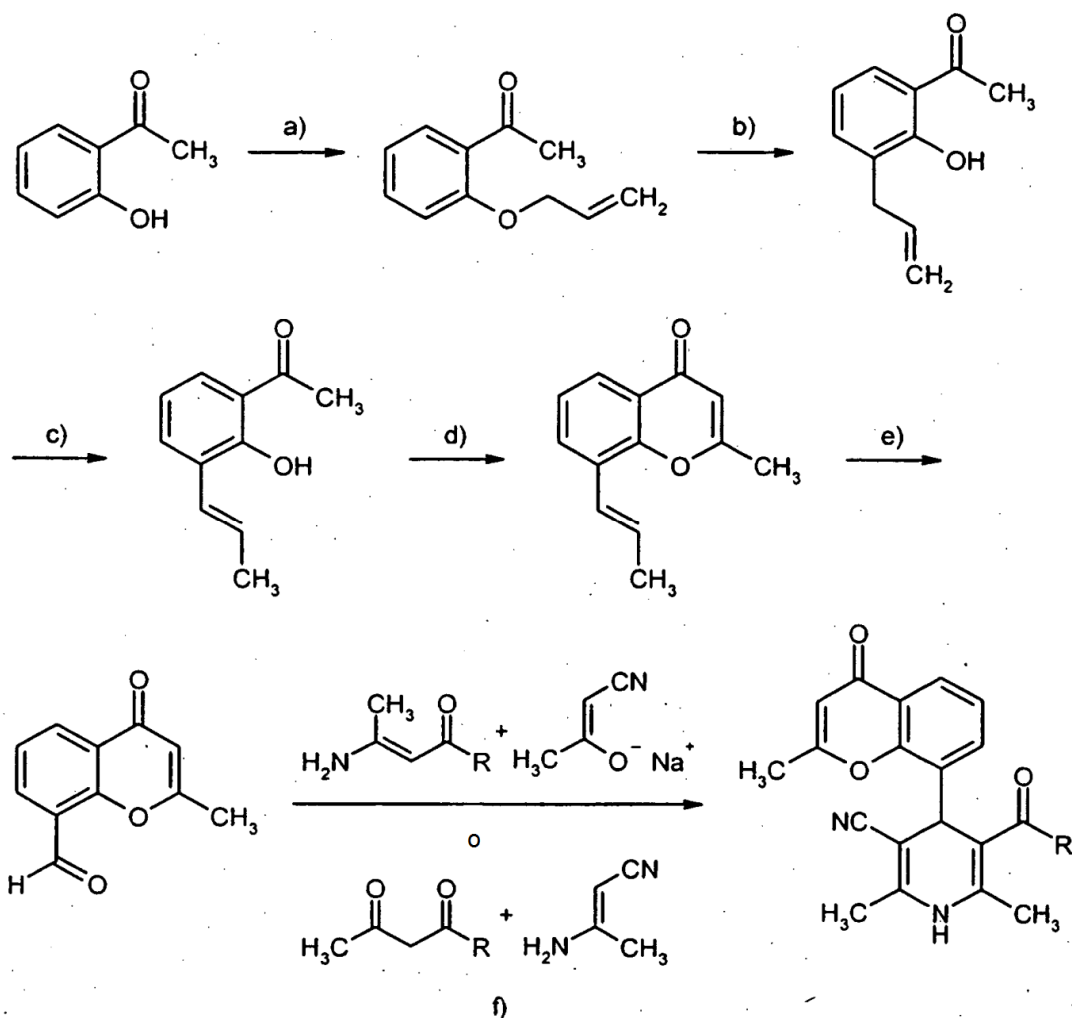
y reacción posterior con *N*-óxido de *N*-metilmorfolina. Los compuestos de partida de las Fórmulas (IX) y (X) se conocen por la bibliografía o se pueden obtener de acuerdo con procedimientos conocidos por la bibliografía [compárese, por ejemplo, con (IX) y la reacción (IX) → (II): a) S. G. Jagadeesh y col., *Synth. Commun.* 31 (10), 1547-1557 (2001); b) documento DE 3 311 005-A1 y bibliografía citada en el mismo; para (X) y la reacción (X) → (XI)/(XII) → (II): a) P. Babin y col., *Tetrahedron* 37, 1131-1139 (1981); b) H. J. Bestmann, G. Schade, *Chem. Lett.*, 997-998 (1983); c) J. I. Ubeda y col., *Heterocycles* 38 2677-2690 (1994); d) R. J. Chambers y col., *Bioorg. Med Chem. Lett.* 8, 3577-3582 (1998); véase también los Esquemas 1-3].

Los compuestos de las Fórmulas (III), (IV), (V) y (VI) están disponibles en el mercado, se conocen por la bibliografía

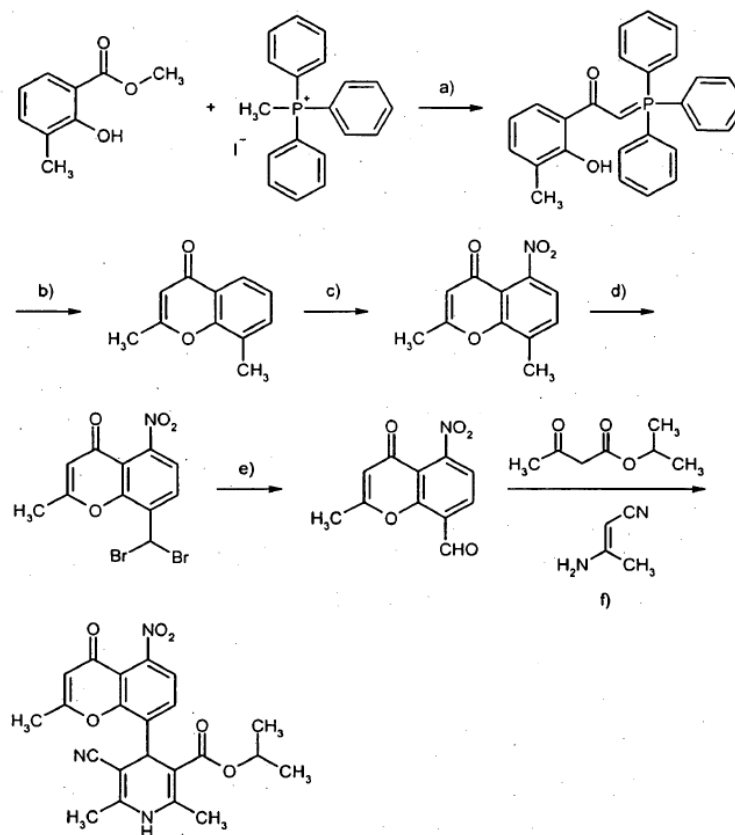
o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por la bibliografía [para la preparación de (IV), en la que A representa un enlace, véase, por ejemplo, C. Kashima y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973); para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas compárese también con D. M. Stout, A. I. Meyers, Chem. Rev. 1982, 82, 223-243; H. Meier y col., Liebigs Ann. Chem. 1977, 1888; H. Meier y col., Liebigs Ann. Chem. 1977, 1895 y H. Meier y col., Liebigs Ann. Chem. 1976, 1762].

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

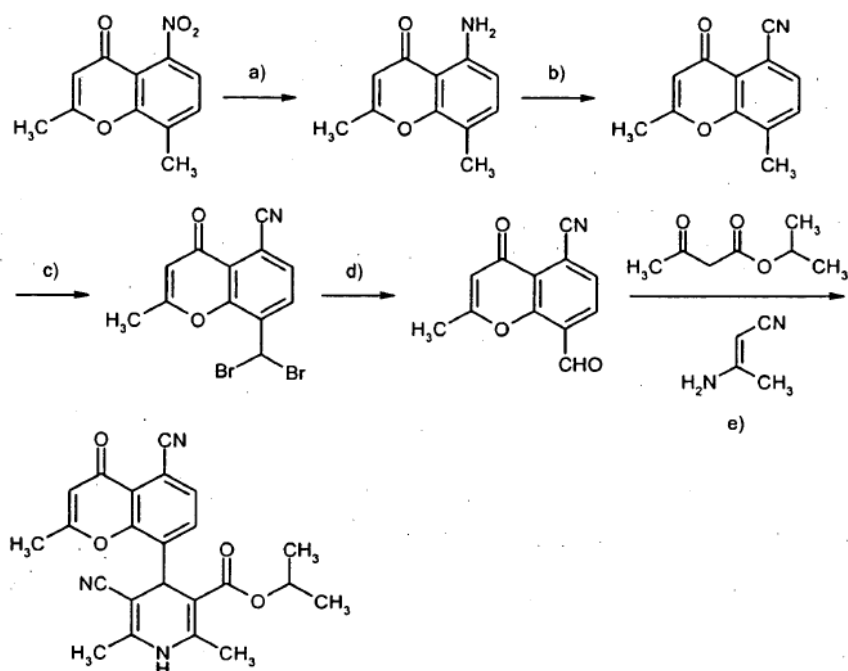
Esquema 1



- 10 [a): bromuro de alilo, carbonato de potasio, yoduro de potasio cat., acetona, reflujo; b): 230 °C, 4 h; c): bis-(benzonitril)dichloropaldio(II), tolueno, 120 °C, 16 h; d): cloruro de acetilo, hidruo sódico, THF, 10-25 °C, 16 h; e): 1. ozono, diclorometano, -60 °C, 30 min.; 2. dimetilsulfuro; f): ácido acético glacial, 2-propanol, reflujo, 4-10 h].

Esquema 2

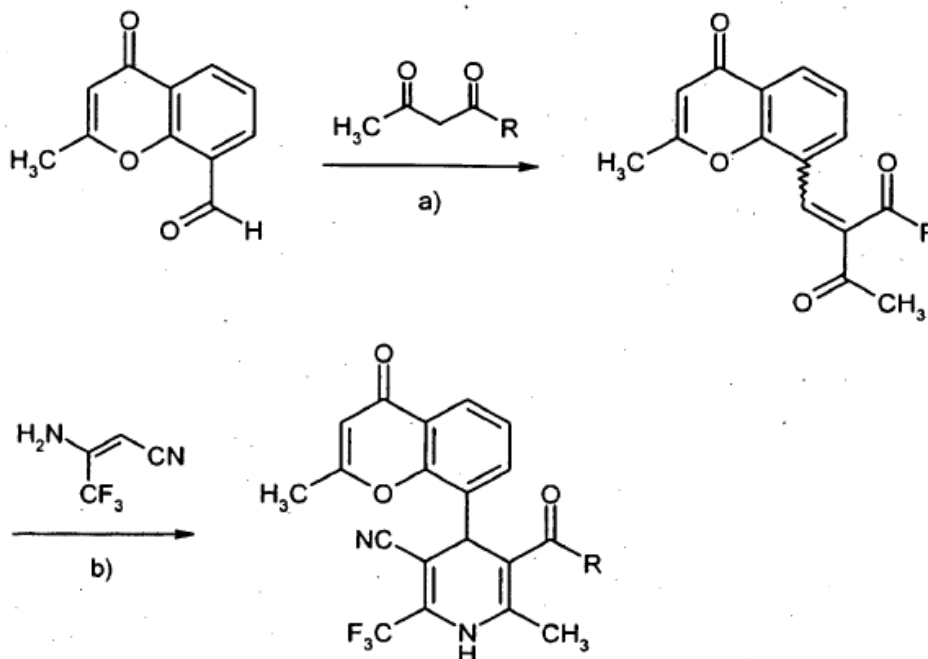
[a]: *n*-butillitio, THF, 60 °C, 3 h; b): anhídrido de ácido acético, piridina, reflujo, 6 h; c): H₂SO₄ conc., HNO₃ 0 °C, 1 h; d): *N*-bromosuccinimida, AIBN, tetracloruro de carbono, reflujo; e): *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, acetonitrilo, reflujo; f): ácido acético glacial, 2-propanol, reflujo, 6 h].

Esquema 3

[a]: dihidrato de cloruro de estaño (II), acetato de etilo, 70 °C; b): 1. nitrito sódico, 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, tetracloruro de carbono, reflujo; d): *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, acetonitrilo, reflujo; e): ácido acético glacial, 2-propanol, reflujo, 6 h].

Esquema 4



5

[a): ácido acético glacial/piperidina, diclorometano, reflujo, 12 h; b): *tert*-butilato de potasio, 2-propanol, reflujo, 12 h).

Los compuestos de acuerdo con la invención actúan como antagonistas del receptor de mineralocorticoides y muestran un espectro de acción no previsible farmacológicamente valioso. Por tanto, son adecuados 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 diferentes enfermedades y estados debidos a enfermedad, particularmente de enfermedades que están caracterizadas por un aumento de la concentración de la aldosterona en el plasma o que están asociadas al mismo. Por ejemplo, se mencionan: hiperaldosteronismo primario idiopático, hiperaldosteronismo en hiperplasia de glándula suprarrenal y/o adenomas de glándula suprarrenal y/o carcinomas de glándula suprarrenal, hiperaldosteronismo en cirrosis
- 15 hepática, hiperaldosteronismo en insuficiencia cardíaca así como hiperaldosteronismo en hipertensión esencial.

- Los compuestos de acuerdo con la invención, además, debido a su espectro de acción son adecuados para la profilaxis de la muerte súbita cardíaca en pacientes que se encuentran bajo un mayor riesgo de fallecimiento debido a una muerte súbita cardíaca. Estos son particularmente pacientes que padecen, por ejemplo, de una de las siguientes enfermedades: hipertensión, insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, angina pectoral estable e
- 20 inestable, isquemia del miocardio, infarto de miocardio, choque, arterioesclerosis, arritmia auricular y ventricular, ataques transitorios e isquémicos, ictus, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, alteraciones de la perfusión periférica, hipertensión pulmonar, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, trombosis, enfermedades tromboembólicas así como vasculitis.

- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar además para la profilaxis y/o el tratamiento de formación de edemas, tales como, por ejemplo, edema pulmonar, edema renal o edema debido a insuficiencia
- 25 cardíaca y de reestenosis, tal como después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA) y angioplastias coronarias transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de revascularización.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el uso como diurético y en alteraciones electrolíticas, tales como, por ejemplo, hipercalcemia.

- Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes mellitus y enfermedades secundarias diabéticas, tales como, por ejemplo, neuropatía y nefropatía, de fallo
- 30 renal agudo y crónico así como de insuficiencia renal crónica.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la fabricación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades que se han mencionado anteriormente, mediante el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en solitario o, si es necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el
10 tratamiento y/o la prevención de las enfermedades que se han mencionado anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan de forma ilustrativa y preferentemente: inhibidores de ACE, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de angiotensina II, beta-bloqueantes, ácido acetilsalicílico, diuréticos, complementos de potasio, antagonistas de calcio, estatinas, derivados de digitalis (digoxina), sensibilizadores de calcio, tales como levosimendan, nitratos, anticoagulantes, antiarrítmicos, vasodilatadores y así como trombolíticos.

- 15 Otro objeto de la presente invención son 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 que se han mencionado anteriormente.

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

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

Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica que emiten de forma rápida y/o modificada los compuestos de acuerdo con la invención, que contienen los
25 compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo, con revestimientos resistentes a jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos,
30 emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o intercalando una resorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como
35 formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para las demás vías de administración son adecuados, por ejemplo, fármacos inhalatorios (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos a administrar por vía lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparados óticos u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas
40 terapéuticos transdérmicos (tales como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos de espolvoreo, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefiere la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar en las formas de administración indicadas. Esto puede tener lugar de modo en sí conocido mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos,
45 farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.
50

Generalmente se ha visto que es ventajoso administrar en la administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para la obtención de resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de forma particularmente preferente de 0,1 a 10
55 mg/kg de peso corporal.

A pesar de esto, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades que se han mencionado y, de

hecho, dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual con respecto al principio activo, tipo de la preparación y momento o intervalo en el que se realiza la administración. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente trabajar con menos de la cantidad mínima que se ha mencionado anteriormente, mientras que en otros casos se tiene que superar el límite superior que se ha mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir las mismas en varias administraciones individuales a lo largo del día.

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

Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique de otro modo, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, proporciones de dilución e indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-Azobis-2-metilpropanonitrilo
cat.	catalítico
CF	cromatografía en capa fina
conc.	concentrado
d. T.	del valor teórico (en el rendimiento)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ee	exceso de enantiómeros
EM	espectrometría de masas
EM-CG	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, a alta presión
IEN	Ionización por Electronebulización (en EM)
IQ	Ionización Química (en EM)
min	minuto(s)
R _e	tiempo de retención (en HPLC)
R _f	índice de retención (en CF)
RMN	resonancia magnética nuclear
TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano

Procedimientos de EM-CL, EM-CG y HPLC:

Procedimiento 1 (EM-CL):

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; caudal: 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 (EM-CL):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; DAD UV; 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; caudal: 0,0 min $\rightarrow$ 1 ml/min $\rightarrow$ 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (EM-CL):

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: un 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; caudal: 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 4 (HPLC, separación de enantiómeros):

Columna: 670 mm x 40 mm, fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucin-*tert*-butilamida); eluyente: etiléster del ácido acético; temperatura: 24 °C; caudal: 80 ml/min; detección U V: 280 nm.

Procedimiento 5 (HPLC, separación de enantiómeros):

- 5 Columna: 670 mm x 40 mm, fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucin-*tert*-butilamida); eluyente: etiléster del ácido acético; temperatura: 24 °C; caudal: 50 ml/min; detección U V: 254 nm.

Procedimiento 6 (HPLC, separación de enantiómeros):

Columna: 670 mm x 40 mm, fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*D*-leucin-*tert*-butilamida); eluyente: etiléster del ácido acético; temperatura: 24 °C; caudal: 80 ml/min; detección U V: 280 nm.

Procedimiento 7 (HPLC, separación de enantiómeros):

- 10 Columna: 250 mm x 4,6 mm, fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucin-*tert*-butilamida); eluyente: isohexano/etiléster del ácido acético 2:1; temperatura: 24 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 270 nm.

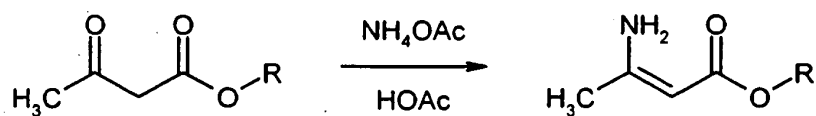
Procedimiento 8 (EM-CG):

- 15 Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0,25 µm; caudal constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 60 °C (mantener 0,30 min), 50 °C/min → 120 °C, 16 °C/min → 250 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantener 1,7 min).

Ejemplos de realización:

Siempre que estructuralmente sea posible y que no se indique de otro modo, los alquenos que se usan como compuestos de partida o intermedios están presentes como mezclas *E/Z*.

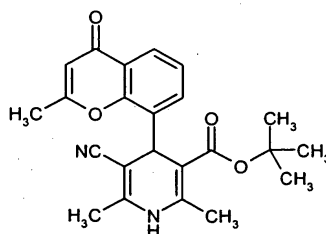
- 20 Instrucción general para la preparación de ésteres de ácido 3-aminocrotónico:



- 25 A una solución del correspondiente éster de ácido acetacético en tolueno se añaden 2 equivalentes de acetato de amonio y 0,9 equivalentes de ácido acético glacial y la mezcla se agita en el separador de agua durante una noche con reflujo. Después del enfriamiento se diluye la solución de reacción con etiléster de ácido acético y se lava sucesivamente con solución de hidrogenocarbonato sódico y cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El residuo se usa sin purificación adicional.

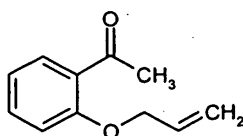
Ejemplo 1

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de *tert*-butilo



- 30 Etapas 1a):

1-[2-(aliloxi)fenil]etanona

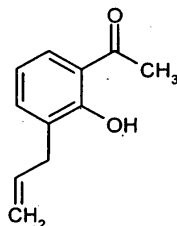


542 g (3,9 mol) de 2-hidroxiacetofenona se calientan con 592 g (4,9 mol) de bromuro de alilo, 1000 g (7,2 mol) de carbonato de potasio y 13,2 g (79 mmol) de yoduro de potasio en 2,4 litros de acetona durante 24 horas a reflujo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se filtra y se retira el disolvente al vacío. El residuo se disuelve en tolueno y se lava con hidróxido sódico al 10% y agua. Después de la concentración por evaporación se obtienen 689 g (98% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 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).

Etapla 1b):

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

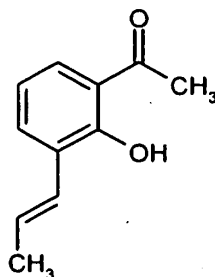


160 g (0,9 mol) de 1-[2-(aliloxi)fenil]etanona se agitan en baño de metal durante 4 h a 230-240 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se destila el producto mediante un evaporador de capa fina a 140 °C y 0,04 kPa (0,4 mbar). Se obtienen 155 g (97% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,68 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 5,09 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 12,61 (s, 1H).

Etapla 1c:

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



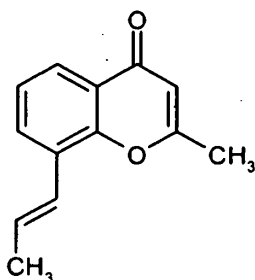
40 g (227 mmol) de 1-(3-alil-2-hidroxifenil)etanona se disuelven en 120 ml de tolueno y se mezclan con 2,17 g (5,6 mmol) de bis(benzonitril)dicloropaldio (II). La mezcla de reacción se calienta durante una noche a 120 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se filtra sobre tierra de diatomeas y se retira el disolvente al vacío. Se obtienen 20,9 g (95% del valor teórico) del compuesto del título, que se hacen reaccionar sin purificación adicional en la siguiente etapa.

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 2,36 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 177$

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 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).

Etapla 1d:

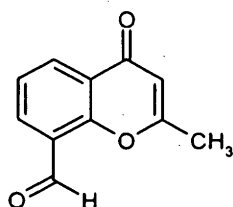
2-metil-8-[(1E)-prop-1-en-1-il]-4H-cromen-4-ona



- 12,52 g (313,2 mmol) de hidruro sódico al 60% (suspensión en aceite mineral) se disponen con 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. Después de 15 min se añaden 9 g (114,9 mmol) de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se hidroliza con 300 ml de agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Después del lavado de la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico se seca sobre sulfato sódico. A continuación se retira el disolvente al vacío. El residuo se recoge en 200 ml de metanol y se calienta con 50 ml de ácido clorhídrico al 20% durante 30 min a 80 °C. A continuación se retira el disolvente al vacío y se mezcla el residuo con 400 ml de agua. Se extrae varias veces con diclorometano. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio se retira el disolvente al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (fase móvil: diclorometano/metanol 98:2). Se obtienen 10,5 g (50,2% del valor teórico) del compuesto del título en forma de aceite amarillo.
- EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 2,07$ min; $[M+H]^+ = 201$
 RMN de 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).

Etapla 1e):

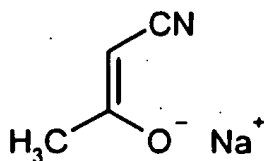
2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído



- 18,5 (62,8 mmol) de 2-metil-8-[(1E)-prop-1-en-1-il]-4H-cromen-4-ona se disuelven en 400 ml de diclorometano y se enfrían a -60 °C. En la solución de reacción se introduce ozono durante 30 min. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con dimetilsulfuro. Después del calentamiento a temperatura ambiente se retira el disolvente al vacío y el residuo se separa por gravedad con poco etanol. Después de la filtración se recristaliza el sólido restante de dietiléter. Se obtienen 9,1 g (77,4% del valor teórico) del compuesto del título.
- EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,31$ min; $[M+H]^+ = 189$
 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,48$ (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 10,67 (s, 1H).

Etapla 1f):

1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio



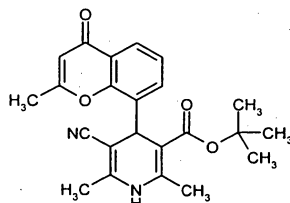
- 6,9 g (300,9 mmol) de sodio se introducen con argón lentamente en 300 ml de metanol absoluto. Después de que se haya disuelto completamente el sodio se añaden gota a gota en el intervalo de 5 min 25 g (300,9 mmol) de 5-

metilisoxazol. Se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente al vacío permanece el producto en forma de sólido incoloro. Se obtienen 31 g (99% del valor teórico), que se usan sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,18 (s, 1H), 1,51 (s, 3H).

5 Etapas 1g):

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de *terc*-butilo



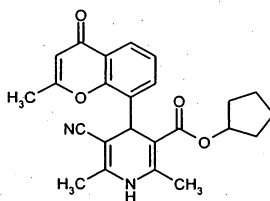
100 mg (0,53 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 55,8 mg (0,53 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 83,5 mg (0,53 mmol) de *terc*-butiléster de ácido 3-aminocrotónico y 31,9 mg (0,53 mmol) de ácido acético en 5 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 89 mg (42% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 2,31 min; $[M+H]^+$ = 393

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,07 (s, 9H), 1,97 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 2

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de ciclopentilo



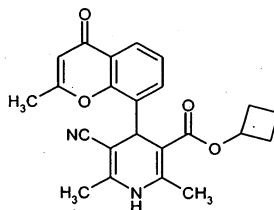
100 mg (0,53 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 55,8 mg (0,53 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 89,9 mg (0,53 mmol) de ciclopentiléster de ácido 3-aminocrotónico y 31,9 mg (0,53 mmol) de ácido acético en 5 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 35 mg (16% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 2,32 min; $[M+H]^+$ = 405

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,89 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,89 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 9,27 (s, 1H).

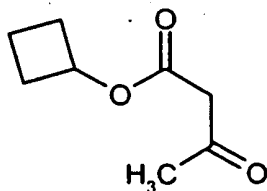
Ejemplo 3

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo



Etapa 3a):

3-oxobutanoato de ciclobutilo

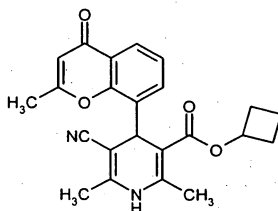


11,82 g (83,21 mmol) de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona y 6 g (83,21 mmol) de ciclobutanol se agitan en tolueno (25 ml) con argón durante 4 h con reflujo. A continuación se retira el disolvente al vacío. Se obtienen 13 g de un aceite amarillo, que se usa sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,53 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 5,03 (m, 1H).

Etapa 3b):

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo



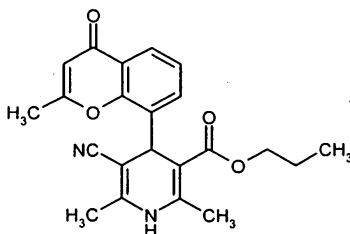
60 mg (0,32 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 49,7 mg (0,32 mmol) de 3-oxobutanoato de ciclobutilo, 26,2 mg (0,32 mmol) de nitrilo de ácido 3-aminocrotónico y 19,1 mg (0,32 mmol) de ácido acético en 5 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 64 mg (51% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 2,02 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391$

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,35 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,95 (m, 1H); 2,00 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,7 (c, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 9,32 (s, 1H).

Ejemplo 4

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de propilo



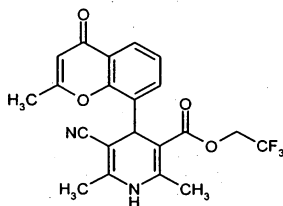
700 mg (3,7 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 536 mg (3,7 mmol) de 3-oxobutanoato de propilo, 205 mg (3,7 mmol) de nitrilo de ácido 3-aminocrotónico y 223 mg (3,7 mmol) de ácido acético en 20 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 16 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 460 mg (32% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,92 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$

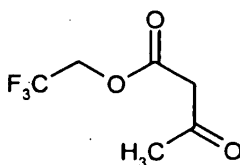
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 0,55 (t, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 9,32 (s, 1H).

Ejemplo 5

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de 2,2,2-trifluoroetilo

**Etapas 5a:**

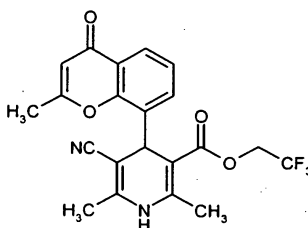
- 5 3-oxobutanoato de 2,2,2-trifluoroetilo



El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 3 (Etapas 3a) partiendo de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona y 2,2,2-trifluoroetanol.

Etapas 5b):

- 10 3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de 2,2,2-trifluoroetilo



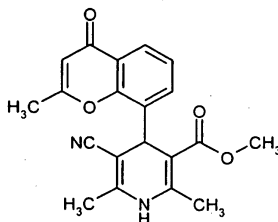
- 15 60 mg (0,32 mmol) de 2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 60,1 mg (0,32 mmol) de 3-oxobutanoato de 2,2,2-trifluoroetilo, 26,2 mg (0,32 mmol) de nitrilo de ácido 3-aminocrotónico y 19,1 mg (0,32 mmol) de ácido acético en 5 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 103 mg (77% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 2,17$ min; $[M+H]^+ = 419$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,01$ (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,5 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 9,56 (s, 1H).

- 20 **Ejemplo 6**

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de metilo



- 25 100 mg (0,53 mmol) de 2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 61,7 mg (0,53 mmol) de 3-oxobutanoato de metilo, 43,6 mg (0,53 mmol) de nitrilo de ácido 3-aminocrotónico y 31,9 mg (0,53 mmol) de ácido acético en 5 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se retira por filtración el producto cristalizado y se lava con 2-propanol y dietiléter. Se obtienen

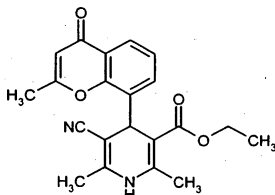
97 mg (52% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,88$ min; $[M+H]^+ = 351$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 9,38 (s, 1H).

5 Ejemplo 7

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de etilo



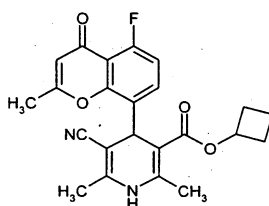
100 mg (0,53 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 69,1 mg (0,53 mmol) de 3-oxobutanoato de etilo, 43,6 mg (0,53 mmol) de nitrilo de ácido 3-aminocrotónico y 31,9 mg (0,53 mmol) de ácido acético en 5 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se retira por filtración el producto cristalizado y se lava con 2-propanol y dietiléter. Se obtienen 43 mg (22% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 2,02$ min; $[M+H]^+ = 365$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,89$ (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,84 (c, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 9,33 (s, 1H).

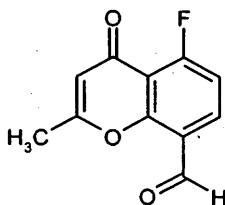
Ejemplo 8

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo



Etapas 8a):

5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído



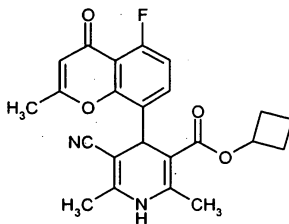
El compuesto del título se obtiene en analogía con el Ejemplo 1, Etapa a-e, partiendo de 1-(2-fluoro-6-hidroxifenil)etanona.

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,47$ min; $[M+H]^+ = 207$

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,45$ (t, 3H), 6,21 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 10,57 (s, 1H).

Etapla 8b):

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo



Una solución de 100 mg (0,49 mmol) de 5-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 50,96 mg (0,49 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 75,28 mg (0,49 mmol) de ciclobutil-3-aminobut-2-enoato y 0,04 ml (0,73 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se cristaliza de dietiléter. Los cristales de color beige se aspiran y se secan en el horno de secado al vacío a 40 °C. Se obtienen 120,5 mg (60,8% del valor teórico) del compuesto del título.

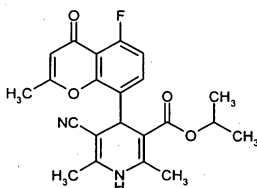
EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,98$ min;

EM (IENpos): $m/z = 409$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,51$ (1H, s), 7,56 (1H, dd), 7,2 (1H, dd), 6,23 (1H, s), 5,08 (1H, s), 4,71 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,15 (1H, m), 2,01 (3H, s), 1,79 (1H, m), 1,63-1,31 (4H, m).

Ejemplo 9

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de isopropilo



Una solución de 100 mg (0,49 mmol) de 5-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 50,96 mg (0,49 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 69,45 mg (0,49 mmol) de isopropiléster de ácido 3-aminocrotónico y 0,04 ml (0,73 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se cristaliza de dietiléter. Los cristales de color beige se aspiran y se secan en el horno de secado al vacío a 40 °C. Se obtienen 88,1 mg (45,8% del valor teórico) del compuesto del título.

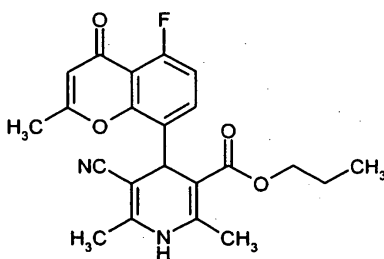
EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,9$ min;

EM (IENpos): $m/z = 397$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,41$ (1H, s), 7,53 (1H, dd), 7,19 (1H, dd), 6,23 (1H, s), 5,08 (1H, s), 4,65 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,0 (3H, s), 1,06 (3H, d), 0,7 (3H, d).

Ejemplo 10

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de propilo



Una solución de 100 mg (0,49 mmol) de 5-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se

mezcla con 50,96 mg (0,49 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 69,45 mg (0,49 mmol) de propiléster de ácido 3-aminocrotónico y 0,04 ml (0,73 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se cristaliza de dietiléter. Los cristales de color beige se aspiran y se secan en el horno de secado al vacío a 40 °C. Se obtienen 112,9 mg (58,7% del valor teórico) del compuesto del título.

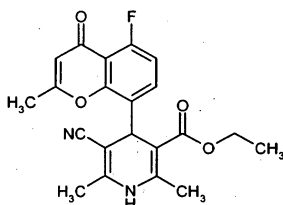
EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,92$ min;

EM (IENpos): $m/z = 397$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,45$ (1H, s), 7,50 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 6,22 (1H, s), 5,1 (1H, s), 3,77 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,31 (2H, m), 0,58 (3H, t).

Ejemplo 11

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de etilo



Una solución de 100 mg (0,49 mmol) de 5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 50,96 mg (0,49 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 62,65 mg (0,49 mmol) de etiléster de ácido 3-aminocrotónico y 0,04 ml (0,73 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. Los cristales de color beige se aspiran y se secan en el horno de secado al vacío a 40 °C. Se obtienen 120,5 mg (60,8% del valor teórico) del compuesto del título.

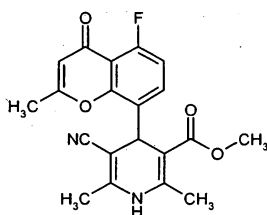
EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,77$ min;

EM (IENpos): $m/z = 383$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,54$ (1H, s), 7,51 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 6,22 (1H, s), 5,07 (1H, s), 3,85 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,0 (3H, s), 1,31 (2H, m), 0,92 (3H, t).

Ejemplo 12

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de metilo



Una solución de 100 mg (0,49 mmol) de 5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 50,96 mg (0,49 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 55,84 mg (0,49 mmol) de metiléster de ácido 3-aminocrotónico y 0,04 ml (0,73 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se cristaliza de dietiléter. Los cristales de color beige se aspiran y se secan en el horno de secado al vacío a 40 °C. Se obtienen 128,3 mg (71,8% del valor teórico) del compuesto del título.

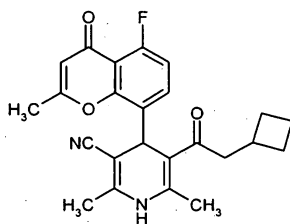
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,89$ min;

EM (IENpos): $m/z = 369$ $[M+H]^+$

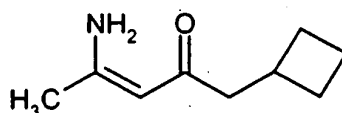
RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,61$ (1H, s), 7,48 (1H, dd), 7,16 (1H, dd), 6,21 (1H, s), 5,04 (1H, s), 3,43 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,01 (3H, s).

Ejemplo 13

5-(ciclobutilacetil)-4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo

**Etapla 13a):**

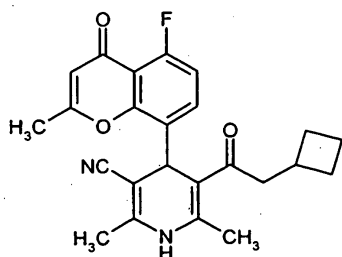
4-amino-1-ciclobutilpent-3-en-2-ona



- 5 La preparación se realiza de forma análoga al Ejemplo 14 (Etapla 14a) partiendo de 5-(ciclobutilmetil)-3-metilisoxazol [obtenible de forma análoga a C. Kashima y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973)].
EM-CG (Procedimiento 8): $R_t = 7,03$ min; EM (IQpos): $m/z = 154$ $[M+H]^+$.

Etapla 13b):

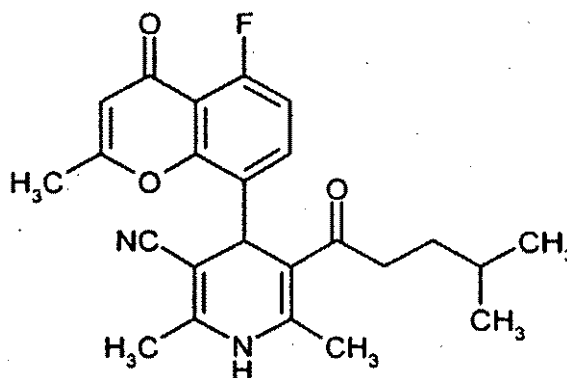
5-(ciclobutilacetil)-4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



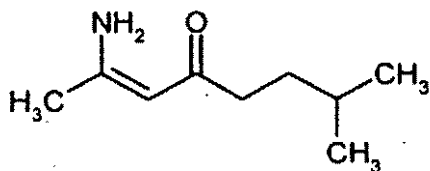
- 10 Una solución de 100 mg (0,49 mmol) de 5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 50,96 mg (0,49 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 92,90 mg (0,49 mmol) de 4-amino-1-ciclobutilpent-3-en-2-ona y 0,04 ml (0,67 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo obtenido se purifica mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Se obtienen 40,4 mg (20,5% del valor teórico) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.
- 15 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 2,23$ min;
EM (IENpos): $m/z = 407$ $[M+H]^+$
RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,29$ (1H, s), 7,45 (1H, dd), 7,17 (1H, dd), 6,22 (1H, s), 5,18 (1H, s), 2,71 (1H, dd), 2,45 (1H, dd), 2,39 (3H, s), 2,37 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,96-1,79 (2H, m), 1,78-1,59 (2H, m), 1,52-1,29 (2H, m).
- 20

Ejemplo 14

4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-5-(4-metilpentanoil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo

Etapa 14a):

2-amino-7-metiloct-2-en-4-ona

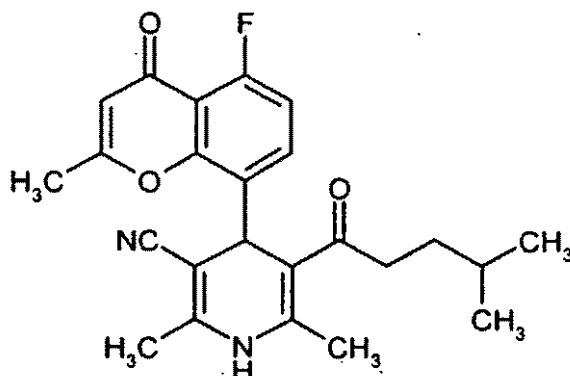


- 5 Se dispone 3-metil-5-(3-metilbutil)isoxazol (3,90 g, 25,5 mmol) [Síntesis análoga a C. Kashima y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973)] en 80 ml de etanol, se añade catalizador de óxido de platino (IV) (390 mg, 1,72 mmol) y a continuación se hidrogena la preparación con presión normal de hidrógeno durante 2 h (reacción ligeramente exotérmica). El catalizador se retira mediante filtración, el filtrado se concentra por evaporación y el residuo se purifica mediante cromatografía con un cartucho Biotage 40 M (fase móvil: isohexano/etiléster de ácido acético 3:1).
- 10 Las fracciones de producto se concentran por evaporación. Se obtiene como residuo un aceite que cristaliza después de un breve tiempo. Se seca al vacío y se obtienen 3,41 g (86% del valor teórico) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 9,71 (s a, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,95 (s a, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,63-1,42 (m, 3H), 0,89 (d, 6H)
- EM-CG (Procedimiento 8): R_t = 6,21 min; EM (IQpos): m/z = 156 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Etapla 14b):

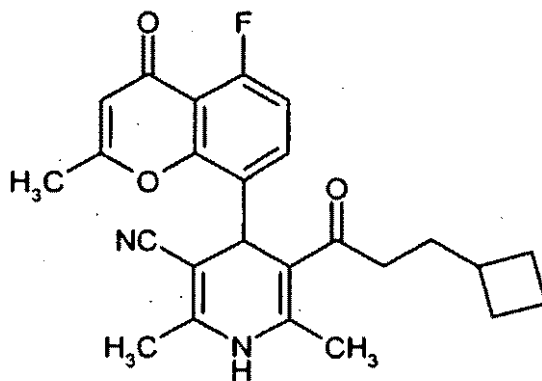
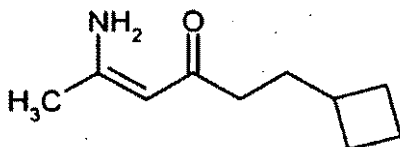
4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-5-(4-metilpentanoil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



Una solución de 100 mg (0,49 mmol) de 5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 50,96 mg (0,49 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 75,3 mg (0,49 mmol) de 2-amino-7-metiloct-2-en-4-ona y 0,04 ml (0,73 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se cristaliza de dietiléter. Los cristales amarillos se aspiran y se purifican adicionalmente mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Se obtienen 75,2 mg (38,1% del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 2,31$ min;EM (IENpos): $m/z = 409$ $[M+H]^+$ RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,3$ (1H, s), 7,45 (1H, dd), 7,19 (1H, dd), 6,22 (1H, s), 5,12 (1H, s), 2,5-2,4 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,3 (3H, s), 2,2-2,09 (1H, m), 2,0 (3H, s), 1,37-1,0 (3H, m).**Ejemplo 15**

5-(3-ciclobutilpropanoil)-4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo

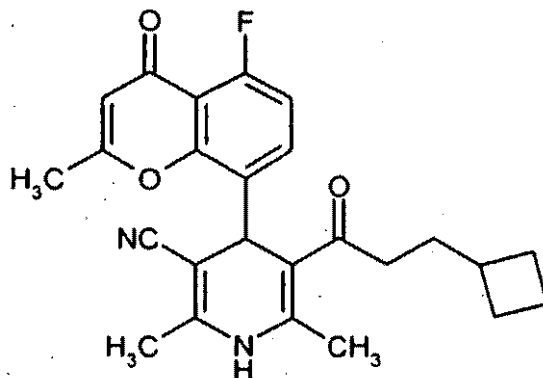
Etapla 15a): 5-amino-1-ciclobutilhex-4-en-3-ona

La preparación se realiza de forma análoga al Ejemplo 14 (Etapla 14a) partiendo de 5-(2-ciclobutiletíl)-3-metilisoxazol (obtenible de forma análoga a C. Kashima y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973)).

EM-CG (Procedimiento 8): $R_t = 7,82$ min; EM (IQpos): $m/z = 168$ $[M+H]^+$.

Etapa 15b):

5-(3-ciclobutilpropanoil)-4-(5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



Una solución de 100 mg (0,49 mmol) de 5-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 50,96 mg (0,49 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 81,12 mg (0,49 mmol) de 5-amino-1-ciclobutilhex-4-en-3-ona y 0,04 ml (0,73 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se cristaliza de dietiléter. Los cristales amarillos se aspiran y se purifican adicionalmente mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Se obtienen 60,2 mg (29,5% del valor teórico) del compuesto del título.

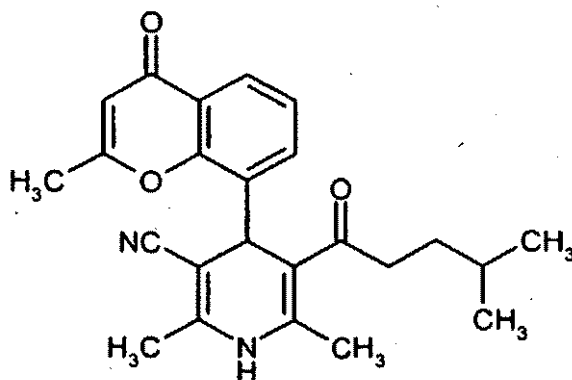
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 2,38$ min;

EM (IENpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,3$ (1H, s), 7,46 (1H, dd), 7,19 (1H, dd), 6,24 (1H, s), 5,2 (1H, s), 2,38 (3H, s), 2,3 (3H, s), 2,14-1,95 (4H, m), 1,85-1,6 (5H, m), 1,46-1,22 (5H, m).

Ejemplo 16

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



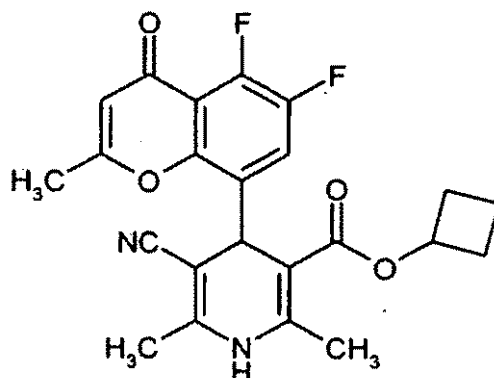
100 mg (0,53 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 55,8 mg (0,53 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 82,4 mg (0,53 mmol) de 2-amino-7-metiloct-2-en-4-ona (Ejemplo 14, Etapa a) y 31,9 mg (0,53 mmol) de ácido acético en 5 ml de 2-propanol y se calienta con argón durante 6 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 47 mg (22% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 2,23$ min; $[M+H]^+ = 391$

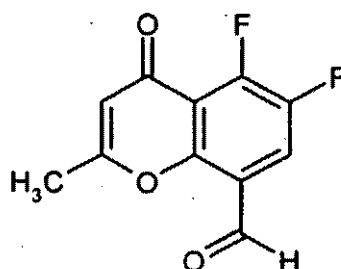
RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,66$ (m, 6H), 0,85 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,27 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 17

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo

**Etapla 17a):**

5 5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído



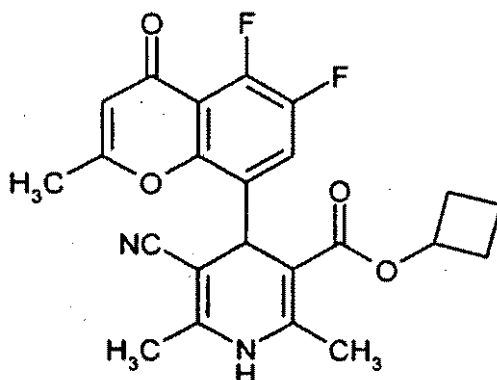
El compuesto del título se obtiene en analogía con el Ejemplo 1, Etapa a-e, partiendo de 1-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)etanona.

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,42$ min; $[M+H]^+ = 225$

10 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,48$ (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 10,56 (s, 1H).

Etapla 17b):

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo



15 Una solución de 100 mg (0,45 mmol) de 5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 46,9 mg (0,45 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 69,23 mg (0,45 mmol) de ciclobutiléster de ácido 3-aminocrotónico y 0,04 ml (0,67 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se cristaliza de dietiléter. Los cristales amarillos se aspiran y se secan en el horno de secado al vacío a 40 °C. Se obtienen 104,4

20 mg (54,9% del valor teórico) del compuesto del título.

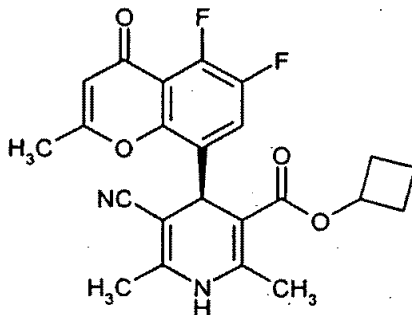
EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 2,15$ min;

EM (IENpos): $m/z = 427 [M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,45$ (1H, s), 7,69 (1H, t), 6,26 (1H, s), 5,11 (1H, s), 4,79-4,68 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,23-2,11 (1H, m), 1,89-1,75 (1H, m), 1,65-1,42 (4H, m).

5 Ejemplo 18

3-carboxilato de ciclobutil(4S)-5-ciano-4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina



380 mg (0,89 mmol) de 3-carboxilato de 5-ciano-4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo (Ejemplo 17) se separan mediante HPLC preparativa en fase quiral (Procedimiento 4) en los enantiómeros:

Enantiómero 1 (con configuración 4R):

Rendimiento: 150 mg

$R_t = 1,71$ min.

Enantiómero 2 (con configuración 4S):

15 Rendimiento: 145,1 mg

$R_t = 2,26$ min; >99,5% ee

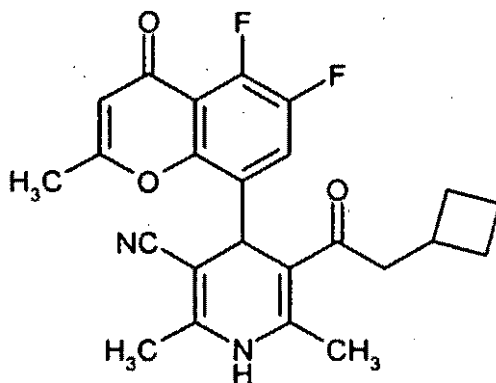
RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,39$ (1H, s), 7,69 (1H, t), 6,26 (1H, s); 5,11 (1H, s), 4,8-4,66 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,25-2,09 (1H, m), 2,00 (3H, s), 1,89-1,72 (1H, m), 1,65-1,38 (4H, m)

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 2,1$ min;

20 EM (IENpos): $m/z = 427 [M+H]^+$.

Ejemplo 19

5-(ciclobutilacetil)-4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



25 Una solución de 100 mg (0,45 mmol) de 5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 46,9 mg (0,45 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 85,44 mg (0,45 mmol) de 4-amino-1-ciclobutylpent-3-en-2-ona (Ejemplo 13, Etapa a) y 0,04 ml (0,67 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con

reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se purifica mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Se obtienen 70,9 mg (37,44% del valor teórico) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.

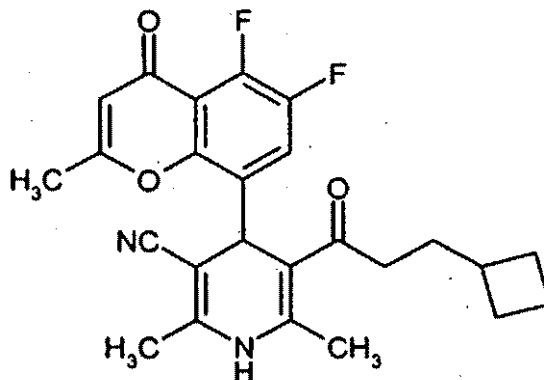
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,15 (1H, dd), 6,15 (2H, s), 5,32 (1H, s), 2,5 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,37-2,2 (2H, m), 2,1 (3H, s), 2,1-1,92 (2H, m), 1,92-1,55 (3H, m), 1,6-1,4 (2H, m)

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 2,11 min;

EM (IENpos): m/z = 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20

5-(3-ciclobutilpropanoil)-4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



Una solución de 100 mg (0,45 mmol) de 5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 46,9 mg (0,45 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 74,61 mg (0,45 mmol) de 5-amino-1-ciclobutilhex-4-en-3-ona (Ejemplo 15, Etapa a) y 0,04 ml (0,67 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se purifica mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Se obtienen 71,2 mg (36,4% del valor teórico) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.

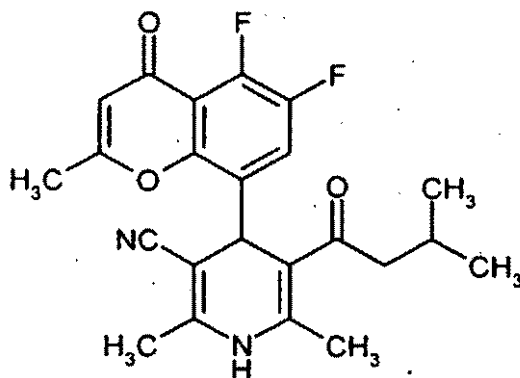
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,14 (1H, dd), 6,15 (1H, s), 5,98 (1H, s), 5,32 (1H, s), 2,47 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,42-2,27 (2H, m), 2,1 (3H, s), 2,1-1,98 (1H, m), 1,98-1,68 (5H, m), 1,58-1,4 (3H, m)

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 2,26 min;

EM (IENpos): m/z = 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

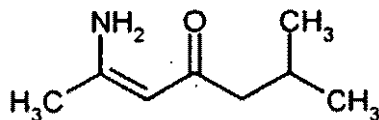
Ejemplo 21

4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-5-(3-metilbutanoil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



Etapla 21a):

2-amino-6-metilhept-2-en-4-ona



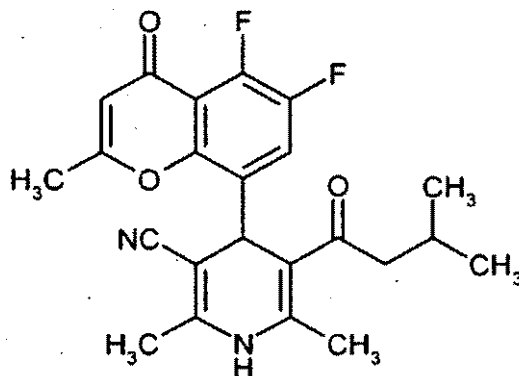
La preparación se realiza de forma análoga al Ejemplo 14 (Etapla 14a) partiendo de 4,50 g (32,3 mmol) de 5-isobutil-3-metilisoxazol [obtenible de forma análoga a C. Kashima y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973)].

Rendimiento: 4,02 g (88% del valor teórico)

EM-CG (Procedimiento 8): $R_t = 5,30$ min; EM (IQpos): $m/z = 142$ $[M+H]^+$.

Etapla 21b):

4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-5-(3-metilbutanoil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



Una solución de 100 mg (0,45 mmol) de 5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 46,9 mg (0,45 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 63 mg (0,45 mmol) de 2-amino-6-metilhept-2-en-4-ona y 0,04 ml (0,67 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se purifica mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Se obtienen 20,9 mg (11,36% del valor teórico) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

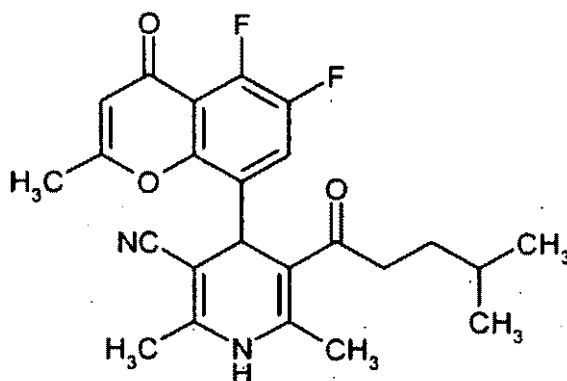
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,2-7,1$ (1H, m), 6,15 (1H, s), 5,9 (1H, s), 5,3 (1H, s), 2,48 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,38-2,28 (1H, m), 2,12-1,96 (5H, m), 0,88 (3H, d), 0,78 (3H, d)

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 2,34$ min;

EM (IENpos): $m/z = 413$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-5-(4-metilpentanoil)-1,4-dihidropiridin-3-carbonitrilo



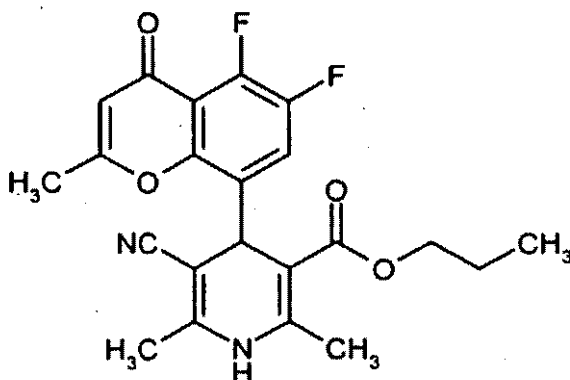
Una solución de 100 mg (0,45 mmol) de 5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol

se mezcla con 46,9 mg (0,45 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 69,25 mg (0,45 mmol) de 2-amino-7-metil-2-en-4-ona (Ejemplo 14, Etapa a) y 0,04 ml (0,67 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se purifica mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Se obtienen 88,1 mg (46,36% del valor

teórico) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.
 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,22-7,12 (1H, m), 6,15 (1H, s), 6,1 (1H, d), 5,34 (1H, s), 2,47 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,2-2,08 (4H, m), 1,48-1,15 (4H, m), 0,8 (6H, d)
 EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 2,17 min;
 EM (IENpos): m/z = 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de propilo

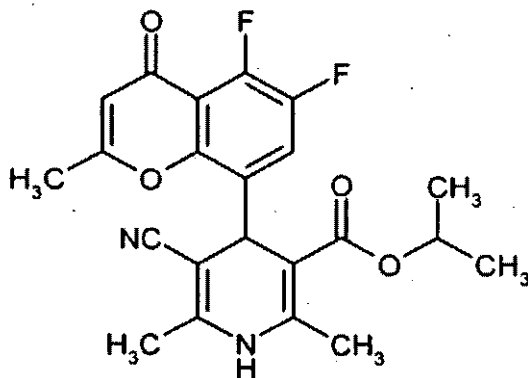


Una solución de 100 mg (0,45 mmol) de 5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 46,9 mg (0,45 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 63,88 mg (0,45 mmol) de propiléster de ácido 3-aminocrotónico y 0,04 ml (0,67 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se cristaliza de dietiléter. Los cristales de color beige se aspiran y se secan en el horno de secado al vacío a 40 °C. Se obtienen 74,6 mg (40,35% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9,47 (1H, s), 7,61 (1H, t), 6,25 (1H, s), 5,12 (1H, s), 3,87-3,72 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,39-1,28 (2H, m), 0,6 (3H, t)
 EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 2,11 min;
 EM (IENpos): m/z = 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de isopropilo



Una solución de 100 mg (0,45 mmol) de 5,6-difluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído en 5 ml de 2-propanol se mezcla con 46,9 mg (0,45 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 63,88 mg (0,45 mmol) de isopropiléster de ácido 3-aminocrotónico y 0,04 ml (0,67 mmol) de ácido acético y se agita durante 3 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación. El residuo obtenido se cristaliza

de dietiléter. Los cristales de color beige se aspiran y se secan en el horno de secado al vacío a 40 °C. Se obtienen 105,9 mg (57,3% del valor teórico) del compuesto del título.

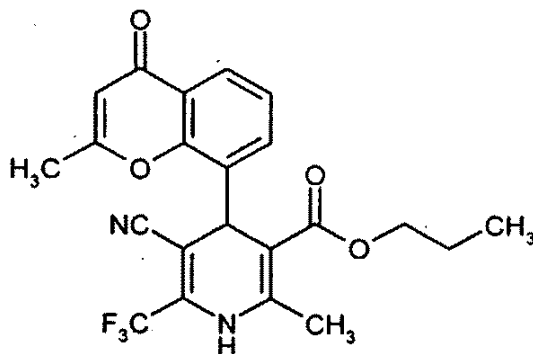
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,34 (1H, s), 7,65 (1H, t), 6,26 (1H, s), 5,11 (1H, s), 4,76-4,63 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,0 (3H, s), 1,07 (3H, d), 0,74 (3H, d)

EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 2,1 min;

EM (IENpos): m/z = 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

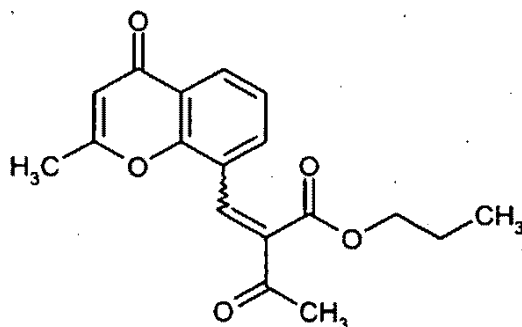
Ejemplo 25

3-carboxilato de 5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de propilo



10 Etapa 25a):

3-oxobutanoato de 2-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metileno] de propilo

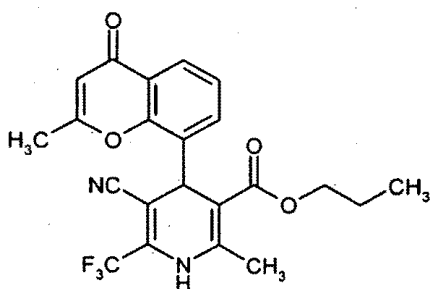


2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído (2 g, 10,62 mmol) y propiléster de ácido acetacético (1,53 g, 10,62 mmol) se disuelven en 500 ml de diclorometano y después de la adición de ácido acético glacial (0,76 ml, 13,28 mmol) y piperidina (0,1 ml, 1,06 mmol) se calientan durante 18 horas en el separador de agua con reflujo. Después del enfriamiento se diluye la mezcla de reacción con 50 ml de diclorometano, se lava con 20 ml de solución de cloruro sódico, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se retira el disolvente al vacío. Se obtienen 3,3 g (99% del valor teórico) del compuesto del título como mezcla de isómeros E/Z.

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,92 y 2,06 min; EM (IENpos): m/z = 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Etapa 25b):

3-carboxilato de 5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de propilo



Una solución de 295 mg (0,94 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-[(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)metileno] de propilo en 20 ml de 2-propanol se mezcla con 127,71 mg (0,94 mmol) de 3-amino-4,4-trifluorobut-2-en-nitrilo [representación análoga a K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)] y 15,8 mg (0,14 mmol) de *terc*-butilato de potasio y se agita durante 12 horas con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se purifica mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Después de la concentración por evaporación de las fracciones de producto se cristaliza el residuo de dietiléter. Se obtienen 88,4 mg (20,7% del valor teórico) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

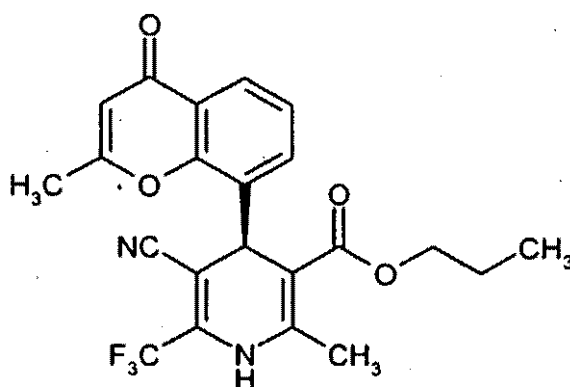
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,13 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,38 (1H, t), 6,28 (1H, s), 6,21 (1H, s), 5,49 (1H, s), 3,9 (2H, t), 2,5 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,48-1,35 (2H, m), 0,7 (3H, t)

EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 2,34 min;

EM (IENpos): m/z = 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 26

3-carboxilato de (4*S*)-5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de propilo



- 15 827 mg (1,9 mmol) de 3-carboxilato de 5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de propilo racémico (Ejemplo 25) se separan mediante HPLC preparativa en fase quiral (Procedimiento 5) en los enantiómeros:

Enantiómero 1 (con configuración 4*S*):

Rendimiento: 371 mg

- 20 R_t = 3,85 min; >98,1 % ee

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,13 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,38 (1H, t), 6,35 (1H, s), 6,21 (1H, s), 5,5 (1H, s), 3,92 (2H, t), 2,53 (3H, s), 2,45 (3H, s), 1,48-1,38 (2H, m), 0,7 (3H, t)

EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 2,30 min;

EM (IENpos): m/z = 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

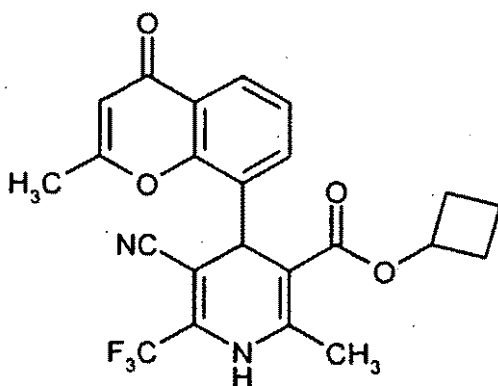
- 25 Enantiómero 2 (con configuración 4*R*):

Rendimiento: 388 mg

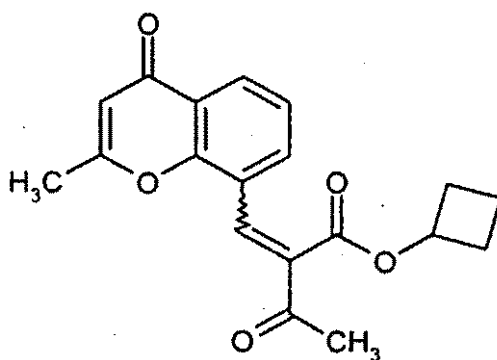
R_t = 4,75 min.

Ejemplo 27

3-carboxilato de 5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo

Etapas 27a):

- 5 3-oxobutanoato de 2-[(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)metileno] de ciclobutilo

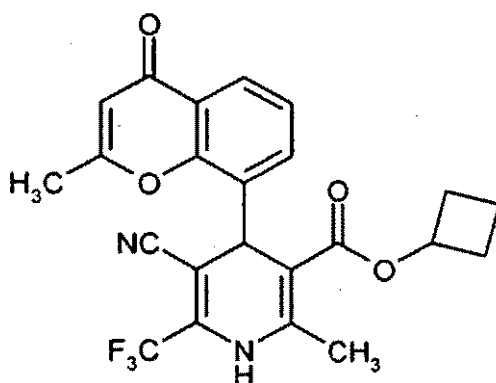


El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 25 (Etapas 25a) partiendo de 2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído (2 g, 10,62 mmol) y ciclobutiléster de ácido acetacético (1,66 g, 10,62 mmol). Se obtienen 3,4 g (98% del valor teórico) del compuesto del título como mezcla de isómeros *E/Z*.

- 10 EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 2,15$ y $2,29$ min; EM (IENpos): $m/z = 327$ $[M+H]^+$.

Etapas 27b):

3-carboxilato de 5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo



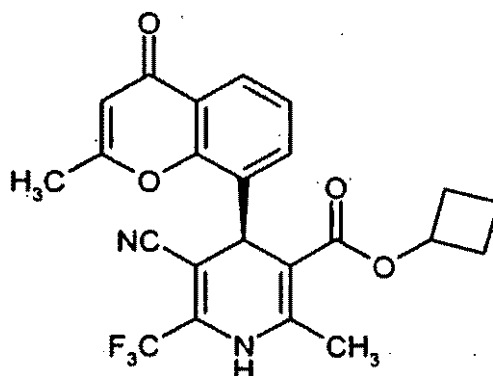
- 15 Una solución de 345 mg (1,06 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-[(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-metileno] de ciclobutilo en 30 ml de 2-propanol se mezcla con 143,85 mg (1,06 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo [representación análoga a K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)] y 17,8 mg (0,16 mmol) de *tert*-butilato de

potasio y se agita durante 12 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se purifica mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Después de la concentración por evaporación de las fracciones de producto se cristaliza el residuo de dietiléter. Se obtienen 50,9 mg (10,8% del valor teórico) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,15 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,38 (1H, t), 6,23-6,19 (2H, m), 5,49 (1H, s), 4,9-4,78 (1H, m), 2,5 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,32-2,2 (1H, m), 2,2-2,04 (1H, m), 1,92-1,75 (1H, m), 1,7-1,48 (3H, m)
EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 2,55 min;
EM (IENpos): m/z = 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

- 10 3-carboxilato de (4S)-5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo



- 497 mg (1,1 mmol) de 3-carboxilato de 5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de ciclobutilo racémico (Ejemplo 27) se separan mediante HPLC preparativa en fase quiral (Procedimiento 6) en los enantiómeros:

Enantiómero 1 (con configuración 4*R*):

Rendimiento: 252 mg

R_t = 4.00 min.

Enantiómero 2 (con configuración 4S):

- 20 Rendimiento: 245 mg

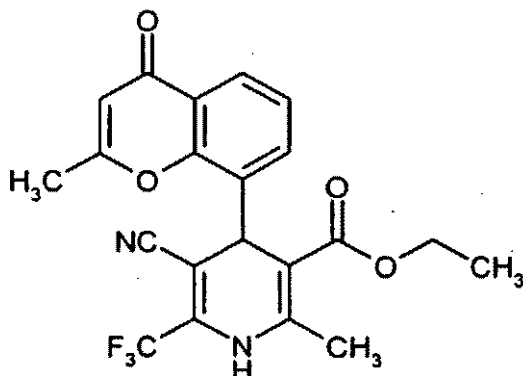
$R_t = 5,17$ min; >99,5% ee

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,15 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,38 (1H, t), 6,25 (1H, s), 6,22 (1H, s), 5,48 (1H, s), 4,89-4,79 (1H, m), 2,5 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,3-2,2 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,9-1,79 (1H, m), 1,68-1,6 (1H, m), 1,6-1,49 (2H, m)

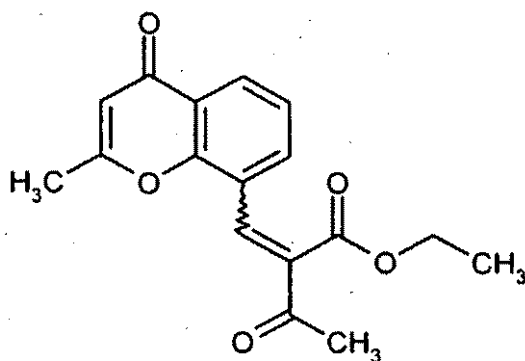
- 25 EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 2,35$ min;
EM (IENpos): $m/z = 445$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

3-carboxilato de 5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de etilo

**Etapla 29a):**

- 5 3-oxobutanoato de 2-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metileno] de etilo

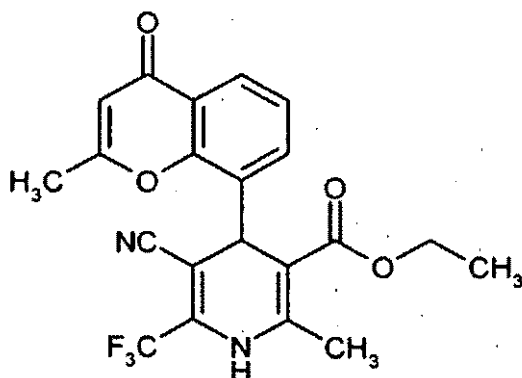


El compuesto del título se prepara en analogía con el Ejemplo 25 (Etapla 25a) partiendo de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído (200 g, 1,062 mmol) y etiléster de ácido acetacético (138 mg, 1,062 mmol). Se obtienen 309 mg (97% del valor teórico) del compuesto del título como mezcla de isómeros *E/Z*.

- 10 EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,94$ min; EM (IENpos): $m/z = 301$ $[M+H]^+$.

Etapla 29b):

3-carboxilato de 5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de etilo



- 15 Una solución de 310 mg (1,03 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metileno] de etilo en 30 ml de 2-propanol se mezcla con 140,47 mg (1,03 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-en-nitrilo [representación análoga a K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)] y 17,38 mg (0,15 mmol) de *terc*-butilato de potasio y se agita durante 12 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se

purifica mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Después de la concentración por evaporación de las fracciones de producto se cristaliza el residuo de dietiléter. Se obtienen 50,9 mg (10,8% del valor teórico) del compuesto del título en forma de cristales blancos.

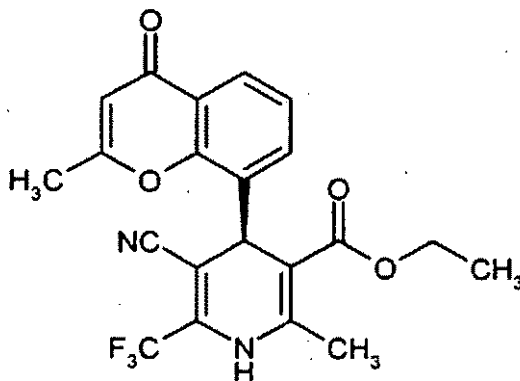
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,15 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,38 (1H, t), 6,28 (1H, s), 6,21 (1H, s), 5,48 (1H, s), 4,0 (2H, c), 2,5 (3H, s), 2,44 (3H; s), 1,04 (3H, t)

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 2,26 min;

EM (IENpos): m/z = 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 30

3-carboxilato de (4S)-5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de etilo



830 mg (1,98 mmol) de 3-carboxilato de 5-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de etilo racémico (Ejemplo 29) se separan mediante HPLC preparativa en fase quiral (Procedimiento 7) en los enantiómeros:

Enantiómero 1 (con configuración 4R):

Rendimiento: 377 mg

R_t = 4,28 min.

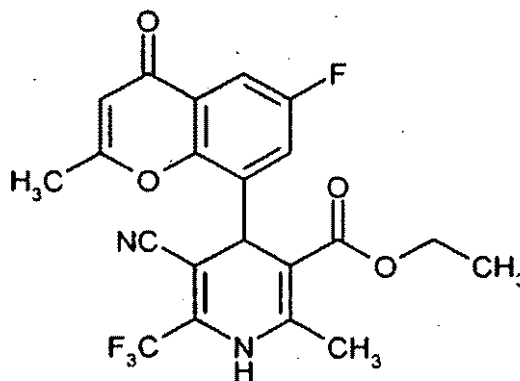
Enantiómero 2 (con configuración 4S):

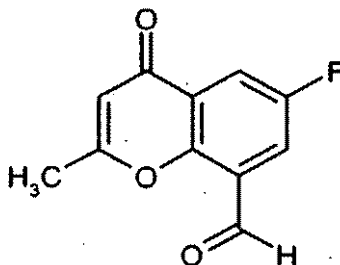
Rendimiento: 339 mg

R_t = 5,69 min; >99,5% ee.

Ejemplo 31

3-carboxilato de 5-ciano-4-(6-fluoro-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2-metil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de etilo

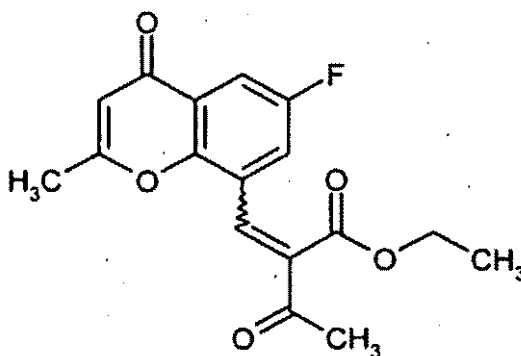


Etapla 31a):6-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído

5 El compuesto del título se obtiene en analogía con el Ejemplo 1, Etapa a-e, partiendo de 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona.

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,42$ min; $[M+H]^+ = 207$

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,49$ (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 10,64 (s, 1H).

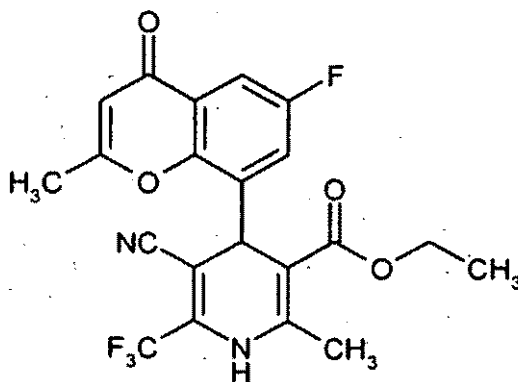
Etapla 31b):3-oxobutanoato de 2-[(6-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)metileno] de etilo

10

El compuesto del título se obtiene en analogía con el Ejemplo 25 (Etapa 25a) partiendo de 6-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído (2,18 g, 10,62 mmol) y etiléster de ácido acetacético (1,33 mg, 10,62 mmol). Se obtienen 3,30 g (98% del valor teórico) del compuesto del título como mezcla de isómeros *E/Z*.

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,88$ y 1,99 min; EM (IENpos): $m/z = 319$ $[M+H]^+$.

15

Etapla 31c):3-carboxilato de 5-ciano-4-(6-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-2-metil-6-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de etilo

Una solución de 230 mg (0,72 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-[(6-fluoro-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-metileno] de etilo en 10 ml de 2-propanol se mezcla con 98,34 mg (0,72 mmol) de 3-amino-4,4,4-trifluorobut-2-enonitrilo

[representación análoga a K. Krespan, J. Org. Chem. 34, 42-45 (1969)] y 12,2 mg (0,11 mmol) de *tert*-butilato de potasio y se agita durante 12 h con reflujo. Después del enfriamiento se concentra por evaporación la preparación. El residuo se purifica mediante un cartucho Analogix (F12M) (fase móvil: ciclohexano/etiléster de ácido acético 2:1). Los cristales obtenidos se purifican adicionalmente mediante HPLC preparativa. Se obtienen 27,4 mg (8,69% del valor teórico) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.

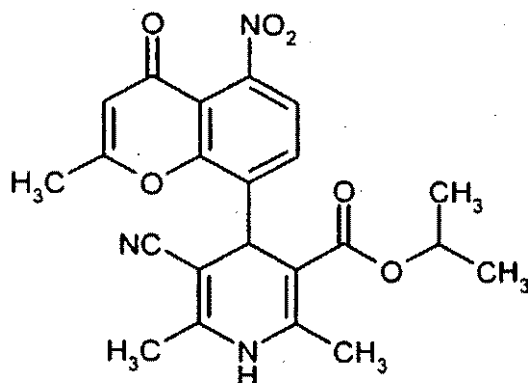
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,1 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 7,55 (1H, dd), 6,33 (1H, s), 5,32 (1H, s), 3,9 (2H, c), 2,4 (6H, s), 0,95 (3H, t)

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 2,41 min;

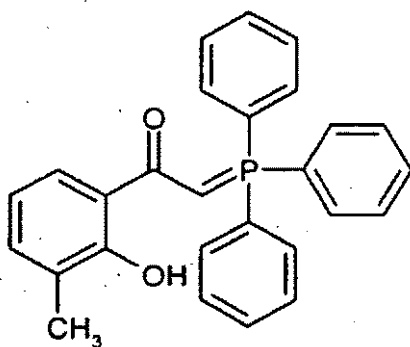
EM (IENpos): m/z = 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 32

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-5-nitro-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de isopropilo



Etapla 32a: 1-(2-hidroxi-3-metilfenil)-2-(trifenilfosforaniliden)-etanona

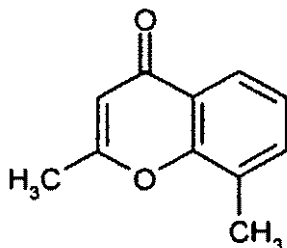


- 15 97,3 g (240,7 mmol) de yoduro de metiltrifenilfosfonio se mezclan con argón en 800 ml de THF absoluto lentamente con 206,8 ml (330,9 mmol) de una solución de *n*-butillitio 1,6 molar en *n*-hexano. Se agita durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se añaden gota a gota a la mezcla de reacción 20,0 g (120,3 mmol) de metiléster de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico en 200 ml de THF absoluto. Se sigue agitando durante 3 h a 60 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se retira por filtración el yoduro de litio precipitado. El filtrado se concentra por evaporación al vacío y el residuo se recristaliza de metanol. Se obtienen 27 g (56% del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 2,12 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 411.

Etapas 32b):

2,8-dimetil-4H-cromen-4-ona



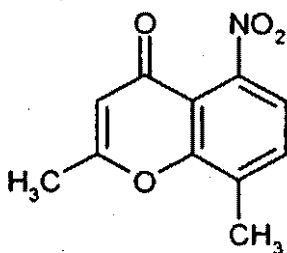
27,5 g (67 mmol) de 1-(2-hidroxi-3-metilfenil)-2-(trifenilfosforaniliden)-etanona se calientan a reflujo en 200 ml de tolueno absoluto. Se añaden gota a gota lentamente 13,7 g (134 mmol) de anhídrido de ácido acético y 11,1 g (141 mmol) de piridina a esta solución. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 6 h con reflujo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se lava la solución con solución saturada de carbonato sódico y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se retira al vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 7:3 → 4:6). Se obtienen 7,5 g (64% del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,99$ min; $[M+H]^+ = 175$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,41$ (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 6,24 (s, 3H), 7,34 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H).

Etapas 32c):

2,8-dimetil-5-nitro-4H-cromen-4-ona

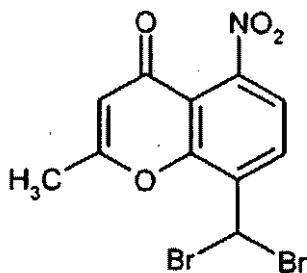


2 g (11,48 mmol) de 2,8-dimetil-4H-cromen-4-ona se disuelven en 15 ml de ácido sulfúrico concentrado y se mezclan a 0 °C con 0,7 g (11,48 mmol) de ácido nítrico fumante, no debiendo superar la temperatura 5 °C. A continuación se sigue agitando durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada, precipitando un sólido incoloro. Este se retira mediante filtración y se lava varias veces con agua y metanol helado. Se obtienen 2,3 g (90,8% del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,74$ min; $[M+H]^+ = 220$ RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,41$ (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 6,34 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

Etapas 32d):

8-(dibromometil)-2-metil-5-nitro-4H-cromen-4-ona



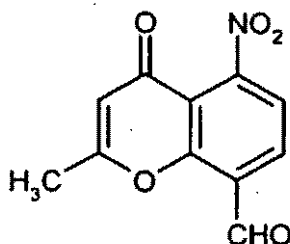
350 mg (1,59 mmol) de 2,8-dimetil-5-nitro-4H-cromen-4-ona se disuelven en 20 ml de tetracloruro de carbono y se

calientan con 625 mg (3,51 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 26,2 mg (0,16 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo durante una noche con reflujo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se retira mediante filtración el sólido precipitado y se desecha. El filtrado se concentra por evaporación al vacío y el residuo se continúa haciendo reaccionar sin purificación.

5 EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 2,21$ min; $[M+H]^+ = 376$.

Etapa 32e):

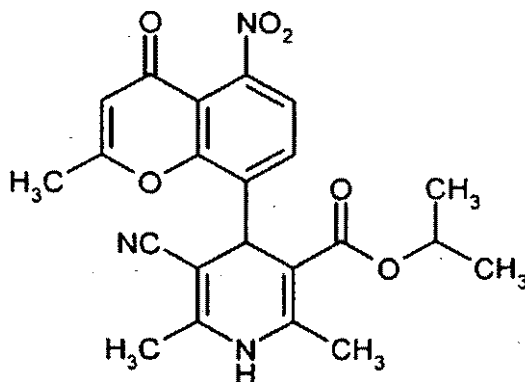
2-metil-5-nitro-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído



10 175 mg (0,47 mmol) de 8-(dibromometil)-2-metil-5-nitro-4*H*-cromen-4-ona se calientan con 151 mg (1,29 mmol) de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina con adición de tamiz molecular en 15 ml de acetonitrilo durante una noche con reflujo. Después de la filtración sobre tierra de diatomeas se retira el disolvente al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 23 mg (24% del valor teórico) del compuesto del título.
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,88$ min; $[M+H]^+ = 234$

Etapa 32f):

15 3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-5-nitro-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de isopropilo

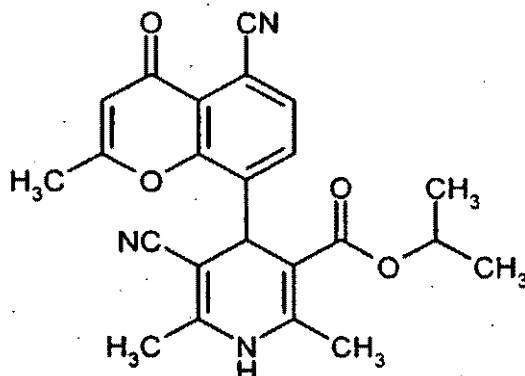


20 32 mg (0,137 mmol) de 2-metil-5-nitro-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 19,7 mg (0,137 mmol) de isopropiléster de ácido acetacético, 11,26 mg (0,137 mmol) de nitrilo de ácido 3-aminocrotónico y 8,24 mg (0,137 mmol) de ácido acético en 3 ml de 2-propanol y se calienta con argón durante 6 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 13 mg (22,3% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 2,38$ min; $[M+H]^+ = 424$
RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,71$ (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 9,38 (s, 1H).

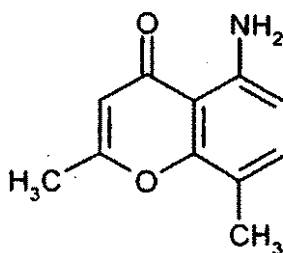
25

Ejemplo 33

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5-ciano-2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de isopropilo

**Etapas 33a):**

5 5-amino-2,8-dimetil-4H-cromen-4-ona



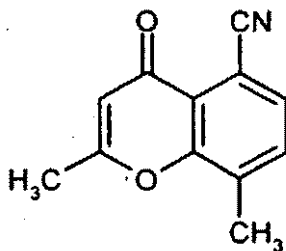
1,78 g (8,12 mmol) de 2,8-dimetil-5-nitro-4H-cromen-4-ona (Ejemplo 32, Etapa c) se calientan con 9,16 g (40,6 mmol) de cloruro de estaño (II) dihidrato en 70 ml de acetato de etilo durante una noche a 70 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se lleva la mezcla de reacción con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico a pH 9-10. Después de la filtración sobre tierra de diatomeas se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato sódico se retira el disolvente al vacío. Se obtienen 1,5 g (99% del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,74$ min; $[M+H]^+ = 190$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,17$ (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,17 (s a, 2H), 7,18 (d, 1H).

Etapas 33b):

2,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-5-carbonitrilo

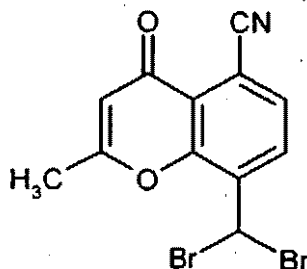


0,2 g (1,06 mmol) de 5-amino-2,8-dimetil-4H-cromen-4-ona se disuelven en 5 ml de ácido sulfúrico al 45% y se enfrían a 0 °C. A continuación se añade gota a gota una solución de 0,11 g (1,6 mmol) de nitrito sódico en 5 ml de agua de tal forma que la temperatura no supere 5 °C. Se sigue agitando durante 90 min a 0 °C y se neutraliza después con hidrogenocarbonato sódico. A continuación se añade una solución fría a 0 °C de 0,12 g (1,37 mmol) de cianuro de cobre (I) y 0,07 g (1,58 mmol) de cianuro sódico en 10 ml de agua, revestida con 50 ml de acetato de etilo. Se sigue agitando durante 45 min a 0 °C. A continuación se filtra la mezcla de reacción sobre tierra de

diatomeas. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio se retira el disolvente al vacío. Se obtienen 0,14 g (67% del valor teórico) del compuesto del título. EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,75$ min; $[M+H]^+ = 200$.

5 Etapas 33c):

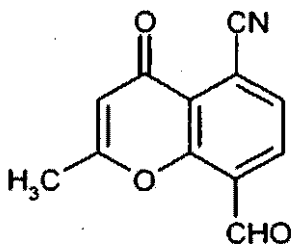
8-(dibromometil)-2-metil-4-oxo-4H-cromen-5-carbonitrilo



10 142 mg (0,71 mmol) de 2,8-dimetil-4-oxo-4H-cromen-5-carbonitrilo se disuelven en 20 ml de tetracloruro de carbono y se calientan con reflujo con 279 mg (1,56 mmol) de N-bromosuccinimida y 11,7 mg (0,07 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo durante una noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se retira mediante filtración el sólido precipitado y se desecha. El filtrado se concentra por evaporación al vacío y el residuo se sigue haciendo reaccionar sin purificación.

Etapas 33d):

8-formil-2-metil-4-oxo-4H-cromen-5-carbonitrilo

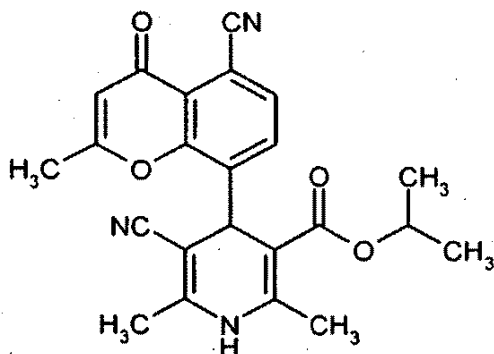


15 260 mg (0,72 mmol) de 8-(dibromometil)-2-metil-4-oxo-4H-cromen-5-carbonitrilo se calientan con reflujo con 187 mg (1,6 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina con adición de tamiz molecular en 15 ml de acetonitrilo durante una noche. Después de la filtración sobre tierra de diatomeas se retira el disolvente al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 23 mg (15% del valor teórico) del compuesto del título.

20 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,58$ min; $[M+H]^+ = 214$.

Etapla 33e):

3-carboxilato de 5-ciano-4-(5-ciano-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina de isopropilo

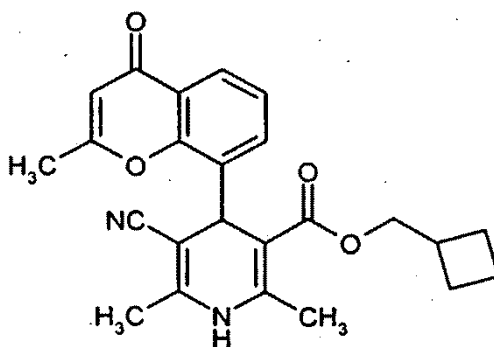


- 5 21 mg (0,09 mmol) de 8-formil-2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-5-carbonitrilo se disuelven con 14 mg (0,09 mmol) de isopropiléster de ácido acetacético, 8 mg (0,09 mmol) de nitrilo de ácido 3-aminocrotónico y 6 mg (0,09 mmol) de ácido acético en 2 ml de 2-propanol y se calienta con argón durante 6 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 8,8 mg (22% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

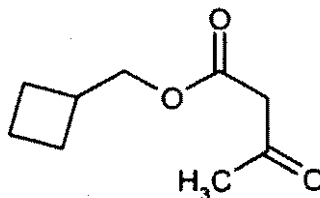
EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 2,03$ min; $[M+H]^+ = 404$.

10 **Ejemplo 34**

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de ciclobutilmetilo

Etapla 34a):

3-oxobutanoato de ciclobutilmetilo

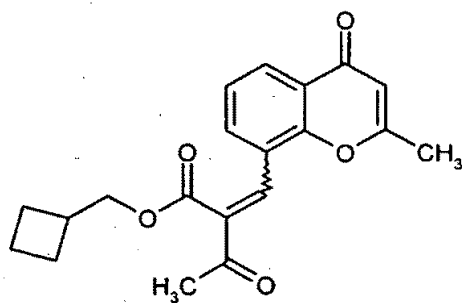


- 15 4,61 ml (35,17 mmol) de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona y 3,32 ml (35,17 mmol) de ciclobutilmetanol se agitan en tolueno (20 ml) con argón durante 4 h con reflujo. A continuación se retira el disolvente al vacío. Se obtienen 7,51 g de un aceite amarillo que se usa sin purificación adicional.

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,65$ -1,92 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,03 (d, 2H).

20 Etapla 34b):

3-oxabutanoato de 2-[(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)metileno] de ciclobutilmetilo

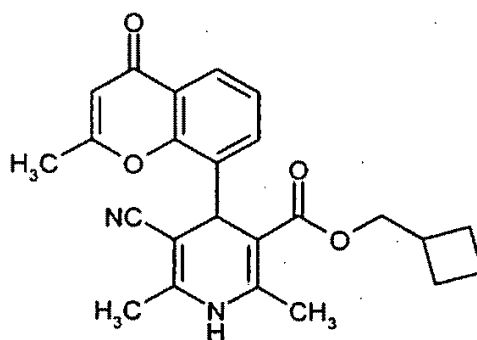


700 mg (3,72 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído, 760 mg (4,46 mmol) de 3-oxobutanoato de ciclobutilmetilo, 53 μ l (0,93 mmol) de ácido acético y 92 μ l (0,93 mmol) de piperidina en 25 ml de diclorometano sin agua se calientan con reflujo después de la adición de tamiz molecular 4 Å (1,5 g) durante 24 h. Después del enfriamiento se aspira la suspensión y el filtrado se lava sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 962 mg (76% del valor teórico) del compuesto del título como mezcla *E/Z*.

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 2,12$ y $2,29$ min; $[M+H]^+ = 341$.

Etapa 34c):

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de ciclobutilmetilo



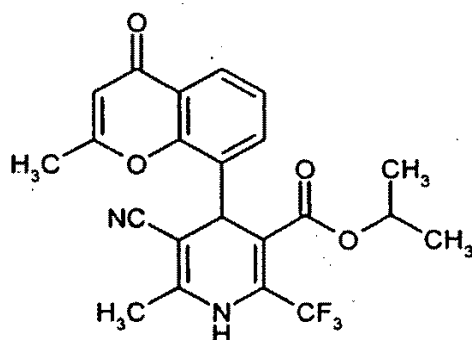
66 mg (0,19 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metileno] de ciclobutilmetilo se disuelven con 16 mg (0,19 mmol) de 3-aminobut-2-enonitrilo en 3 ml de etanol y se calientan con argón durante 24 h con reflujo. Se deja enfriar la suspensión, se aspira y se lava el sólido restante con metanol. Se obtienen 45 mg (57% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 2,37$ min; $[M+H]^+ = 404$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,25$ (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,64 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,88 (d, 2H), 9,35 (s, 1H).

Ejemplo 35

3-carboxilato de 5-ciano-6-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-2-(trifluorometil)-1,4-dihidropiridina de isopropilo



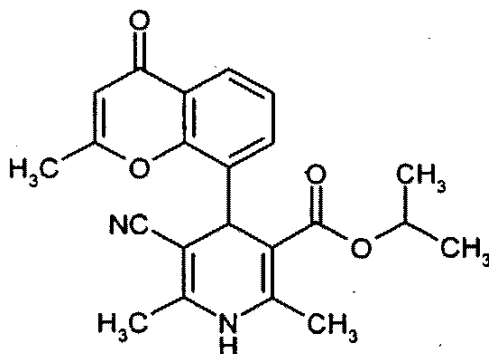
100 mg (0,53 mmol) de 2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 105 mg (0,53 mmol) de 3-oxobutanoato de 4,4,4-trifluoro de isopropilo, 43,6 mg (0,53 mmol) de nitrilo de ácido 3-aminocrotónico y 46 μ l (0,79 mmol) de ácido acético en 5 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. El producto principal obtenido de este modo se agita en ácido acético durante una noche con reflujo. La solución se concentra por evaporación y el residuo se recristaliza de dietiléter. Se obtienen 75 mg (33% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 2,21 min; $[M+H]^+ = 433$

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,99 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,87 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,26 (s a, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H).

Ejemplo 36

3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de isopropilo



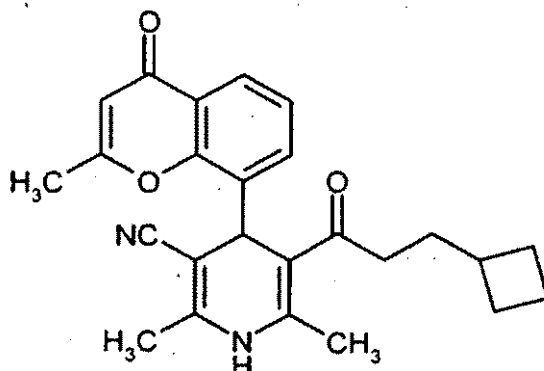
100 mg (0,53 mmol) de 2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 55,8 mg (0,53 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato sódico, 76 mg (0,53 mmol) de isopropiléster de ácido 3-aminocrotónico y 30 μ l (0,53 mmol) de ácido acético en 3 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 93 mg (46% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 2,28 min; $[M+H]^+ = 379$

RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 0,64 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 37

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



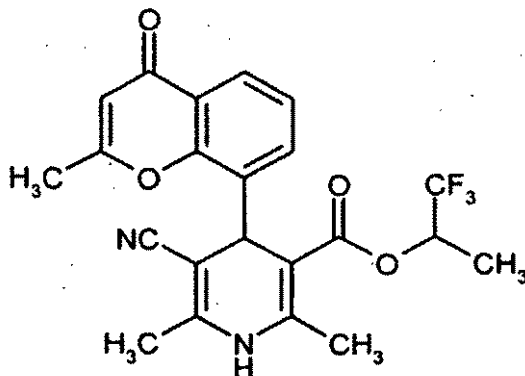
100 mg (0,53 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 55,8 mg (0,53 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato sódico, 88,8 mg (0,53 mmol) de 5-amino-1-ciclobutilhex-4-en-3-ona (Ejemplo 15, Etapa a) y 30 μ l (0,53 mmol) de ácido acético en 3 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 61 mg (28% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 2,39 min; $[M+H]^+ = 403$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,22-1,46 (m, 5H), 1,60-1,85 (m, 5H), 1,95-2,14 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,25 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 38

3-carboxilato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletil-5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina



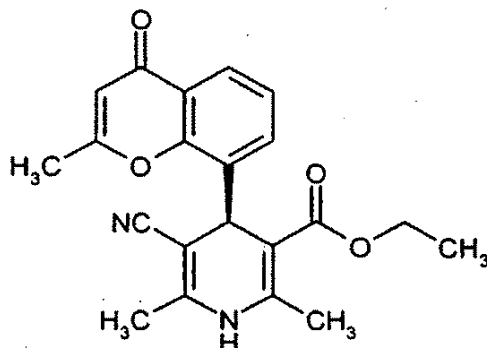
60 mg (0,31 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 63 mg (0,32 mmol) de 3-oxobutanoato de 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 26 mg (0,32 mmol) de nitrilo de ácido 3-aminocrotónico y 18 μ l (0,32 mmol) de ácido acético en 2 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. El disolvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 89 mg (64% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 2,09 min; $[M+H]^+ = 433$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,74 (d, 1,5H), 1,25 (d, 1,5H), 2,01 (s, 3H), 2,37 (t, 6H), 5,13 (s, 0,5H), 5,14-5,26 (m, 1H), 5,19 (s, 0,5H), 6,26 (s, 0,5H), 6,28 (s, 0,5H), 7,40 (t, 0,5H), 7,43 (t, 0,5H), 7,54 (dd, 0,5H), 7,57 (dd, 0,5H), 7,87 (dd, 0,5H), 7,90 (dd, 0,5H), 9,53 (s, 0,5H), 9,54 (s, 0,5H).

Ejemplo 39

3-carboxilato de (4S)-5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de etilo



- 5 536 mg (1,45 mmol) de 3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de etilo racémico (Ejemplo 7) se separan mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Chiralpak AS-H, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 3:1 (v/v) + dietilamina al 0,2%; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]:

Enantiómero 1 (con configuración 4R):

Rendimiento: 197 mg

- 10 $R_t = 5,24$ min.

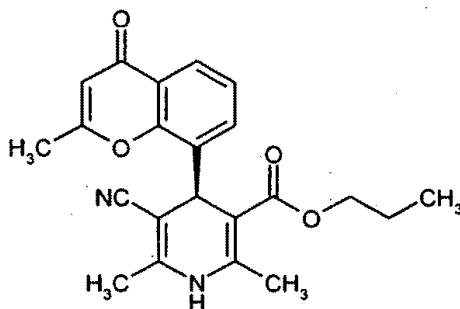
Enantiómero 2 (con configuración 4S):

Rendimiento: 193 mg

$R_t = 6,49$ min; >99,5% ee.

Ejemplo 40

- 15 3-carboxilato de (4S)-5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de propilo



- 20 430 mg (1,13 mmol) de 3-carboxilato de 5-ciano-2,6-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidropiridina de propilo racémico (Ejemplo 4) se separan mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Chiralpak AD-H, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 3:1 (v/v) + dietilamina al 0,2%; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm]:

Enantiómero 1 (con configuración 4R):

Rendimiento: 151 mg

$R_t = 4,19$ min

Enantiómero 2 (con configuración 4S):

- 25 Rendimiento: 140 mg

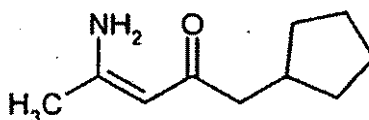
$R_t = 6,00$ min; >99,5% ee.

Ejemplo 41

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

Etapas 41a):

5 4-amino-1-ciclopentilpent-3-en-2-ona

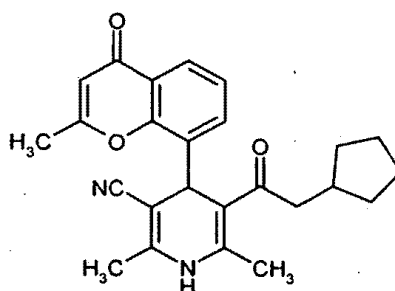


La preparación se realiza de forma análoga al Ejemplo 14 (Etapas 14a) partiendo de 5-(ciclopentilmetil)-3-metilisoxazol [obtenible de forma análoga a C. Kashima y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 310-313 (1973)].

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,07 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 2,11 (m, 3H), 4,87 (s, 1H), 7,37 (s a, 1H), 9,51 (s a, 1H).

Etapas 41b):

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



15 150 mg (0,79 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído se disuelven con 84 mg (0,79 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato sódico, 133 mg (0,79 mmol) de 4-amino-1-ciclopentilpent-3-en-2-ona y 68 μl (1,19 mmol) de ácido acético en 4 ml de 2-propanol y se calientan con argón durante 4 h con reflujo. Después del enfriamiento se aspira la suspensión y el sólido restante se lava con dietiléter (20 ml). Se obtienen 240 mg (75% del valor teórico) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 2,30 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$

20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,79 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,46 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 2,09 (s + m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,49 (s + m, 4H), 5,37 (s, 1H), 5,83 (s a, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H).

B. Evaluación de la eficacia farmacológicaAbreviaturas:

ADN Ácido desoxirribonucleico

DMEM Medio Eagle Modificado por Dulbecco (Dulbecco's Modified Eagle Medium)

FCS Suero Bovino Fetal

HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico

PCR Reacción en Cadena de la Polimerasa

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

1. Ensayo in vitro celular para la determinación de la actividad de MR inhibidora y selectividad de MR con respecto a otros receptores de hormona esteroidea

30 La identificación de antagonistas del receptor de mineralocorticoides (MR) humano así como la cuantificación de la eficacia de los compuestos descritos en el presente documento se realiza con ayuda de una línea celular

recombinante. La célula se deriva originalmente de una célula epitelial de ovario de hámster (Ovario de Hámster Chino, CHO K1, ATCC: Colección Americana de Cultivos Tipo, VA 20108, EEUU).

- En esta línea celular CHO K1 se usa un sistema de quimeras establecido fusionándose los dominios de unión a ligando de receptores de hormona esteroidea humanos al dominio de unión de ADN del factor de transcripción de levadura GAL4. Las quimeras de GAL4-receptor de hormona esteroidea que se producen de este modo se introducen mediante co-transfección en las células CHO con una construcción indicadora y se expresan de forma estable.

Clonaciones:

- Para la generación de las quimeras de GAL4-receptor de hormona esteroidea se clona el dominio de unión a ADN de GAL4 (aminoácidos 1-147) del vector pFC2-dbd (empresa Stratagene) con el dominio de unión a ligando amplificado mediante PCR del receptor de mineralocorticoides (MR, aminoácidos 734-985), del receptor de glucocorticoides (GR, aminoácidos 443-777), del receptor de progesterona (PR, aminoácidos 680-933) y del receptor de andrógenos (AR, aminoácidos 667-919) en el vector pIRES2 (empresa Clontech). La construcción indicadora, que contiene cinco copias del sitio de unión de GAL4, conectadas delante de un promotor de timidinaquinasa, conduce a la expresión de la luciferasa de luciérnaga (*Photinus pyralis*) después de la activación y unión de las quimeras GAL4-receptor de hormona esteroidea mediante los respectivos agonistas específicos aldosterona (MR), dexametasona (GR), progesterona (PR) y dihidrotestosterona (AR).

Desarrollo del ensayo:

- Las células MR, GR, PR y AR se siembran en placas el día antes del ensayo en medio (Optimem, FCS al 2,5%, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM) en placas de microtitulación de 96 (o 384 o 1536) pocillos y se mantienen en un incubador celular (humedad del aire 96%, CO₂ al 5% v/v, 37 °C). El día del ensayo se recogen las sustancias a ensayar en el medio que se ha mencionado anteriormente y se añaden a las células. Aproximadamente 10 a 30 minutos después de la adición de las sustancias de ensayo se añaden los respectivos agonistas específicos de los receptores de hormona esteroidea. Después de un tiempo de incubación adicional de 5 a 6 horas se mide la actividad de la luciferasa con ayuda de una cámara de video. Las unidades luminosas relativas medidas producen 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 (MR) de compuestos de ejemplo representativos:

Tabla A

Ejemplo N°	CI ₅₀ de MR [nM]
13	127
14	195
15	93
18	22
(Enantiómero 2)	
29	193
30	89
(Enantiómero 2)	
32	105
41	290

2. Ensayo *in vitro* para la determinación de la posible actividad de unión en el canal de calcio de tipo L

- Como material de partida para un ensayo de unión radiactivo, que está descrito de forma extensa en la bibliografía como ensayo convencional [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 que se usa por proveedores comerciales (por ejemplo, empresa MDS Pharma Services) en el marco de investigaciones por encargo, sirven preparaciones de membrana de la corteza cerebral de ratas Wistar. En este ensayo de unión se incuban series de dilución de los compuestos de ensayo 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 tritio nitrendipina (0,1 nM) y se determina la unión específica de los compuestos de ensayo mediante cuantificación del ligando marcado radiactivamente, desplazado específicamente. Los valores de CI₅₀ se determinan mediante un análisis de regresión no lineal.

En este ensayo de unión de canal de calcio de tipo L, para un antagonista de calcio clásico del tipo dihidropiridina, tal como, por ejemplo nitrendipina, se determina un valor de CI₅₀ de 0,3 nM, mientras que los ejemplos investigados de los compuestos de acuerdo con la invención descritos en el presente documento presentan valores de CI₅₀ en el

orden de magnitudes de 0,8 a 5 μM y, por tanto, una afinidad disminuida al menos el factor 1000 con respecto al canal de calcio de tipo L. Los compuestos con una afinidad de unión residual tan baja con respecto al canal de calcio de tipo L ya no muestran *in vivo* ningún efecto hemodinámico marcado, que esté mediado por el canal de calcio de tipo L.

5 **3. Ensayo *in vitro* para la caracterización funcional de posibles efectos agonistas o antagonistas del canal de calcio de compuestos de ensayo: estimulación inducida mediante cloruro de potasio de la aorta aislada de conejo**

La aorta torácica recién aislada de conejos macho New Zealand White se retira y se limpia de tejido circundante. Después se ponen anillos de aorta de 2 mm de longitud con una tensión inicial de 4 g en baños de órganos de 10 ml con solución de Krebs-Henseleit calentada a 37 °C. Se desencadenan contracciones de KCl 40 mM (contracción submáxima) y KCl 15 mM (contracción mínima) cuatro veces con separación de 45 minutos para entrenar los vasos y generar una tensión en reposo estable. A cada contracción le sigue una serie de once ciclos de enjuagado y un tiempo de reposo de 30 minutos con una re-tensión anterior. Después de los cuatro ciclos previos se realiza sin más re-tensión respectivamente al comienzo de la fase de reposo la adición de las sustancias de ensayo a los baños de órganos. La concentración de las sustancias de ensayo aumenta en las cuatro siguientes contracciones respectivamente el factor 10. Para el cálculo de efecto se ajusta la diferencia entre la tensión de base y el cuarto valor de contracción de ciclo previo como el 100%, los siguientes máximos de contracción se refieren a este valor. Esta realización del ensayo posibilita la diferenciación de efecto de sustancia agonista de calcio (ligero aumento en contracción submáxima, mayor aumento en contracción mínima) y antagonista de calcio (disminución en contracción submáxima, mayor disminución en contracción mínima).

En este ensayo funcional en el órgano aislado se mide para un antagonista de calcio clásico del tipo dihidropiridina, tal como, por ejemplo, nifedipina, un valor de Cl_{50} de 0,1 nM a 0,4 nM, mientras que los ejemplos investigados de los compuestos de acuerdo con la invención descritos en el presente documento presentan valores de Cl_{50} en el orden de magnitudes de 4 a 25 μM y, por tanto, una afinidad disminuida al menos el factor 10000 con respecto al canal de calcio de tipo L. Los compuestos con una afinidad de unión residual tan baja con respecto al canal de calcio de tipo L ya no muestran *in vivo* ningún efecto hemodinámico marcado, que esté mediado por el canal de calcio de tipo L.

25 **4. Ensayo *in vivo* para la comprobación del efecto cardiovascular: investigaciones de diuresis en ratas despiertas en jaulas metabólicas**

Se mantienen ratas Wistar (250-350 g de peso corporal) con acceso libre a pienso (Altromin) y agua potable. A partir de aproximadamente 72 horas antes del comienzo del ensayo, los animales obtienen en lugar del pienso normal exclusivamente pienso reducido con sal común con un contenido de cloruro sódico al 0,02% (ssniff R/M-H, 10 mm con Na al 0,02%, S0602-E081, empresa ssniff Spezialdiäten GmbH, D-59494 Soest). Durante el ensayo se mantienen los animales durante aproximadamente 24 horas de forma individual en jaulas metabólicas adecuadas para ratas de esta clase de peso (empresa Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg) con acceso libre a pienso reducido con sal común y agua potable. Al comienzo del ensayo se administra a los animales la sustancia a ensayar en un volumen de 0,5 ml/kg de peso corporal de un disolvente adecuado mediante una sonda esofágica al estómago. Los animales que sirven como control obtienen solamente disolvente. Los controles y los ensayos de sustancia se realizan en paralelo el mismo día. Los grupos de control y los grupos de dosis de sustancia están compuestos de respectivamente 3 a 6 animales. Durante el ensayo se recoge la orina excretada por los animales de forma continua en un recipiente de recogida en el fondo de la jaula. Para cada animal se determina de forma independiente el volumen de orina por unidad de tiempo y se mide la concentración de los iones de sodio o potasio excretados en la orina mediante procedimientos convencionales de fotometría de llama. A partir de los valores de medición se calcula el cociente de sodio/potasio como una medida del efecto de la sustancia. Los intervalos de medición ascienden normalmente al periodo de hasta 8 horas después del comienzo del ensayo (intervalo de día) y el periodo de 8 a 24 horas después del comienzo del ensayo (intervalo de noche). En una disposición modifica del ensayo se recoge y mide la orina durante el intervalo de día con separación de dos horas. Para obtener una cantidad de orina suficiente para esto se suministra a los animales al comienzo del ensayo y después con separación de dos horas mediante sonda esofágica una cantidad definida de agua.

30 **C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir del siguiente modo en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

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

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

Preparación:

- 5 La mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) del PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido véase anteriormente). Como valor orientativo para la compresión se usa una fuerza de compresión 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 de xantano de la empresa FMC, Pennsylvania, EEUU) y 99 g de agua.
- 10 10 ml de suspensión oral se corresponden con una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Preparación:

- 15 El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto de acuerdo con la invención se añade a la suspensión. La adición del agua se produce con agitación. Hasta la finalización del hinchamiento del Rhodigel se agita durante aproximadamente 6 h.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

- 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral se corresponden con una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.
- 20 Preparación:

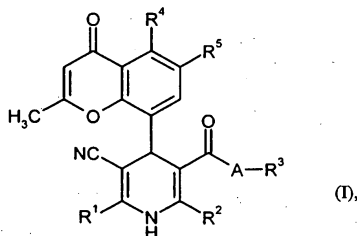
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

- 25 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, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se filtra a esterilidad y se carga en recipientes para inyección estériles y exentos de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la Fórmula (I)



5 en la que

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan independientemente entre sí alquilo (C_1 - C_4), trifluorometilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

A representa un enlace o representa O,

10 R^3 representa cicloalquilo (C_3 - C_7) o representa alquilo (C_1 - C_6), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C_3 - C_7) o de una a tres veces con flúor,

R^4 representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo (C_1 - C_4) o alcoxi (C_1 - C_4)

y

R^5 representa hidrógeno o flúor,

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

15 2. Compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan metilo o trifluorometilo,

A representa un enlace o representa O,

20 R^3 representa cicloalquilo (C_3 - C_5) o representa alquilo (C_1 - C_6), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C_3 - C_5) o de una a tres veces con flúor,

R^4 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro o metilo

y

R^5 representa hidrógeno o flúor,

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

3. Compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que

25 R^1 representa metilo o trifluorometilo,

R^2 representa metilo,

A representa O,

30 R^3 representa etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, *n*-propilo, isopropilo, 1-(trifluorometil)-etilo, *tert*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo,

R^4 representa hidrógeno, flúor, cloro o nitro

y

R^5 representa hidrógeno o flúor,

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

4. Compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que

35 R^1 representa metilo o trifluorometilo,

R^2 representa metilo,

A representa un enlace,

40 R^3 representa isobutilo, isopentilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-(ciclopropil)-etilo, 2-(ciclobutil)-etilo o 2-(ciclopentil)-etilo,

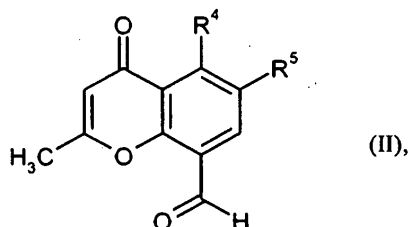
R^4 representa hidrógeno, flúor, cloro o nitro

y

R^5 representa hidrógeno o flúor,

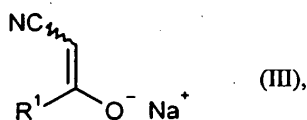
así como sus sales farmacéuticamente compatibles, solvatos y solvatos de las sales.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de la Fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** se hacen reaccionar compuestos de la Fórmula (II)

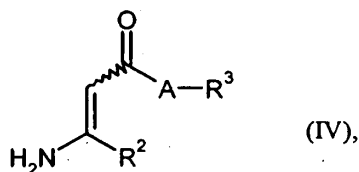


5 en la que R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4

[A] en un procedimiento de una etapa (reacción en un único recipiente) con un compuesto de la Fórmula (III)



en la que R¹ tiene los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y un compuesto de la Fórmula (IV)

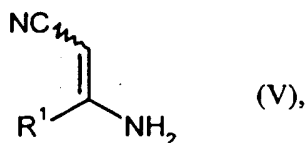


10

en la que A, R² y R³ tienen respectivamente los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4

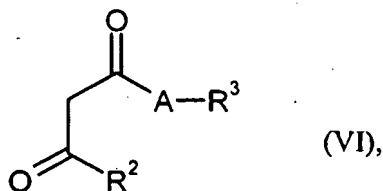
se hacen reaccionar

[B] en un procedimiento de una etapa (reacción en un único recipiente) con un compuesto de la Fórmula (V)



15

en la que R¹ tiene los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y un compuesto de la Fórmula (VI)

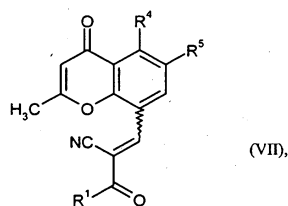


20

en la que A, R² y R³ tienen respectivamente los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4

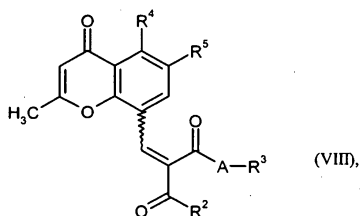
se hacen reaccionar

[C] en un procedimiento de dos etapas en primer lugar con un compuesto de la Fórmula (III) hasta dar compuestos de la Fórmula (VII)



en la que R¹, R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4
y se hacen reaccionar los mismos después en una segunda etapa con un compuesto de la Fórmula (IV)
o
se hacen reaccionar

[D] en un procedimiento de dos etapas en primer lugar con un compuesto de la Fórmula (VI) hasta dar compuestos de la Fórmula (VIII)



en la que A, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4
y se hacen reaccionar los mismos después en una segunda etapa con un compuesto de la Fórmula (V).

6. Compuesto de la Fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

7. Uso de un compuesto de la Fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, las consecuencias de un infarto de miocardio, cirrosis hepática, insuficiencia renal e ictus.

8. Fármaco que contiene un compuesto de la Fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

9. Fármaco que contiene un compuesto de la Fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un principio activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de ACE, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de angiotensina II, beta-bloqueantes, ácido acetilsalicílico, diuréticos, complementos de potasio, antagonistas de calcio, estatinas, derivados de digitalis (digoxina), sensibilizadores de calcio, nitratos, anticoagulantes, antiarrítmicos, vasodilatadores así como trombolíticos.

10. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, las consecuencias de un infarto de miocardio, cirrosis hepática, insuficiencia renal e ictus.