

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 626**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07725745 .9**
96 Fecha de presentación: **01.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2029591**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54 Título: **4-ARIL-1,4-DIHIDRO-1,6-NAFTIRIDINAS SUSTITUIDAS Y SU USO.**

30 Prioridad:
07.06.2006 DE 102006026585

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.01.2012

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

72 Inventor/es:
**FIGUEROA PEREZ, Santiago;
KOLKHOF, Peter;
BÄRFACKER, Lars;
FLAMME, Ingo;
SCHLEMMER, Karl-Heinz;
GROSSER, Rolf;
MÜNTER, Klaus;
KNORR, Andreas y
NITSCHKE, Adam**

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 2 372 626 T3

DESCRIPCIÓN

4-Aril-1,4-dihidro-1,6-naftiridinas sustituidas y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevas 4-aril-1,4-dihidro-1,6-naftiridinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como su uso para preparar fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiovasculares.

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

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

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

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

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

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

Otro cuadro clínico normalmente junto con un aumento de la concentración de aldosterona en plasma es la cirrosis

hepática avanzada. El origen del aumento de aldosterona se encuentra en este caso predominantemente en la disminución limitada de aldosterona como consecuencia del trastorno de la función hepática. La sobrecarga de volumen, edemas e hipopotasemia son las consecuencias típicas que pueden paliarse de manera exitosa en la práctica clínica mediante antagonistas de aldosterona.

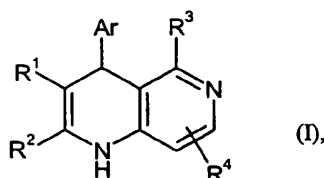
- 5 Los efectos de la aldosterona se proporcionan a través del receptor mineralocorticoide localizado intracelularmente en las células diana. Los antagonistas de aldosterona disponibles hasta el momento tienen como la propia aldosterona una estructura básica esteroidea. La aplicabilidad de este tipo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

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

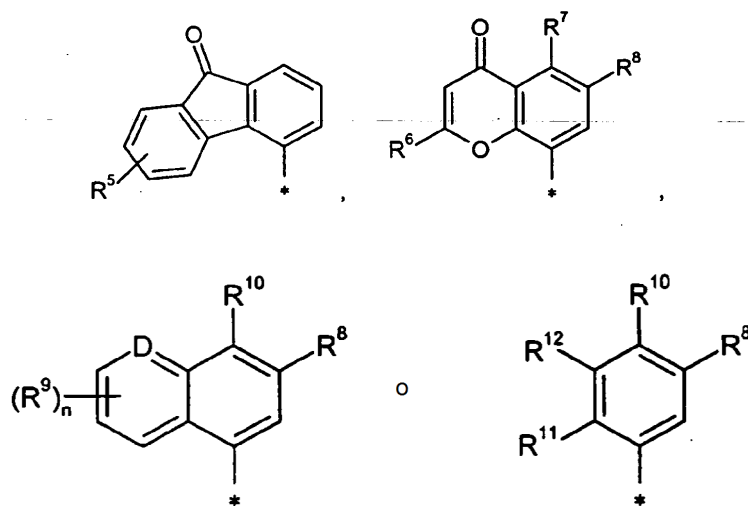
- 15 Es objetivo de la presente invención la preparación de nuevos compuestos que puedan usarse como antagonistas del receptor mineralocorticoide selectivos para el tratamiento de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiovasculares.

- En los documentos EP 0 133 530-A, EP 0 173 933-A, EP 0 189 898-A y EP 0 234 516-A se dan a conocer 1,4-dihidro-1,6-naftiridinas o naftiridinonas 4-aril-sustituidas con acción antagonista de calcio para el tratamiento de enfermedades vasculares. Sobre le perfil farmacológico de estos compuestos se informa entre otros en G. Werner *et al.*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344 (3), 337-344 (1991). Además se reivindican derivados de 1,4-dihidro-1,6-naftiridina en el documento WO 02/10164 como compuestos abridores del canal de potasio para el tratamiento de distintas enfermedades, sobre todo urológicas. Se describen derivados de 4-fluorenonil o 4-cromenonil-1,4-dihidropiridina como antagonistas del receptor mineralocorticoide en los documentos WO 2005/087740 y WO 2007/009670. En el documento WO 2006/066011 se dan a conocer amidas y ésteres del ácido 4-aril-3-ciano-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico como moduladores duales en parte de receptores de hormonas esteroideas y del canal de calcio tipo L, y en el documento WO 2005/097118 se reivindican compuestos con estructura nuclear de 4-aril-1,4-dihidropiridina como antagonistas del receptor de aldosterona.

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



- 30 en la que
Ar representa un grupo de fórmula



en el que

* significa el sitio de unión,

R⁵ significa hidrógeno o halógeno,

R⁶ significa metilo o etilo,

5 R⁷ significa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄),

R⁸ significa hidrógeno o flúor,

R⁹ significa halógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo,

R¹⁰ significa ciano o nitro,

10 R¹¹ significa hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄) o di-alquil(C₁-C₄)-amino, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en los restos alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄) y alquiltio (C₁-C₄) mencionados respectivamente hasta tres veces con flúor,

o

fenilo, que puede estar sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

R¹² significa hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₄),

15 D significa CH, C-R⁹ o N

y

n significa el número 0, 1 ó 2,

pudiendo ser sus significados iguales o distintos para el caso que el sustituyente R⁹ aparezca varias veces,

R¹ representa ciano, nitro o un grupo de fórmula -C(=O)-R¹³, en la que

20 R¹³ significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇) o de una a tres veces con flúor, o fenilo, que puede estar sustituido con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo, o cicloalquilo (C₃-C₇),

R² representa alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, alcoxilo (C₁-C₄) o alquiltio (C₁-C₄),

25 R³ representa alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, alquiltio (C₁-C₆), amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁴, pudiendo estar sustituidos los restos alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) y alquiltio (C₁-C₆) mencionados respectivamente con cicloalquilo (C₃-C₇)

y

30 R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S, pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo por su parte respectivamente una o dos veces, de igual o distinta manera, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y/o trifluorometoxilo,

y

R⁴ representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, alquiltio (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino o di-alquil(C₁-C₄)-amino,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 Alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₄) y alquilo (C₁-C₃) representan, en el contexto de la invención, un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4, de manera especialmente preferente con 1 a 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo, iso-pentilo y n-hexilo.

30 Cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquilo (C₃-C₆) representan, en el contexto de la invención, un grupo cicloalquilo monocíclico, saturado con 3 a 7 ó 3 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

35 Alcoxilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₃) representan, en el contexto de la invención, un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6, 1 a 4 ó 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4, de manera especialmente preferente con 1 a 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo y n-hexoxilo.

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

45 Mono-alquil(C₁-C₆)-amino y mono-alquil(C₁-C₄)-amino representan, en el contexto de la invención, un grupo amino con un sustituyente alquilo iguales o distintos de cadena lineal o ramificado, que presenta de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquilamino de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino.

50 Di-alquil(C₁-C₆)-amino y di-alquil(C₁-C₄)-amino representan, en el contexto de la invención, un grupo amino con dos sustituyentes alquilo iguales o distintos de cadena lineal o ramificados, que presentan respectivamente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino de cadena lineal o ramificados con respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-terc-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

55 Heteroarilo de 5 ó 6 miembros representa, en el contexto de la invención, un heterociclo aromático (compuestos heteroaromáticos) con 5 ó 6 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,

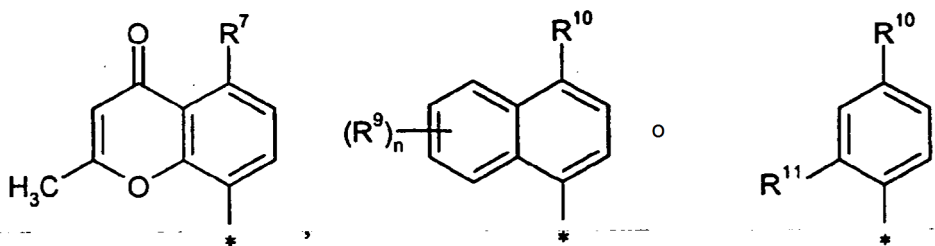
isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

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

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

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

Ar representa un grupo de fórmula



10 en el que

* significa el sitio de unión,

R⁷ significa hidrógeno, flúor, cloro o ciano,

R⁹ significa flúor, cloro, metilo o etilo,

R¹⁰ significa ciano o nitro,

15 R¹¹ significa cloro, bromo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, alquiltio (C₁-C₄) o trifluorometiltio,

y

n significa el número 0 ó 1,

R¹ representa ciano, acetilo o trifluoroacetilo,

20 R² representa metilo o trifluorometilo,

R³ representa alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁴, en la que

R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o tienilo, pudiendo estar sustituido fenilo y tienilo por su parte respectivamente una o dos veces, de igual o distinta manera, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o trifluorometoxilo,

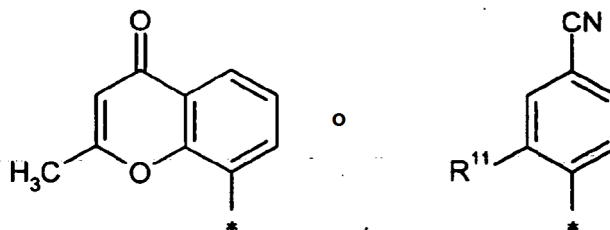
25 y

R⁴ representa hidrógeno, flúor o metilo,

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

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

Ar representa un grupo de fórmula



30

en el que

* significa el sitio de unión

y

- 5 R¹¹ significa etilo, metoxilo o trifluorometoxilo,
 R¹ representa ciano o acetilo,
 R² representa metilo o trifluorometilo,
 R³ representa alcoxilo (C₁-C₃) o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁴, en la que
 R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₃),

y

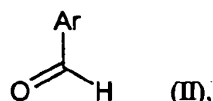
R⁴ representa hidrógeno o metilo,

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

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

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

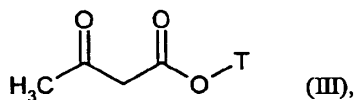
- 15 Es objeto adicional de la invención un procedimiento para preparar los compuestos según la invención de fórmula (I), en los que R³ representa alcoxilo (C₁-C₆) eventualmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇), trifluorometoxilo o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁴, en la que R¹⁴ tiene el significado indicado anteriormente, caracterizado por que un compuesto de fórmula (II)



en la que Ar tiene el significado indicado anteriormente,

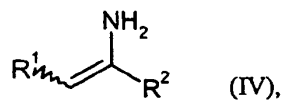
- 20 o bien

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

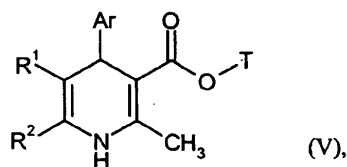


en la que

- 25 T representa metilo o etilo,
 y un compuesto de fórmula (IV)

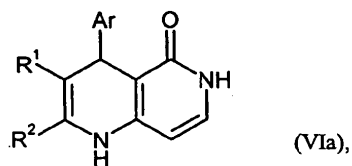


en la que R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (V)



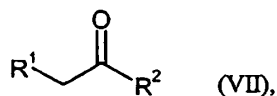
- 30 en la que Ar, R¹, R² y T respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y éste se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte con s-triazina en presencia de una base para dar un

compuesto de fórmula (VIa)

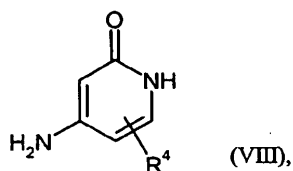


en la que Ar, R¹ y R² respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, o bien

- 5 [B] en un procedimiento de una única etapa (reacción en un único recipiente) o de dos etapas se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII)

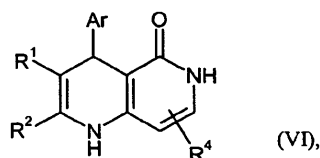


en la que R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente, y un compuesto de fórmula (VIII)



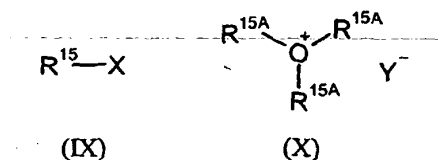
10

en la que R⁴ tiene el significado indicado anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (VI)



en la que Ar, R¹, R² y R⁴ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

- 15 y a continuación los compuestos de fórmula (VIa) o (VI) se alquilan en un disolvente inerte eventualmente en presencia de una base con un compuesto de fórmula (IX) o una sal de trialquiloxonio de fórmula (X)



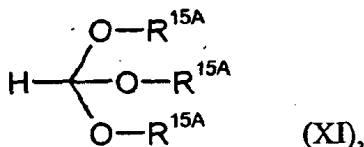
en las que

- 20 R¹⁵ representa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇), o representa trifluorometilo,
 R^{15A} representa metilo o etilo,
 X representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

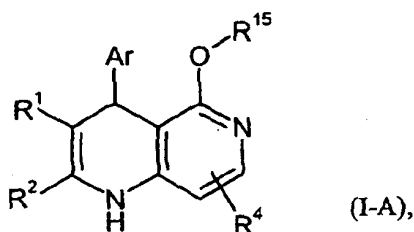
e

Y⁻ representa un anión no nucleofílico, tal como por ejemplo tetrafluoroborato,

o en presencia de un ácido con un éster del ácido ortofórmico de fórmula (XI)

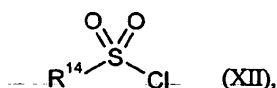


en la que R^{15A} tiene el significado indicado anteriormente, para dar compuestos de fórmula (I-A)



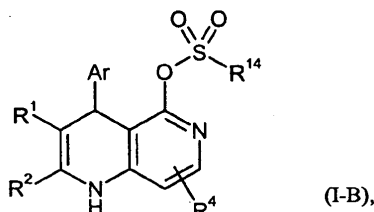
5

en la que Ar, R¹, R², R⁴ y R¹⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, o los compuestos de fórmula (VIa) o (VI) se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (XII)



10

en la que R¹⁴ tiene el significado indicado anteriormente, para dar compuestos de fórmula (I-B)



15

en la que Ar, R¹, R², R⁴ y R¹⁴ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y eventualmente los compuestos resultantes de fórmula (I-A) o (I-B) se separan según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Las etapas de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (V) y (II) + (VII) + (VIII) → (VI) se realizan en general en disolventes inertes en un intervalo de temperatura de +20 °C al punto de ebullición del disolvente a presión normal.

20

Como disolventes inertes son adecuados para ello por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloretoano, u otros disolventes tales como acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, hexano, benceno, tolueno, clorobenceno, piridina o ácido acético glacial. Preferentemente se realizan las reacciones en diclorometano, tolueno, etanol o isopropanol a la respectiva temperatura de reflujo a presión normal.

25

Las etapas de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (V) y (II) + (VII) + (VIII) → (VI) pueden realizarse eventualmente de manera ventajosa en presencia de un ácido, de una combinación de ácido-base y/o de un agente deshidratante, tal como por ejemplo un tamiz molecular. Como ácidos son adecuados por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico o ácido p-toluensulfónico; como bases son adecuadas especialmente piperidina o piridina [véase el siguiente esquema de reacción 8; para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas véase también D.M. Stout, A.I. Meyers, Chem. Rev. 1982, 82, 223-243; H. Meier *et al.*, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1888; H. Meier *et al.*, *ibid.* 1977,

30

1895; H. Meier *et al.*, *ibid.* 1976, 1762; F. Bossert *et al.*, *Angew. Chem.* 1981, 93, 755].

La reacción con s-triazina en la etapa de procedimiento (V) \rightarrow (VIa) se realiza preferentemente en N,N-dimetilformamida usando hidruro de sodio como base [véase J. Kleinschroth *et al.*, *Synthesis* 1986, 859-860].

5 Eventualmente puede realizarse una separación de los enantiómeros y/o diastereómeros ya en la etapa de los compuestos intermedios (VIa) o (VI), que entonces se someten por separado a las siguientes reacciones (véase el esquema de reacción 9).

10 Disolventes inertes para las etapas de procedimiento (VI) + (IX) \rightarrow (I-A), (VI) + (X) \rightarrow (I-A) y (VI) + (XII) \rightarrow (I-B) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, triclороetano, tetracloroetano, tricloroetileno, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan en la etapa de procedimiento (VI) + (IX) \rightarrow (I-A) tetrahidrofurano o dimetilformamida, en la etapa de procedimiento 15 (VI) + (X) \rightarrow (I-A) diclorometano y en la etapa de procedimiento (VI) + (XII) \rightarrow (I-B) piridina.

La variante de procedimiento (VI) + (XI) \rightarrow (I-A) se realiza preferentemente con un gran exceso de éster del ácido ortofórmico sin la adición de otro disolvente; como catalizador de la reacción son ventajoso por ejemplo ácidos inorgánicos fuertes tales como ácido sulfúrico [véase por ejemplo I.I. Barabanov *et al.*, *Russ. Chem. Bl.* 47 (11), 2256-2261(1998)].

20 Como bases para la etapa de procedimiento (VI) + (IX) \rightarrow (I-A) son adecuadas especialmente carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, amidas tales como bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio, o también bases de fosfaceno tales como por ejemplo P2-t-Bu o P4-t-Bu [así denominadas "bases de Schwesinger", véase R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem.* 25 *Int. Ed. Engl.* 26, 1167 (1987); T. Pietzonka, D. Seebach, *Chem. Ber.* 124, 1837 (1991)]. Se usa preferentemente hidruro de sodio o la base de fosfaceno P4-t-Bu.

30 Como bases para la etapa de procedimiento (VI) + (XII) \rightarrow (I-B) son adecuadas especialmente carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, compuestos metalorgánicos tales como butil-litio o fenil-litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Se usa preferentemente piridina, que sirve simultáneamente también como disolvente.

La etapa de procedimiento (VI) + (X) \rightarrow (I-A) se realiza en general sin la adición de una base.

35 Las reacciones (VI) + (IX) \rightarrow (I-A), (VI) + (X) \rightarrow (I-A) y (VI) + (XII) \rightarrow (I-B) se realizan en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente a 0 °C a +50 °C; la variante de procedimiento (VI) + (XI) \rightarrow (I-A) se realiza por regla general en un intervalo de temperatura de +100 °C a +150 °C. Las reacciones pueden realizarse a presión normal, a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa); en general se trabaja a presión normal.

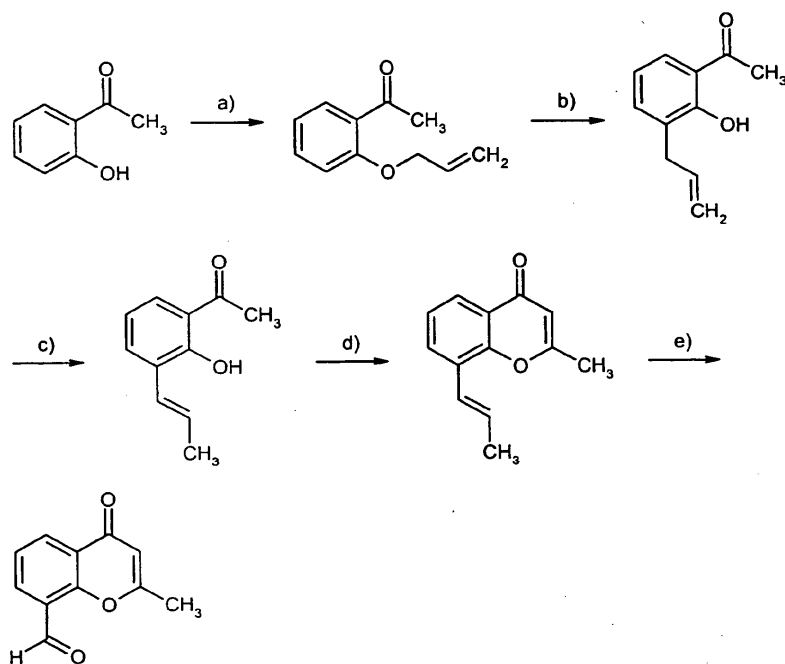
40 Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse los siguientes esquemas de reacción 1-7). Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (VII), (IX), (X), (XI) y (XII) pueden obtenerse comercialmente en muchos casos, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía.

45 Los compuestos de fórmula (VIII) se describen en la bibliografía o pueden obtenerse de manera análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía [véase por ejemplo T. Searls, L.W. McLaughlin, *Tetrahedron* 55, 11985-11996 (1999); D. McNamara, P.D. Cook, *J. Med. Chem.* 30, 340-347 (1987); S. Nesnow, C. Heidelberger, *J. Heterocycl. Chem.* 12, 941-944 (1975); N.C. Hung, E. Bisagni, *Synthesis* 1984, 765-766].

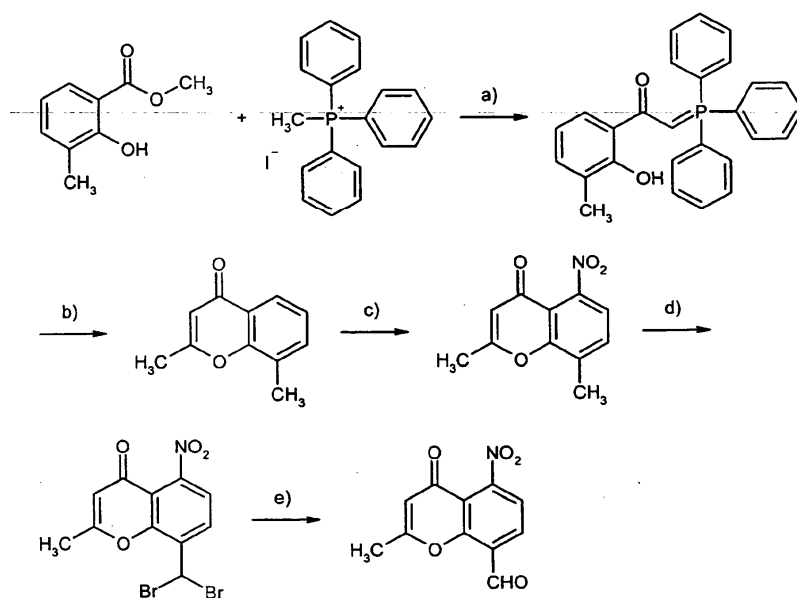
50 Los compuestos de fórmula (I) según la invención, en los que R³ representa alquilo (C₁-C₆) o mono-alquil(C₁-C₆)-amino, pueden obtenerse de manera análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía por ejemplo partiendo de compuestos de fórmula (I-B), en los que R¹⁴ representa trifluorometilo (véase el esquema de reacción 10).

Los compuestos de fórmula (I) según la invención, en los que R³ representa alquiltio (C₁-C₆), pueden obtenerse de manera análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía por ejemplo partiendo de compuestos de fórmula (VI) (véase el esquema de reacción 11).

55 La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

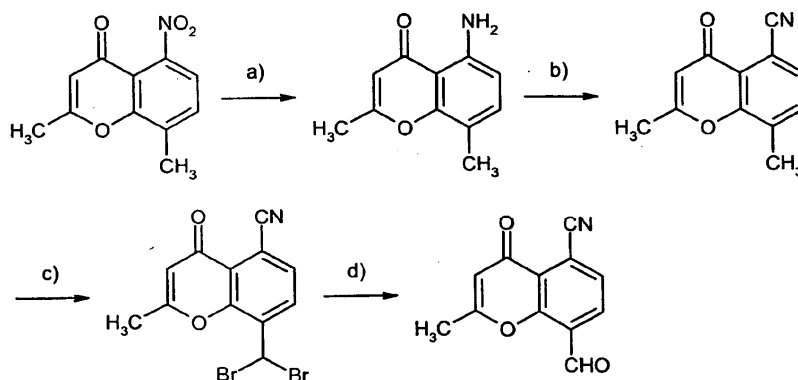
Esquema 1

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

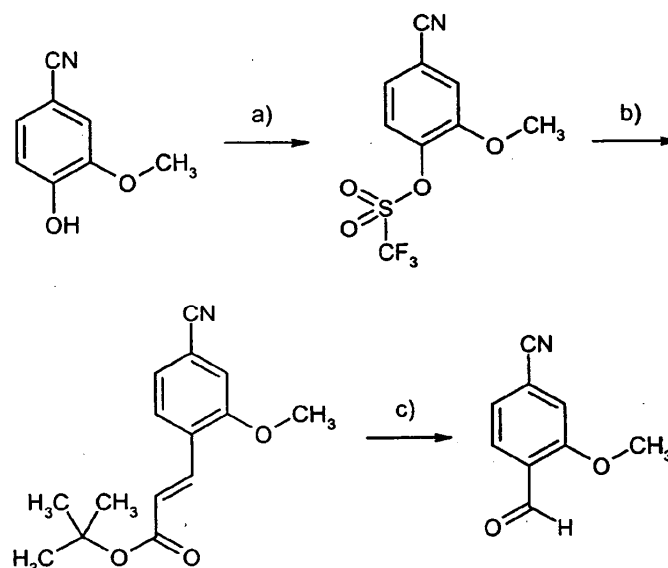
Esquema 2

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

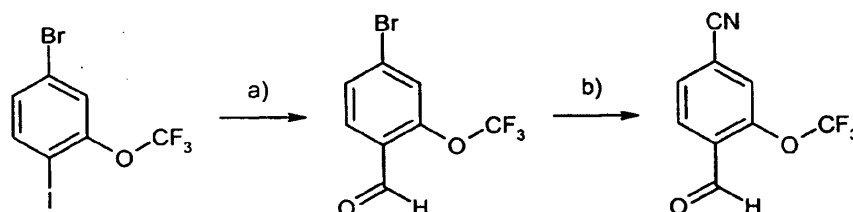
10

Esquema 3

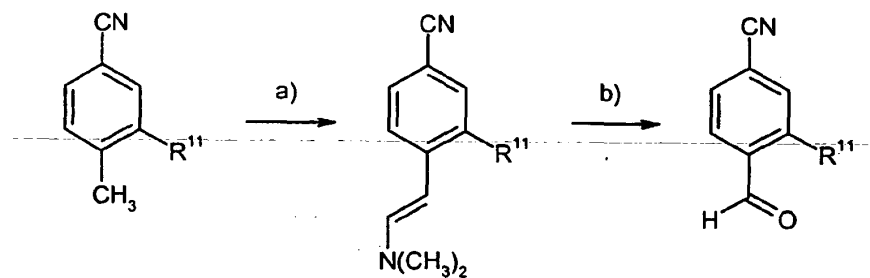
5 cloruro de estaño(II) dihidratado, acetato de etilo, 70 °C; b): 1. nitrito de sodio, ácido sulfúrico, 0 °C, 1,5 h; 2. cianuro de cobre(I), cianuro de sodio, agua/acetato de etilo, 0 °C, 45 min.; c): N-bromosuccinimida, AIBN, tetraclorometano, reflujo; d): N-óxido de N-metilmorfolina, acetonitrilo,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

Esquema 4

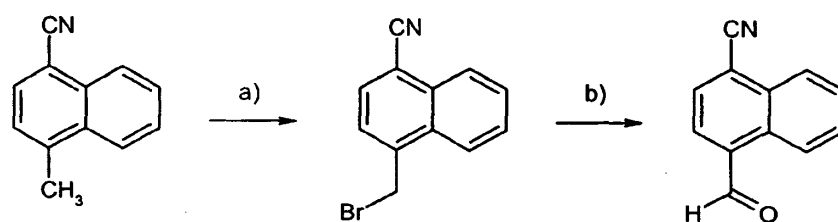
10 [a): anhídrido del ácido trifluorometansulfónico, piridina, 0 °C → TA, 30 min.; b): éster terc-butílico del ácido acrílico, bis(trifenilfosfina)dicloropaladio(II), DMF, 120 °C, 24 h; c): tetraóxido de osmio catalítico, cloruro de benciltriethylamonio catalítico, peryodato de sodio, THF/agua, 20-25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

Esquema 5

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

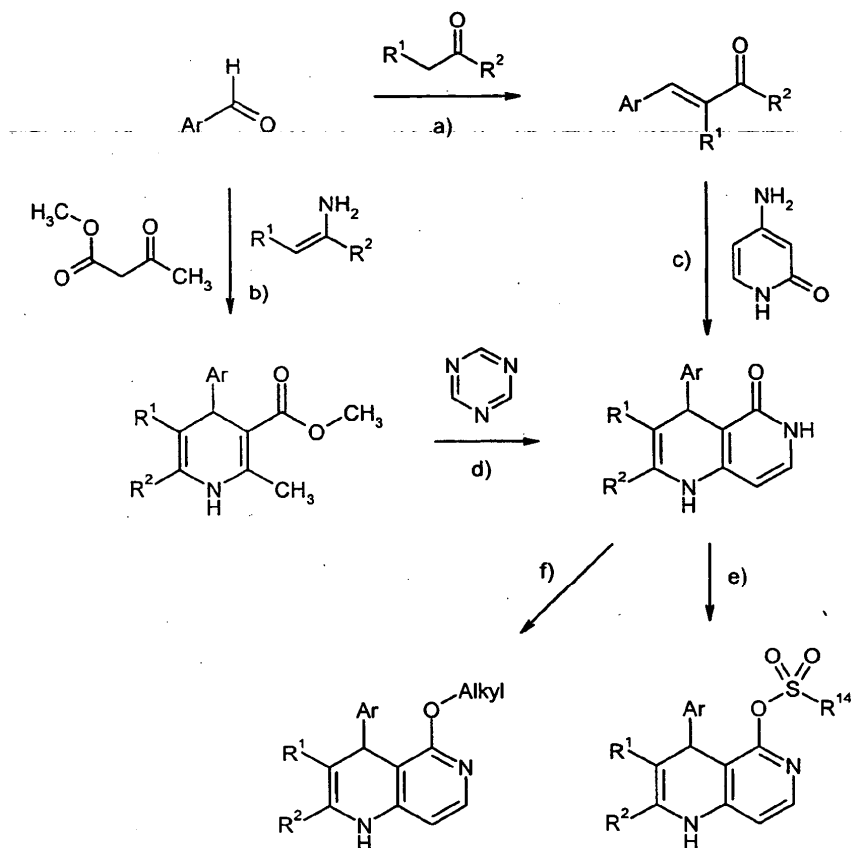
Esquema 6

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

Esquema 7

5

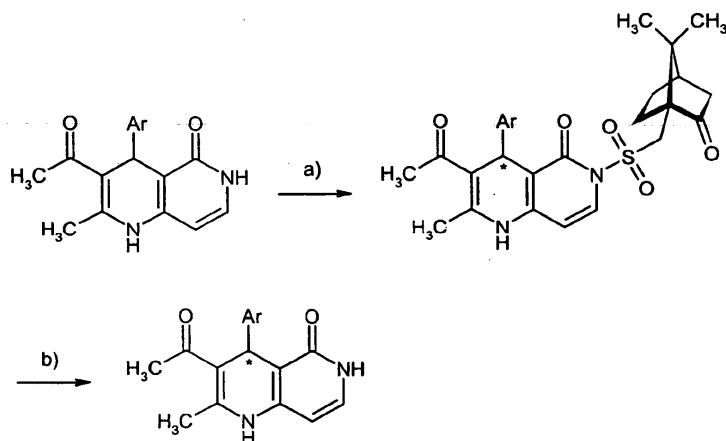
[a): N-óxido de N-metilmorfolina, acetonitrilo, tamiz molecular de 3Å].

Esquema 8

10 [a): piperidina catalítica, ácido acético, diclorometano, reflujo, 24 h; b): ácido acético, isopropanol, reflujo, 12 h; c): isopropanol, reflujo, 4 d; d): hidruro de sodio, DMF, 100 °C, 12 h; e): R¹⁴-SO₂-Cl, piridina, TA, 1-3 h; f): triflato de alquilo, base de fosfaceno P4, THF, TA, 10 min.; o yoduro de alquilo, hidruro de sodio, DMF, TA, 10 h; o

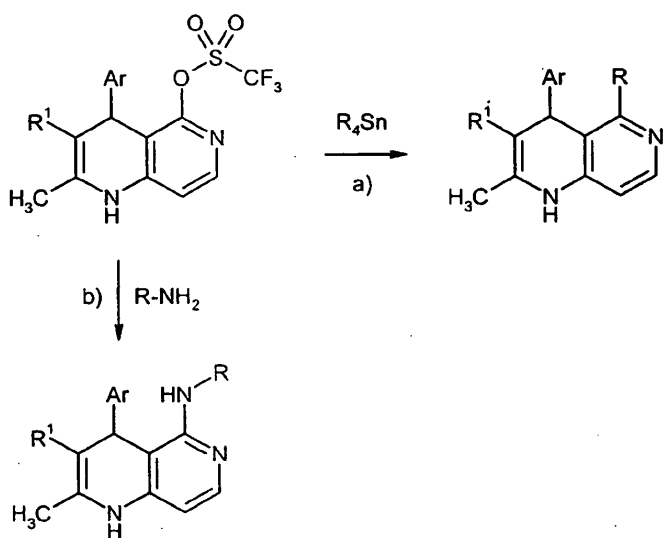
tetrafluoroborato de trialquilo, diclorometano, TA, 12 h; o ortoformiato de trialquilo, ácido sulfúrico catalítico, 100-150 °C, 12-36 h].

Esquema 9



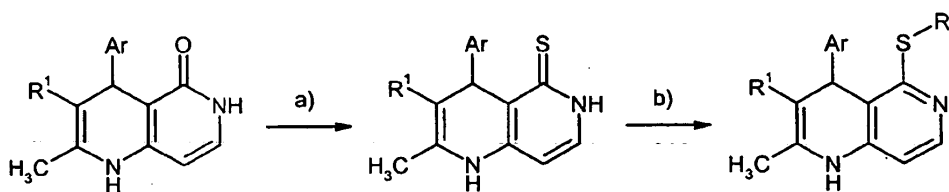
- 5 [a]: 1. Cloruro de ácido (1S)-(+)-canfor-10-sulfónico, terc-butilato de litio, DMF, TA, 30 min.; 2. Separación de diastereómeros; b): carbonato de sodio, metanol/agua, TA, 12 h].

Esquema 10



- 10 [R = alquilo; a): Pd(PPh₃)₄, LiCl, 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol, dioxano; véase por ejemplo J.A. Robl, *Synthesis* 1991, 56-58. b): K₂CO₃, DMF; véase por ejemplo Hinschberger *et al.*, *Pharm. Pharmacol. Commun.* 2000, 6, 67-72].

Esquema 11



[R = alquilo; a): P₂S₅, piridina; véase por ejemplo Kock *et al.*, *Synthesis* 2005, 1052-1054. b): R-I, K₂CO₃, acetona].

- 15 Los compuestos según la invención actúan como antagonistas del receptor mineralocorticoide y muestran un espectro de acción no previsible, valioso farmacológico. Son adecuados, por tanto, para su uso como fármacos para

el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

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

- 5
- 10 Los compuestos según la invención son además adecuados, debido a su mecanismo de acción, para la profilaxis de la muerte cardíaca repentina en pacientes que se encuentran en un elevado riesgo de fallecer por muerte cardíaca repentina. Éstos son especialmente pacientes que, por ejemplo, padecen de una de las siguientes enfermedades: hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, cardiomiopatía dilatada, choque, arteriosclerosis, arritmia auricular y ventricular, ataque transitorio e isquémico, apoplejía, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, trastornos de la circulación sanguínea periféricos, hipertensión pulmonar, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, trombosis, enfermedades tromboembólicas así como vasculitis.

- 15
- 20 Los compuestos según la invención pueden usarse además para la profilaxis y/o el tratamiento de formación de edemas tal como por ejemplo edema pulmonar, edema renal o edema relacionado con la insuficiencia cardíaca, y de restenosis tal como tras terapias trombolíticas, angioplastia transluminal percutánea (PTA) y angioplastia coronaria transluminal (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de bypass.

Además son adecuados los compuestos según la invención para su uso como diuréticos y en trastornos electrolíticos tales como por ejemplo hipercalcemia.

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

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

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

Es objeto adicional de la presente invención un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

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

- 40
- principios activos que disminuyen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta e inhibidores de Rho-cinasa;
 - diuréticos, especialmente diuréticos del asa así como tiazida y diuréticos similares a tiazida;
- 45
- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
 - principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta,
- 50
- inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a);
 - nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO por inhalación;

- compuestos de acción ionotrópica positiva, tales como por ejemplo glicósidos cardiacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina y dobutamina;
- 5 • compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de la PDE 5 tal como sildenafil, vardenafil y tadalafil, así como inhibidores de PDE 3 tales como amrinona y milrinona;
- 10 • péptidos natriuréticos, tales como por ejemplo “péptidos natriuréticos auriculares” (ANP, anaritida), “péptidos natriuréticos de tipo B” o “péptidos natriuréticos cerebrales” (BNP, nesiritida), “péptido natriurético de tipo C” (CNP) así como urodilatina;
- sensibilizadores de calcio, tales como a modo de ejemplo y preferentemente levosimendán;
- complementos de potasio;
- 15 • estimuladores independientes de NO, sin embargo dependientes del grupo hemo de las guanilatociclasas, tales como especialmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- activadores independientes de NO y grupo hemo de las guanilatociclasas, tales como especialmente los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- 20 • inhibidores de la elastasa de neutrófilos humana (ENH), tales como por ejemplo sivelestat o DX-890 (reltran);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como por ejemplo inhibidores de la tirosina cinasa, especialmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib; y/o
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina
- 25 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.
- 30 Por agentes que disminuyen la tensión arterial se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, inhibidores de Rho cinasa así como de los diuréticos.
- 35 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonistas de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.
- 40 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán,
- 45 darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- 50 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa 1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosín.
- En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en

combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

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

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

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

- 15 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), tal como a modo de ejemplo y preferentemente gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.

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

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

25 Para estas vías de administración los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

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

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

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

45 Se prefiere la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral.

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

En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de

aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.

- 5 Aún así puede ser necesario eventualmente desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo con el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites anteriormente mencionados. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales a lo largo del día.
- 10

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

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

15 **A. Ejemplos**

Abreviaturas y acrónimos:

- abs. absoluto
- cat. catalítico
- Cl ionización química (en EM)
- 20 d día(s)
- CCF cromatografía en capa fina
- DMF dimetilformamida
- DMSO dimetilsulfóxido
- d. t. del teórico (en rendimiento)
- 25 EI ionización por impacto electrónico (en EM)
- ent enantiómero / enantioméricamente puro
- eq equivalente(s)
- ESI ionización por electropulverización (en EM)
- CG-EM espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases
- 30 h hora(s)
- HPLC cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
- conc. concentrado
- CL-EM espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
- min. minuto(s)
- 35 EM espectrometría de masas
- RMN espectrometría de resonancia nuclear
- Ph fenilo
- R_f índice de retención (en CCF)
- R_t tiempo de retención (en HPLC)
- 40 TA temperatura ambiente
- THF tetrahidrofurano

v/v proporción volumen con respecto a volumen (de una solución)

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

Procedimiento 1 (CL-EM):

5 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A \rightarrow > 2,5 min. 30 % de A \rightarrow 3,0 min. 5 % de A \rightarrow 4,5 min. 5 % de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min. \rightarrow 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

10 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: serie HP 1100; DAD UV; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A \rightarrow 2,5 min. 30 % de A \rightarrow 3,0 min. 5 % de A \rightarrow 4,5 min. 5 % de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min. \rightarrow 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

15 Procedimiento 3 (CL-EM):

20 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A \rightarrow 2,5 min. 30 % de A \rightarrow 3,0 min. 5 % de A \rightarrow 4,5 min. 5 % de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min. \rightarrow 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

25 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: serie HP 1100; DAD UV; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A \rightarrow 2,5 min. 30 % de A \rightarrow 3,0 min. 5 % de A \rightarrow 4,5 min. 5 % de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min. \rightarrow 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM):

30 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 100 % de A \rightarrow 0,2 min. 100 % de A \rightarrow 2,9 min. 30 % de A \rightarrow 3,1 min. 10 % de A \rightarrow 5,5 min. 10 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,8 ml/min.; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM):

35 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo HyPURITY Aquastar 3 μ 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 100 % de A \rightarrow 0,2 min. 100 % de A \rightarrow 2,9 min. 30 % de A \rightarrow 3,1 min. 10 % de A \rightarrow 5,5 min. 10 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,8 ml/min.; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (CG-EM):

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

Procedimiento 8 (HPLC):

45 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70 %) / litro de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min. 2 % de B \rightarrow 0,5 min. 2 % de B \rightarrow 4,5 min. 90 % de B \rightarrow 9 min. 90 % de B \rightarrow 9,2 min. 2 % de B \rightarrow 10 min. 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min.; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (HPLC quiral):

Columna: 250 mm x 46 mm, basada en el selector quiral poli(N-metacrililoil-D-leucina-terc-butilamida); eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1; temperatura: 24 °C; flujo: 2 ml/min.; detección UV: 260 nm.

Procedimiento 10 (HPLC quiral):

Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20; temperatura: 35 $^{\circ}\text{C}$; flujo: 2 ml/min.; detección UV: 250 nm.

Procedimiento 11 (CG-EM):

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

Procedimiento 12 (CL-EM):

- 10 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 1 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A \rightarrow 2 min. 65 % de A \rightarrow 4,5 min. 5 % de A \rightarrow 6 min. 5 % de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 40 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: 208-400 nm.

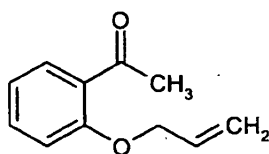
Procedimiento 13 (CL-EM):

- 15 Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A \rightarrow 2 min. 65 % de A \rightarrow 4,5 min. 5 % de A \rightarrow 6 min. 5 % de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 40 $^{\circ}\text{C}$; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y compuestos intermedios:

Ejemplo 1A

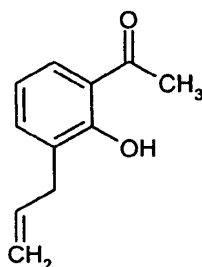
1-[2-(Aliloxi)fenil]etanona



- 20 Se calientan 542 g (3,9 mol) de 2-hidroxiacetofenona 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 litro de acetona durante 24 h hasta reflujo. tras enfriar hasta temperatura ambiente se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se disuelve en tolueno y se lava con solución de hidróxido de sodio al 10 % y agua. Tras concentrar se obtienen 689 g (98 % d. t.) del compuesto del título.
- 25 RMN- ^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).

Ejemplo 2A

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

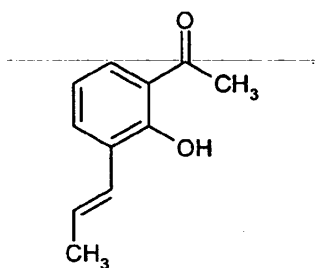


- 30 Se agitan 160 g (0,9 mol) de 1-[2-(aliloxi)fenil]etanona en el baño metálico durante 4 h a 230-240 $^{\circ}\text{C}$. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se destila el producto a través de un evaporador de capa fina a 140 $^{\circ}\text{C}$ y 40 Pa. Se obtienen 155 g (97 % d. t.) del compuesto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

RMN- ^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), 7,38 (dd, 1H), 7,62(dd, 1H), 12,61 (s, 1H).

- 35 **Ejemplo 3A**

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



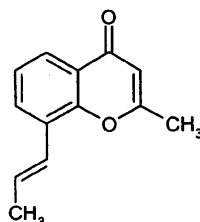
5 Se disuelven 40 g (227 mmol) de 1-(3-alil-2-hidroxifenil)etanona en 120 ml de tolueno y se mezclan con 2,17 g (5,6 mmol) de bis(benzonitril)dicloropaldio(II). La mezcla de reacción se calienta durante la noche hasta 120 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se filtra a través de tierra de diatomeas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

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,36$ min.; $[M+H]^+ = 177$

10 RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,91$ (dd, 3H), 2,63 (s, 3H), 6,32 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,59 (m, 2H), 12,74 (s, 1H).

Ejemplo 4A

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



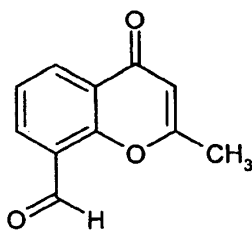
15 Se disponen 12,52 g (313,2 mmol) de hidruro de sodio al 60 % (suspensión en aceite mineral) bajo argón a 10 °C en 300 ml de THF absoluto. A la suspensión se gotean lentamente 18,4 g (104,4 mmol) de 1-{2-hidroxi-3-[(1E)-prop-1-en-1-il]fenil}etanona. Tras 15 min. se añaden 9 g (114,9 mmol) de cloruro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

25 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,07$ min.; $[M+H]^+ = 201$

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

Ejemplo 5A

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



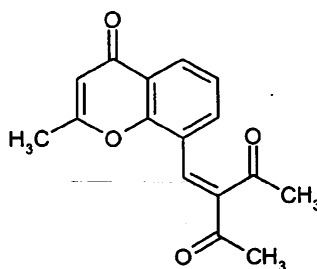
5 Se disuelven 18,5 g (62,8 mmol) de 2-metil-8-[(1E)-prop-1-en-1-il]-4H-cromen-4-ona en 400 ml de diclorometano y se enfrían hasta -60 °C. En la solución de reacción se introduce ozono durante 30 min. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con sulfuro de dimetilo. Tras calentar hasta temperatura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

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,31$ min.; $[M+H]^+ = 189$

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

Ejemplo 6A

10 3-[(2-Metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metilen]pentano-2,4-diona



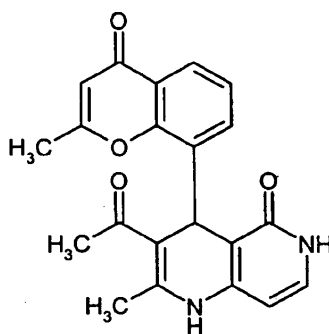
15 Se agitan 20 g (106 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído, 12 ml (116 mmol) de 2,4-pentanodiona, 9,1 ml (159 mmol) de ácido acético y 0,21 ml (2,1 mmol) de piperidina en 400 ml de diclorometano libre de agua durante 24 h en el separador de agua a reflujo. Tras enfriar se lava la solución de reacción sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se recristaliza el residuo en isopropanol. Se obtienen 24,3 g (73 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,91$ min.; $[M+H]^+ = 271$

20 RMN- 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 2,24$ (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 6,33 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,97(s, 1H), 8,07 (dd, 1H).

Ejemplo 7A

3-Acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona



25 Se disuelven 4,00 g (14,79 mmol) de 3-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metilen]pentano-2,4-diona y 1,63 g (14,79 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., Tetrahedron 55, 11985-11996 (1999)] en 40 ml de

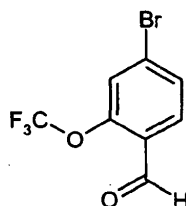
isopropanol y se temple durante 4 días bajo argón a temperatura de reflujo. Entonces se concentra la mezcla y se recristaliza el residuo en metanol. Se obtienen 4,1 g (76 % d. t.) del compuesto del título como sólido amarillo.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,26$ min.; $[M+H]^+ = 363$

5 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,13$ (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 6:18 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 8A

4-Bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído



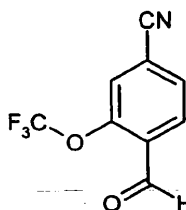
10 Se disuelvan 20,00 g (54,51 mmol) de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)iodobenceno en 200 ml de THF y se enfría hasta -78 °C. A continuación se gotean 26,16 ml (65,41 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. Se agita posteriormente durante 30 min. y a continuación se añaden 14,43 g (125,37 mmol) de N-formilmorfolina. Después de que se detecta la reacción completa (control de CCF), se solvolyza a -78 °C con isopropanol. Tras calentar hasta temperatura ambiente se mezcla con agua y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se separa por
15 destilación el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 5:1). Se obtienen 11,43 g (78 % d. t.) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 7): $R_t = 4,24$ min.; EM (Elpos): $m/z = 270$ $[M+H]^+$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,85$ -7,92 (m, 3H), 10,20 (s, 1H).

Ejemplo 9A

20 4-Formil-3-(trifluorometoxi)benzonitrilo



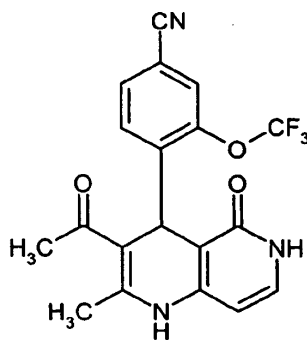
25 Se disuelven 10,63 g (39,51 mmol) de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído, 3,43 g (29,24 mmol) de cianuro de zinc y 1,37 g (1,19 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 80 ml de DMF. A continuación se hace reaccionar la mezcla de reacción en varias partes en un microondas en modo único (Emrys Optimizer, 5 min. a 220 °C). Las mezclas de reacción combinadas se mezclan con agua y se extraen dos veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y a continuación se elimina el disolvente en el rotavapor. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1). Se obtienen 3,32 g (78 % d. t.) del compuesto del título en pureza del 80 % (según CL-EM).

30 EM (Elpos): $m/z = 215$ $[M]^+$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,85$ -7,91 (m, 3H), 10,20 (s, 1H).

Ejemplo 10A

4-(3-Acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-(trifluorometoxi)-benzonitrilo



5 Se disuelven 3,32 g (15,43 mmol) de 4-formil-3-(trifluorometoxi)benzonitrilo, 1,55 g (15,43 mmol) de 2,4-pentanodiona, 1,39 g de ácido acético (23,15 mmol) y 262 mg (3,09 mmol) de piperidina en 150 ml de diclorometano y se calientan durante la noche en un separador de agua a reflujo. Después de que se detecta la reacción completa por control por CCF, se diluye con 100 ml de diclorometano y se lava la mezcla con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Se elimina el disolvente en el rotavapor. Se obtienen 4,56 g (99 % d. t.) de 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-3-(trifluorometoxi)benzonitrilo bruto, que se hace reaccionar directamente sin purificación adicional.

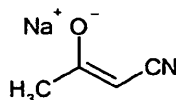
10 Se disuelven 3,32 g (10,73 mmol) del compuesto de bencilideno así obtenido en 100 ml de isopropanol y en el calor de ebullición se mezclan con 1,31 g (10,73 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., Tetrahedron 55, 11985-11996 (1999)], disueltos en 60 ml de isopropanol caliente (a este respecto debe evitarse añadir la 4-aminopiridin-2(1H)-ona como suspensión). Tras agitar durante tres días a temperatura de reflujo se elimina el disolvente en el rotavapor, se suspende el residuo en metanol y se separa por filtración el sólido que precipita. Se obtienen 2,40 g (57 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,72$ min.; EM (Elpos): $m/z = 390$ $[M+H]^+$

15 RMN-¹H. (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,12$ (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 5,29 (s, 1H), 5,89 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 9,34 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 11A

1-Cianoprop-1-en-2-olato de sodio

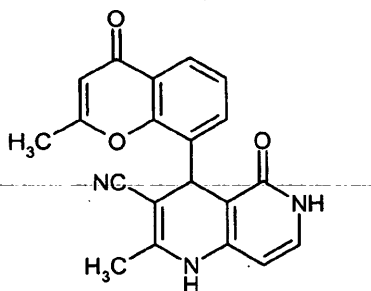


20 Se incorpora sodio (7,69 g, 335 mmol) en porciones en 350 ml de metanol libre de agua. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta 25 °C se añade 5-metilisoxazol (27,8 g, 335 mmol) lentamente y en porciones (reacción exotérmica). Tras finalizar la adición se agita la mezcla de reacción durante 4 h a TA y a continuación se concentra. Se lava el residuo con poco dietil éter, se separa por filtración con succión y se seca a vacío con bomba de aceite. Se obtienen 32,0 g (91 % d. t.) del compuesto del título.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,18$ (s, 1H), 1,51 (s, 3H).

Ejemplo 12A

2-Metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo



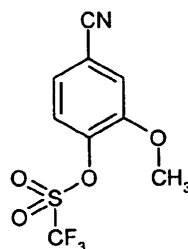
Se disuelven 300 mg (1,59 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído con 167,5 mg (1,59 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 175 mg (1,59 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., Tetrahedron 55, 11985-11996(1999)] y 137 μ l (2,39 mmol) de ácido acético en 12 ml de 2-propanol y se calientan bajo argón durante 12 h a reflujo. Tras enfriar se filtra la mezcla de reacción y el sólido que queda se lava con diel éter (20 ml). Se obtienen 454 mg (82 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

EM (ESI): $[M+H]^+ = 346,2$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,06$ (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,37(t, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 10,02 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

Ejemplo 13A

10 Trifluorometansulfonato de 4-ciano-2-metoxifenilo



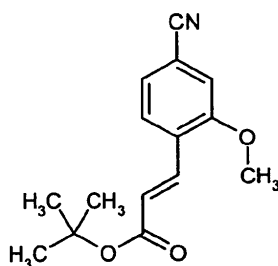
A una solución de 20 g (134 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzonitrilo en piridina (80 ml) se gotean lentamente 24 ml (141 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometansulfónico, manteniéndose la temperatura de reacción con ayuda de una bañ o de hielo por debajo de 25 °C. La suspensión se agita entonces durante 1 h a TA. Se añade agua helada (400 ml) y se agita posteriormente aún la suspensión hasta alcanzar la temperatura ambiente. Entonces se filtra, se disuelve el sólido en acetato de etilo y se lava esta solución con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 37,13 g (92 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,54$ min.; EM (Elpos): $m/z = 282$ $[M+H]^+$

20 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,97$ (s, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

Ejemplo 14A

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



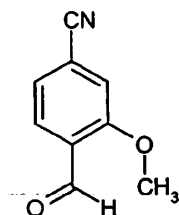
A una solución desgasificada de 37,13 g (132 mmol) de trifluorometansulfonato de 4-ciano-2-metoxifenilo, 35 ml (245 mmol) de acrilato de terc-butilo y 90 ml (645 mmol) de trietilamina en DMF (250 ml) se le añaden 4 g (5,7 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La solución se agita bajo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

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,59$ min.; EM (Elpos): $m/z = 260$ $[M+H]^+$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,48$ (s, 9H), 3,93 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Ejemplo 15A

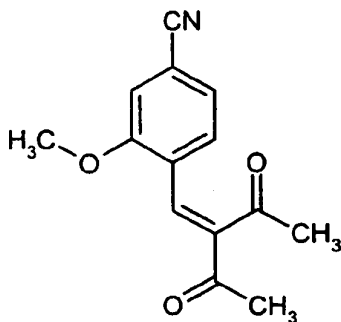
4-Formil-3-metoxibenzonitrilo



- 5 A una solución fuertemente agitada de 48 g (185 mmol) de (2E)-3-(4-ciano-2-metoxifenil)acrilato de terc-butilo, 207 mg (0,81 mmol) de tetróxido de osmio y 1,4 g (6,14 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio en 750 ml de agua/THF (2:1) se añaden en porciones 79 g (370 mmol) de metaperyodato de sodio, manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de 30 °C. La solución se agita posteriormente durante 1 h a TA. Se añade agua (2000 ml) y se filtra a continuación la mezcla. El sólido que queda se disuelve en acetato de etilo y se lava la solución con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se mezcla con éter de petróleo. Se obtienen 21,18 g (71 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.
- 10 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,87$ min.; EM (Elpos): $m/z = 162 [M+H]^+$
- RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,98$ (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 10,37 (s, 1H).

Ejemplo 16A

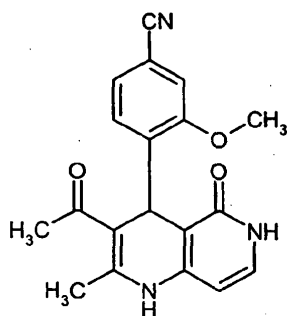
4-(2-Acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-3-metoxibenzonitrilo



- 15 Se agitan 21 g (130 mmol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo, 14,7 ml (143 mmol) de 2,4-pentanodiona, 11,2 ml (195 mmol) de ácido acético y 2,6 ml (26 mmol) de piperidina en 400 ml de diclorometano seco durante 24 h en el separador de agua a reflujo. Tras enfriar se lava la solución de reacción sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se recrystaliza en dietil éter. Se obtienen 23,2 g (92 % d. t.) del compuesto del título como sólido marrón claro.
- 20 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,05$ min.; $[M+H]^+ = 244$
- RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,20$ (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (s, 1H).

Ejemplo 17A

- 25 4-(3-Acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo



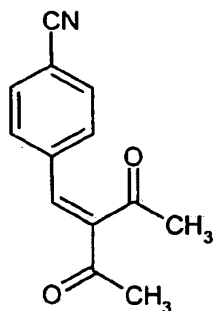
5 Se disuelven 18 g (74 mmol) de 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-3-metoxibenzonitrilo y 8,14 g (74 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., Tetrahedron 55, 11985-11996 (1999)] en 40 ml de isopropanol y se calientan bajo argón durante 4 días a reflujo. Entonces se concentra la mezcla y el residuo se recristaliza en metanol. Se obtienen 18,1 g (70 % d. t.) del compuesto del título como sólido amarillo claro.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,46$ min.; EM (Elpos): $m/z = 336$ [M+H]⁺

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,14$ (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,32 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,14(d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,90 (s a, 1H).

Ejemplo 18A

10 4-(2-Acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-benzonitrilo

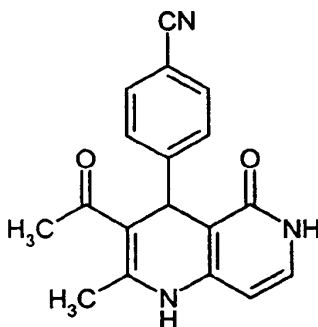


15 Se agitan 2,3 g (17,5 mmol) de 4-formilbenzonitrilo, 1,98 ml (19,29 mmol) de 2,4-pentanodiona, 1 ml (26 mmol) de ácido acético y 0,34 ml (3,5 mmol) de piperidina en 40 ml de diclorometano libre de agua durante 24 h en el separador de agua a reflujo. Tras enfriar se lava la solución de reacción sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se recristaliza en dietil éter. Se obtienen 3,18 g (85 % d. t.) del compuesto del título como sólido marrón claro.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,26$ (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,93 (d, 2H).

Ejemplo 19A

20 4-(3-Acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-benzonitrilo



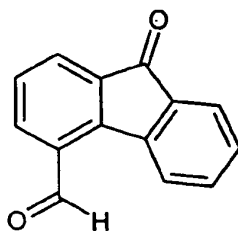
Se mezclan 1,5 g (7,04 mmol) de 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-benzonitrilo con 0,77 g (7,04 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., Tetrahedron 55, 11985-11996 (1999)], se disuelven en 40 ml de isopropanol y se calienta bajo argón durante 4 días a reflujo. Entonces se concentra la mezcla y el residuo se recristaliza en metanol. Se obtienen 0,67 g (31 % d. t.) del compuesto del título como sólido amarillo claro.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,22$ min.; EM (Elpos): $m/z = 306$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,10$ (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 9,32 (s, 1H), 11,05 (s a, 1H).

Ejemplo 20A

9-Oxo-9H-fluoren-4-carbaldehído



10

Bajo argón se dispone éster metílico del ácido 9-oxo-9H-fluoren-4-carboxílico (9,85 g, 41,3 mmol) en 180 ml de THF libre de agua. A TA se gotea en el plazo de 90 min. RED-AL® (38 ml, 136 mmol) [dihidruro de sodio-bis-(2-metoxietoxi)aluminio, solución al 70 % en tolueno] y se agita posteriormente la mezcla de reacción durante 1 h. La mezcla de reacción se hidroliza mediante adición cuidadosa, gota a gota de 15 ml de agua. A continuación se añaden 60 ml de ácido clorhídrico 6 N y se extrae con éster etílico del ácido acético (4 x cada 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio (2 x cada 100 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en el rotavapor. Se obtienen 12,1 g del alcohol correspondiente. De éste se disuelven 8,77 g (41,3 mmol) en 200 ml de dioxano y se mezclan con dióxido de manganeso activo (25,1 g, 289 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a TA y después durante 30 min. a 50 °C. Se separa por filtración con succión el agente de oxidación, se lava el residuo del filtro con dioxano (3 x cada 50 ml) y se concentra el filtrado en el rotavapor. El material bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: ciclohexano → ciclohexano/éster etílico del ácido acético 3:1). Se obtienen 6,50 g (76 % d. t.) del compuesto del título.

15

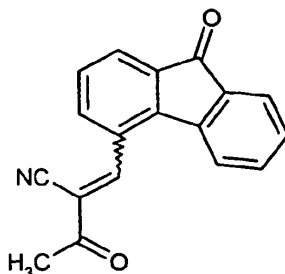
20

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,14$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 209$ $[M+H]^+$

25 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,50$ (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,5 (s, 1H).

Ejemplo 21A

3-Oxo-2-[(9-oxo-9H-fluoren-4-il)metilen]butanonitrilo



30 El compuesto del ejemplo 11A (5,21 g, 25,0 mmol) se dispone en 180 ml de diclorometano, y se añaden el compuesto del ejemplo 20A (2,89 g, 27,5 mmol), ácido acético (1,72 ml, 30,0 mmol) y piperidina (0,25 ml, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4 h en el separador de agua en el calor de ebullición. Tras enfriar hasta TA se diluye con 30 ml de diclorometano, se lava con agua (2 x 50 ml), la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina en el rotavapor. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía a través de gel de sílice-60 con diclorometano como eluyente. Se obtienen tras combinar las fracciones del producto y eliminar el disolvente 5,40 g (79 % d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros E/Z.

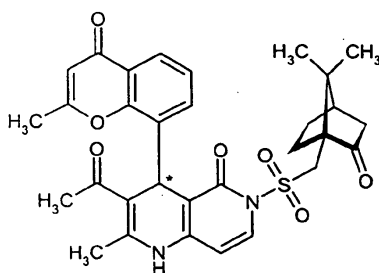
35

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,24$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 274$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,64$ (s, 3H), 7,49 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,81(d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 22A

- 5 3-Acetil-6-(((1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metil)sulfonil)-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona (diastereómero A y diastereómero B)



- 10 Se suspenden 700 mg (1,9 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona en DMF (4 ml) y se mezclan con 247 mg (3 mmol) de terc-butolato de litio. A la solución roja oscura se gotean entonces 824 mg (3,1 mmol) de cloruro de ácido (1S)-(+)-canfor-10-sulfónico en 2 ml de DMF. Se agita posteriormente la solución decolorada durante 10 min., entonces se solvolyza con metanol y se mezcla con 40 ml de ácido clorhídrico 0,1 M. Se filtra y el precipitado que queda se lava con agua. Se purifica el sólido posteriormente mediante HPLC preparativa y a este respecto se separa en los compuestos del título diastereoméricamente puros.

Diastereómero A:

- 15 Rendimiento: 254 mg (23 % d. t.)

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,01$ min.; $[M+H]^+ = 577$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,30$ (t, 3H), 0,87 (t, 3H), 1,24-1,45 (m, 2H), 1,50 (dd, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,73 (d, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,91 (sistema AB, 2H), 5,50 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 9,76 (s, 1H).

- 20 Diastereómero B:

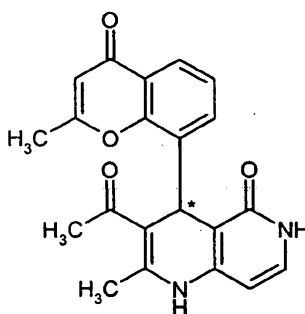
Rendimiento: 245 mg (22 % d. t.)

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,05$ min.; $[M+H]^+ = 577$

- 25 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,55$ (t, 3H), 0,87 (t, 3H), 1,24-1,45 (m, 2H), 1,73 (d, 1H), 1,94 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,65 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 5,48 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 9,74 (s, 1H).

Ejemplo 23A

ent-3-Acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona



- 30 Se disuelven 240 mg (0,41 mmol) del diastereómero B de 3-acetil-6-(((1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-il]metil)sulfonil)-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona del ejemplo 22A en

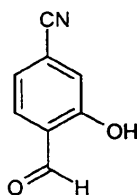
metanol (5 ml) y se mezclan con 4 ml de solución acuosa de carbonato de sodio (0,2 M, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 12 h a TA. Se ajusta entonces de manera neutra con ácido clorhídrico 1 N y se purifica la solución directamente por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 105 mg (70 % d. t.) del compuesto del título enantioméricamente puro como sólido blanco.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,07$ min.; $[M+H]^+ = 363$

RMN- 1 H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,13$ (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 24A

4-Formil-3-hidroxibenzonitrilo



10

A una solución de 8 g (49,64 mmol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo en 80 ml de diclorometano libre de agua se gotean bajo atmósfera de argón a -78 °C 100 ml de una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 100 mmol). Se agita la mezcla de reacción hasta la reacción completa del producto de partida a TA (aproximadamente 5 días). La solución de reacción se ajusta entonces de manera neutra a 0 °C con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1). Se obtienen 4,5 g (61 % d. t.) del compuesto del título como sólido amarillo.

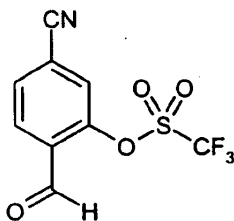
15

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,38$ min.; $[M-H]^- = 146$

20 RMN- 1 H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,38$ (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,38 (s, 1H).

Ejemplo 25A

Trifluorometansulfonato de 5-ciano-2-formilfenilo



25

A una solución de 2 g (13,59 mmol) de 4-formil-3-hidroxibenzonitrilo y 2,5 ml (14,27 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 37 ml de diclorometano libre de agua se gotean bajo atmósfera de argón a 0 °C 2,4 ml (14,27 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante 1 h a TA, entonces se diluye con 70 ml de diclorometano y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La solución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:1). Se obtienen 2,36 g (62 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

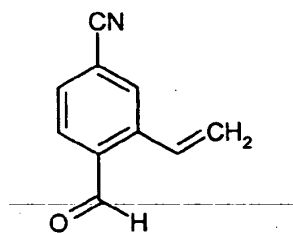
30

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,34$ min.; $[M+H]^+ = 280$

RMN- 1 H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8,27$ (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

Ejemplo 26A

35 4-Formil-3-vinilbenzonitrilo



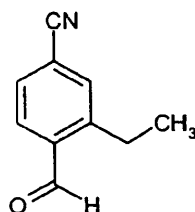
A una solución de 1 g (3,58 mmol) de trifluorometansulfonato de 5-ciano-2-formilfenilo y 1,15 ml (3,94 mmol) de tri-n-butylvinilestano en 6 ml de DMF libre de agua y desgasificada se le añaden bajo atmósfera de argón 125 mg (0,18 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La mezcla de reacción se agita a continuación durante 90 min. a 80 °C. Después se añaden 100 ml de solución de fluoruro de potasio al 10 % y se agita posteriormente la mezcla durante 1 h a TA. La suspensión se extrae tres veces con respectivamente 20 ml acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La solución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo (0,6 g) usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 CG-EM (procedimiento 7): $R_t = 5,02$ min.; $[M]^+ = 157$

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,62$ (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 27A

3-Etil-4-formilbenzonitrilo



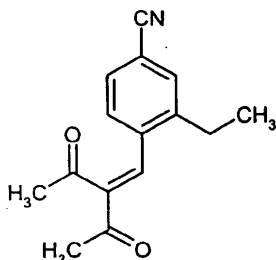
15

Una solución de 1,3 g (8,27 mmol) de 4-formil-3-vinilbenzonitrilo en 35 ml de etanol se mezcla con 880 mg de paladio al 10 % en carbono y se agita durante 2 h fuertemente bajo una atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas, se lava el residuo con etanol y el filtrado se concentra. El residuo (890 mg) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,2$ (t, 1H), 3,07 (q, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 28A

4-(2-Acetil-3-oxobut-1-en1-il)-3-etilbenzonitrilo

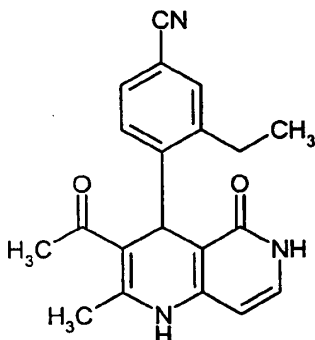


25 Se agitan 885 mg (5,55 mmol) de 3-etil-4-formilbenzonitrilo, 0,62 ml (6,11 mmol) de 2,4-pentanodiona, 0,47 ml (8,33 mmol) de ácido acético y 0,11 ml (1,11 mmol) de piperidina en 40 ml de diclorometano libre de agua durante 24 h en el separador de agua a reflujo. Tras enfriar se lava la solución de reacción sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo (1,07 g) se usa posteriormente sin purificación adicional.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (t, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,76 (q, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

Ejemplo 29A

4-(3-Acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-etilbenzonitrilo



5

Se disuelven 1 g (4,14 mmol) de 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-3-etilbenzonitrilo y 0,45 g (4,14 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., Tetrahedron 55, 11985-11996 (1999)] en 20 ml de isopropanol y se agitan durante 4 días bajo argón a temperatura de reflujo. Entonces se concentra la mezcla y se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10:1). Se obtienen 277 mg (20 % d. t.) del compuesto del título como sólido amarillo claro.

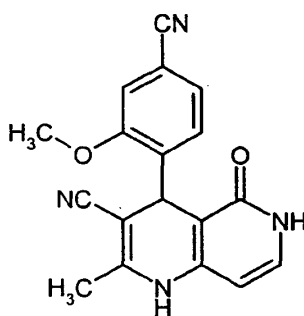
10

CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,44 min.; [M+H]⁺ = 334

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,26 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,92(d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 9,26 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 30A

15 4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo



Se disuelven 1,05 g (6,51 mmol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo con 684 mg (6,51 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 789 mg (7,16 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., Tetrahedron 55, 11985-11996(1999)] y 600 μl (9,77 mmol) de ácido acético en 30 ml de isopropanol y se calientan bajo argón durante 12 h a reflujo. Tras enfriar se filtra y el sólido que queda se lava con dietil éter (40 ml). Se obtienen 1,96 g (94 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

20

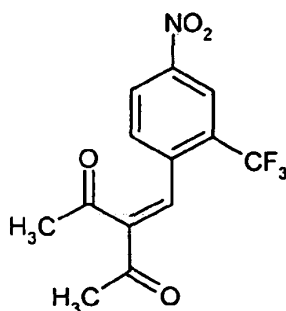
CL-EM (procedimiento 4): R_t = 1,17 min.; [M+H]⁺ = 319

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,01 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,02 (s, 1H), 5,94 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,32(d, 1H), 7,45 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ejemplo 31A

3-[4-Nitro-2-(trifluorometil)benciliden]pentano-2,4-diona

25

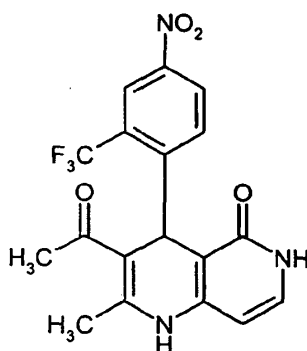


- 5 Se agitan 1 g (4,56 mmol) de 2-trifluorometil-4-nitrobenzaldehído, 0,51 ml (5,02 mmol) de 2,4-pentanodiona, 0,4 ml (6,85 mmol) de ácido acético y 90 μ l (0,91 mmol) de piperidina en 20 ml de diclorometano libre de agua durante 24 h en el separador de agua a reflujo. Tras enfriar se lava la solución de reacción sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo (1,28 g) se hace reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,34$ min.; $[M+H]^+ = 202$.

Ejemplo 32A

3-Acetil-2-metil-4-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona



10

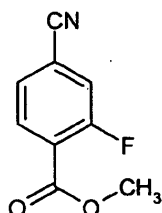
Se disuelven 1,28 g (4,24 mmol) de 3-[4-nitro-2-(trifluorometil)benciliden]pentano-2,4-diona y 484 mg (4,24 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., Tetrahedron 55, 11985-11996 (1999)] en 25 ml de isopropanol y se calienta bajo argón durante 12 h a reflujo. Tras enfriar se filtra y el sólido que queda se lava con dietil éter (40 ml). Se obtienen 990 mg (58 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

- 15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,51$ min.; $[M+H]^+ = 394$

RMN- 1 H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,15$ (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,84 (d, 1H).

Ejemplo 33A

4-Ciano-2-fluorobenzoato de metilo



20

Se disuelven 13,20 g (79,9 mmol) de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico en 300 ml de acetona. A continuación se añaden sucesivamente 22,10 g (159,9 mmol) de carbonato de potasio y 9,08 ml (95,9 mmol) de sulfato de dimetilo. Se agita durante 20 h a temperatura de reflujo. Entonces se mezcla la mezcla de reacción con 300 ml de agua y se

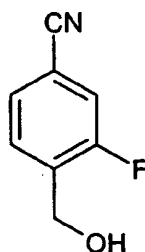
elimina la acetona en el rotavapor. Se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Entonces se elimina el disolvente a vacío. El sólido que queda se usa posteriormente sin purificación adicional. Se obtienen 16,1 g (84 % d. t.) del compuesto del título como sólido incoloro.

5 CG-EM (procedimiento 7): $R_t = 6,23$ min.; $[M]^+$ (Elpos): $m/z = 179$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,90$ (s, 3H), 7,83 (dd, 1H), 8,01-8,08 (m, 2H).

Ejemplo 34A

3-Fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo



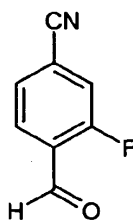
- 10 Se disuelven 16,10 g (89,9 mmol) de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo en 150 ml de metanol. A continuación se añaden en porciones 3,40 g (89,9 mmol) de borohidruro de sodio. Tras realizar la reacción (control por CCF) se ajusta con ácido clorhídrico diluido a pH 3 y se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan con sulfato de magnesio. Entonces se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 15:1 \rightarrow 3:7). Se obtienen 3,70 g (27,2 % d. t.) del compuesto del título.
- 15

CG-EM (procedimiento 7): $R_t = 6,51$ min.; $[M]^+$ (Elpos): $m/z = 151$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,61$ (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 7,61-7,74 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H).

Ejemplo 35A

3-Fluoro-4-formilbenzonitrilo



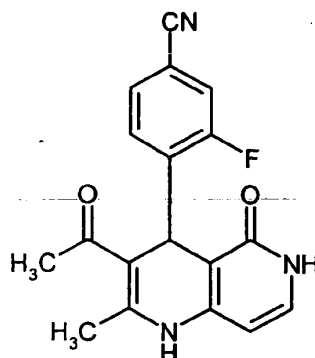
- 20 Se disuelven 1,00 g (6,62 mmol) de 3-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo en 50 ml de diclorometano y se mezclan con 9,20 g (105,9 mmol) de óxido de manganeso(IV). Se agita durante la noche a temperatura ambiente y entonces se filtra a través de una columna corta de tierra de diatomeas. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: diclorometano). Se obtienen 120 mg (12,1 % d. t.) del compuesto del título.
- 25

CG-EM (procedimiento 7): $R_t = 5,11$ min.; $[M]^+$ (Elpos): $m/z = 149$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,89$ (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 10,24 (d, 1H).

Ejemplo 36A

4-(3-Acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo



5 Se disuelven 120 mg (0,805 mmol) de 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo, 80,6 mg (0,805, mmol) de 2,4-pentanodiona, 72,5 mg (1,21 mmol) de ácido acético y 14 mg (0,16 mmol) de piperidina en 8 ml de diclorometano y se calienta durante la noche en un separador de agua inverso a reflujo. La mezcla de reacción muestra la reacción completa (control por CCF, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se diluye con diclorometano, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Se elimina el disolvente en el rotavapor. Se obtienen 155 mg (83,3 % d. t.) de 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-3-fluorobenzonitrilo, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

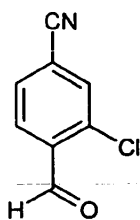
10 Se suspenden 155 mg (0,670 mmol) del compuesto de bencilideno así obtenido en 5 ml de isopropanol, se mezclan con 73,8 mg (0,67 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona y entonces se hacen reaccionar durante 24 h en un recipiente cerrado a temperatura de baño de 100 °C. Después se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 18 mg (8,3 % d. t., con respecto al producto intermedio 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-3-fluorobenzonitrilo) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,49$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 324$

15 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,13$ (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 5,25 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,54(d, 1H), 7,65 (d, 1H), 9,34 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ejemplo 37A

3-Cloro-4-formilbenzonitrilo



20 Se disuelven 25,0 g (164,91 mmol) de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo en 150 ml de DMF y se mezclan con 25,55 g (214,39 mmol) de dimetilacetil de N,N-dimetilformamida. Se agita durante 20 h a 140 °C y entonces durante 4 h a temperatura de baño de aceite de 180 °C. Se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se hace reaccionar posteriormente el residuo que queda directamente.

25 El 3-cloro-4-[2-(dimetilamino)vinil]benzonitrilo bruto, así obtenido se suspende en 500 ml de THF/agua (1:1) y se mezcla con 77,6 g (362,9 mmol) de peryodato de sodio. Se agita durante 18 h a temperatura ambiente y a continuación el precipitado que precipita se separa por filtración. El filtrado se mezcla con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se elimina el disolvente en el rotavapor. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se obtienen 3,0 g (15 % d. t.) del compuesto del título.

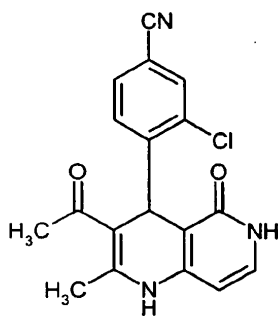
30

CG-EM (procedimiento 7): $R_t = 6,64$ min.; $[M]^+$ (Elpos): $m/z = 165$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,97$ -8,03 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 10,34 (d, 1H).

Ejemplo 38A

4-(3-Acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-clorobenzonitrilo



5 Se disuelven 300 mg (1,812 mmol) de 3-cloro-4-formilbenzonitrilo, 181,4 mg (1,812 mmol) de 2,4-pentanodiona, 163,2 mg (2,72 mmol) de ácido acético y 30,9 mg (0,36 mmol) de piperidina en 15 ml de diclorometano y se calientan durante la noche en un separador de agua inverso a reflujo. La mezcla de reacción muestra la reacción completa (control por CCF, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se diluye con diclorometano, se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca con sulfato de sodio. Se elimina el disolvente en el rotavapor. Se obtienen 403 mg (89,8 % d. t.) de 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-3-clorobenzonitrilo, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

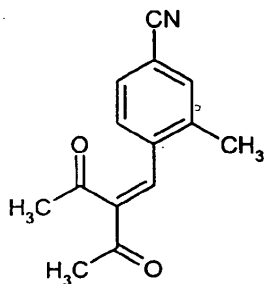
10 Se suspenden 403 mg (1,63 mmol) del compuesto de bencilideno así obtenido en 8 ml de isopropanol, se mezclan con 179,2 mg (1,63 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona y se calienta durante 24 h hasta temperatura de reflujo. Entonces se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 251 mg (45,3 % d. t., con respecto al producto intermedio 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-3-clorobenzonitrilo) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,57$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 340$

15 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,13$ (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 5,38 (s, 1H), 5,89 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 9,31 (s, 1H), 10,89 (d, 1H).

Ejemplo 39A

4-(2-Acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-3-metilbenzonitrilo



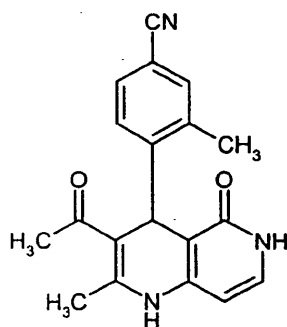
20 Se disuelven 950 mg (6,54 mmol) de 3-metil-4-formilbenzonitrilo [S. Levesque *et al.*, Bioorg. Med Chem. Lett. 11, 3161-3164(2001)], 655,2 mg (6,544 mmol) de 2,4-pentanodiona, 589,5 mg (9,82 mmol) de ácido acético y 111,5 mg (1,31 mmol) de piperidina en 35 ml de diclorometano y se calientan durante la noche en un separador de agua inverso a reflujo. Tras enfriar se lava dos veces con agua y se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio. Se elimina el disolvente en el rotavapor y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: en primer lugar diclorometano, entonces isohexano/acetato de etilo 3:1). Tras concentrar las fracciones del producto se cristaliza el residuo en dietil éter y se seca a alto vacío. Se obtienen 1,12 g (75,3 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,98$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 228$

30 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,11$ (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Ejemplo 40A

4-(3-Acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metilbenzonitrilo



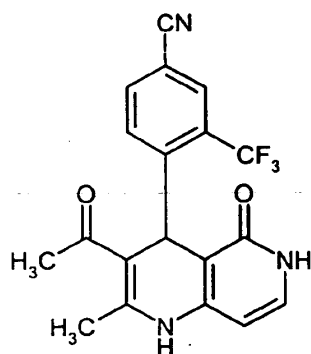
Se suspenden 1,10 g (4,84 mmol) de 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-3-metilbenzonitrilo en 30 ml de isopropanol, se mezclan con 592 mg (4,84 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona y entonces se calienta durante 72 h hasta temperatura de reflujo. Entonces se concentra la mezcla de reacción, se suspende de nuevo el residuo en isopropanol y se filtra a través de gel de sílice con isopropanol como eluyente. Tras concentrar el filtrado se mezcla el residuo con poco metanol y se cristaliza. Se separa el producto precipitado por filtración, se lava con dietil éter y se seca a alto vacío. Se obtienen 348 mg (22,5 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1.32$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 320$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,16$ (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 5,11 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,26(d, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 9,25 (s, 1H), 10,89 (d, 1H).

Ejemplo 41

4-(3-Acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



Se disuelven 3,00 g (16,20 mmol) de 3-trifluorometil-4-metilbenzonitrilo en 20 ml de DMF y se mezclan con 2,67 g (21,06 mmol) de dimetilacetil de N,N-dimetilformamida. Se agita durante 20 h a 140 °C. Se separan los componentes volátiles en el rotavapor y se hace reaccionar posteriormente el residuo que queda directamente.

El producto bruto obtenido, que está compuesto por hasta aproximadamente el 50 % de 3-trifluorometil-4-[2-(dimetilamino)vinil]-benzonitrilo, se suspende en 500 ml de THF/agua (1:1) y mezcla con 8,20 g (38,3 mmol) de peryodato de sodio. Se agita durante 18 h a temperatura ambiente y a continuación se separa el precipitado que precipita por filtración. Se mezcla el filtrado con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se elimina el disolvente en el rotavapor. La mezcla de producto así obtenida (3,07 g) compuesto, según CG-EM, por aproximadamente el 40 % de 3-trifluorometil-4-formilbenzonitrilo [CG-EM (procedimiento 11): $R_t = 3,29$ min.; $[M]^+$ (Elpos): $m/z = 199$] y aproximadamente el 60 % de 3-trifluorometil-4-metilbenzonitrilo que no ha reaccionado [CG-EM (procedimiento 11): $R_t = 2,88$ min.; $[M]^+$ (Elpos): $m/z = 185$].

Se disuelven 500 mg de la mezcla bruta así obtenida (contenido en 3-trifluorometil-4-formilbenzonitrilo de aproximadamente 1 mmol), 251,4 mg (2,511 mmol) de 2,4-pentanodiona, 226,2 mg (3,77 mmol) de ácido acético y 42,8 mg (0,50 mmol) de piperidina en 20 ml de diclorometano y se calientan durante la noche en un separador de agua inverso a reflujo. Tras enfriar se lava dos veces con agua y se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio. Se elimina el disolvente en el rotavapor. El material bruto obtenido (288 mg) se mezcla con 592 mg (4,84 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona, se disuelve en 15 ml de isopropanol y entonces se calienta durante 24 h hasta temperatura de reflujo. Entonces se concentra la mezcla de reacción, se suspende de nuevo el residuo en isopropanol y se filtra a través de gel de sílice con isopropanol como eluyente. Tras concentrar el filtrado se mezcla el residuo con poco metanol, produciéndose la cristalización. Se separa el producto precipitado por filtración, se lava

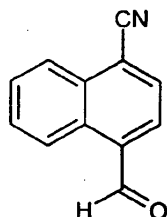
con dietil éter y se seca a alto vacío. Se obtienen 50 mg (13,3 % d. t., con respecto a la cantidad usada de 3-trifluorometil-4-formilbenzonitrilo) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,39$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 374$

5 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,14$ (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 5,54 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,83 (d, 1H).

Ejemplo 42A

4-Formil-1-naftonitrilo



10 Se disuelven 2,50 g (14,95 mmol) de 4-metil-1-naftonitrilo en 40 ml de tetraclorometano y se mezclan con 3,19 g (17,94 mmol) de N-bromosuccinimida así como 245 mg (1,50 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo. Se agita durante la noche a temperatura de reflujo. Tras enfriar se separa el producto por filtración. Se obtienen 2,75 g (74,7 % d. t.) de 4-(bromometil)-1-naftonitrilo en una pureza del 90 %, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

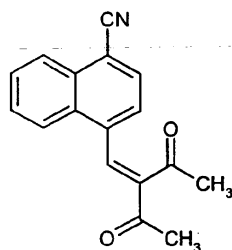
15 Se disuelven 2,75 g (11,17 mmol) del bromuro así obtenido en 60 ml de acetonitrilo y se mezclan con 2 g de tamiz molecular (3Å). A continuación se añaden 1,44 g (12,29 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina y se agita la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra después a través de gel de sílice y se concentra el filtrado. El residuo se purifica a través de un cartucho Biotage (40 M) (eluyente: isohexano/acetato de etilo 3:1). Se combinan las fracciones del producto, se elimina el disolvente en el rotavapor y se mezcla el residuo a continuación con dietil éter, produciéndose la cristalización. Se lava con poco dietil éter y se seca a alto vacío. Se obtienen 254 mg (12,6 % d. t.) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,27$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 182$

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,79$ -7,87 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 9,27 (m, 1H), 10,51 (s, 1H).

Ejemplo 43A

4-(2-Acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-1-naftonitrilo



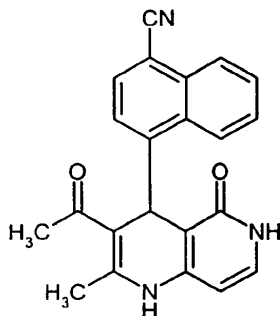
25 Se disuelven 240 mg (1,33 mmol) de 4-formil-1-naftonitrilo, 132,6 mg (1,33 mmol) de 2,4-pentanodiona, 119,3 mg (1,99 mmol) de ácido acético y 22,6 mg (0,27 mmol) de piperidina en 20 ml de diclorometano y se calienta durante la noche en un separador de agua inverso a reflujo. Tras enfriar se lava dos veces con agua y se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio. Se elimina el disolvente en el rotavapor y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: primero diclorometano, entonces isohexano/acetato de etilo 3:1). Tras concentrar las fracciones del producto se cristaliza el residuo en dietil éter y se seca a alto vacío. Se obtienen 340 mg (97,5 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,03$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 264$

35 RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,09$ (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,19 (t, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 44A

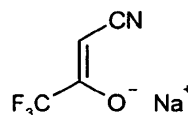
4-(3-Acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridirin-4-il)-1-naftonitrilo



- 5 Se suspenden 325 mg (1,23 mmol) de 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)-1-naftonitrilo en 20 ml de isopropanol, se mezclan con 151 mg (1,23 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona y entonces se calientan durante 72 h hasta temperatura de reflujo. Después se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Las fracciones del producto se combinan, se elimina el disolvente y se mezcla el residuo con dietil éter. Se separa el producto precipitado por filtración y se seca a alto vacío. Se obtienen 91 mg (21,2 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,51$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 356$
- RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,03$ (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,90 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,03 (d, 2H), 9,10 (d, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 45A

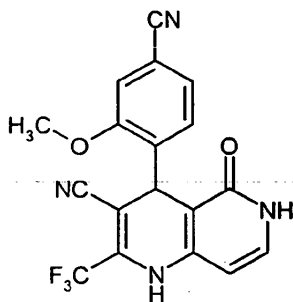
1-Ciano-3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-olato de sodio



- 15 Se incorporan 350 mg (14,6 mmol) de sodio bajo argón lentamente en 20 ml de metanol absoluto. Después de que se haya disuelto completamente el sodio, se gotean en el plazo de 5 min. 2 g (14,6 mmol) de 5-trifluorometilisoxazol [I. I. Gerus *et al.*, J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.) 26, 1623-1628 (1990); Zh. Org. Khim. 26, 1877-1883 (1990)]. Se agita durante la noche a temperatura ambiente. Tras eliminar el disolvente a vacío, el producto permanece como sólido incoloro. Se obtienen 2,31 g (90 % d. t.), que se usan sin purificación adicional.
- 20 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,68$ (s, 1H).

Ejemplo 46A

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-oxo-2-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo



- 25 Se disuelven 500 mg (3,1 mmol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo con 493 mg (3,1 mmol) de 1-ciano-3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-olato de sodio, 341 mg (3,1 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W.,

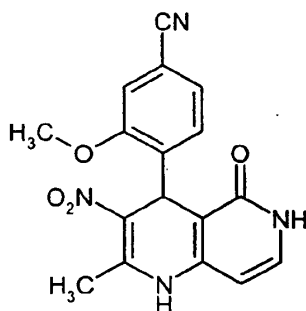
Tetrahedron 55,11985-11996 (1999)] y 266 μl (4,65 mmol) de ácido acético en 40 ml de isopropanol y se calienta bajo argón durante 12 h a reflujo. Tras enfriar se concentra la solución y se agita el residuo en 45 ml de ácido acético de nuevo durante la noche a reflujo. Se concentra la solución tras enfriar y se purifica el residuo a través de HPLC preparativa. Se obtienen 392 mg (34 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,63 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373$

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,83 \text{ (s, 3H)}$, $5,12 \text{ (s, 1H)}$, $6,12 \text{ (d, 1H)}$, $7,21 \text{ (d, 1H)}$, $7,25 \text{ (d, 1H)}$, $7,38 \text{ (dd, 1H)}$, $7,51 \text{ (d, 1H)}$, $10,29 \text{ (s, 1H)}$, $11,22 \text{ (s, 1H)}$.

Ejemplo 47A

3-Metoxi-4-(2-metil-3-nitro-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-benzonitrilo



10

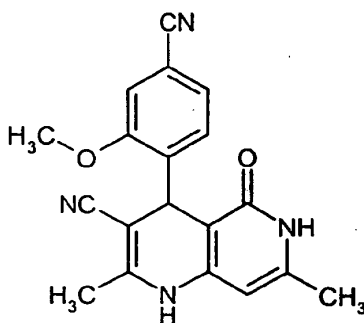
Se disuelven 688 mg (4,26 mmol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo con 440 mg (4,26 mmol) de 1-nitroacetona, 470 mg (4,26 mmol) de 4-aminopiridin-2(1H)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., Tetrahedron 55, 11985-11996 (1999)] y 367 μl (6,40 mmol) de ácido acético en 10 ml de isopropanol y se calienta bajo argón durante 12 h a reflujo. Tras enfriar se añade DMSO (5 ml) y se purifica la solución de reacción directamente por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 41 mg (2 % d. t.) del compuesto del título como sólido marrón.

15

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,30 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339$.

Ejemplo 48A

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-2,7-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo



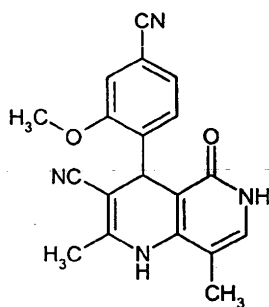
20 Se disuelven 908 mg (5,64 mmol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo con 592 mg (5,64 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 700 mg (5,64 mmol) de 4-amino-6-metilpiridin-2(1H)-ona [Bisagni, E., Hung, N.C., Synthesis, 765-766 (1984)] y 484 μl (8,46 mmol) de ácido acético en 30 ml de 2-propanol y se calienta bajo argón durante 12 h hasta temperatura de reflujo. Tras enfriar se filtra la mezcla de reacción y se lava el sólido que queda con dietil éter (20 ml). Se obtienen 1798 mg (96 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

25 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,70 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Elpos): $m/z = 333$

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00 \text{ (s, 3H)}$, $2,09 \text{ (s, 3H)}$, $3,84 \text{ (s, 3H)}$, $4,99 \text{ (s, 1H)}$, $5,71 \text{ (s, 1H)}$, $7,02 \text{ (d, 1H)}$, $7,32 \text{ (dd, 1H)}$, $7,45 \text{ (d, 1H)}$, $9,79 \text{ (s, 1H)}$, $11,04 \text{ (s, 1H)}$.

Ejemplo 49A

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-2,8-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo

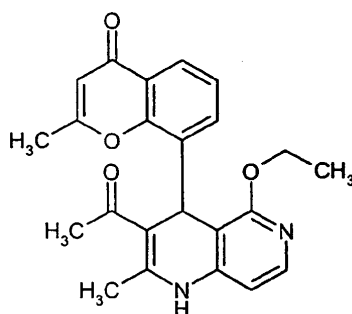


- Se disuelven 1773 mg (11,0 mmol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo con 1156 mg (11,0 mmol) de 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio, 1366 mg (11,0 mmol) de 4-amino-5-metilpiridin-2(1H)-ona [Bisagni, E., Hung, N.C., Synthesis, 765-766(1984)] y 945 μ l (16,5 mmol) de ácido acético en 50 ml de 2-propanol y se calienta bajo argón durante 20 h hasta temperatura de reflujo. Tras enfriar se filtra la mezcla de reacción y se lava el precipitado posteriormente con 2-propanol y dietil éter. Se disuelve el producto bruto en 800 ml de diclorometano/metanol en el calor, se mezcla con 500 ml de éster etílico del ácido acético y a continuación se concentra de nuevo hasta un volumen de 50 ml. Se separa el producto precipitado por filtración y se lava con éster etílico del ácido acético y dietil éter. Tras secar a alto vacío se obtienen 3,63 g (99 % d. t.) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.
- 10 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,71$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 333$.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

8-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-2-metil-4H-cromen-4-ona



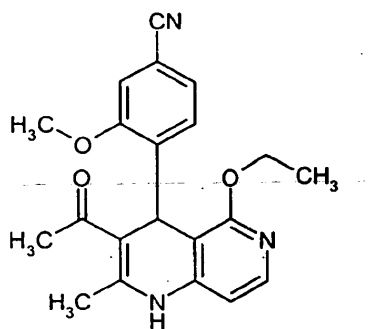
- 15 Se suspenden 60 mg (0,16 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona en THF (4 ml) y se mezclan con 0,18 ml (0,18 mmol) de N''' -(terc-butil)- N,N',N'' -tris[tris(dimetilamino)fosforaniliden]fosforimid-triamida (base de fosfaceno P4-t-Bu; 1 M en hexano). A la solución roja oscura se le añaden 25 μ l (0,199 mmol) de trifluorometansulfonato de etilo. La solución decolorada se agita posteriormente durante 10 min., entonces se mezcla con metanol y se concentra. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa y se obtienen 35 mg (54 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,59$ min.; $[M+H]^+ = 391$

RMN- 1 H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,03$ (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 9,55 (s, 1H).

Ejemplo 2

- 25 4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo



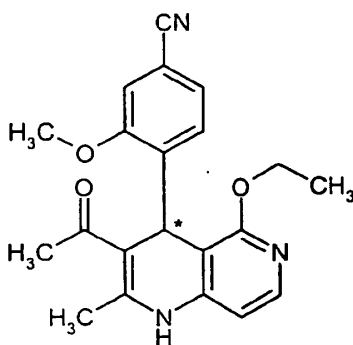
El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 1 a partir de 2,13 g (6,37 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo. Se obtienen 970 mg (42 % d. t.) del producto como sólido blanco.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,84$ min.; $[M+H]^+ = 364$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,14$ (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,11 (q, 2H), 5,48 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

Ejemplo 3

ent-4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo (enantiómero A y enantiómero B)



10

Se separan 390 mg del racemato del ejemplo 2 por medio de HPLC en fase quiral en los enantiómeros (columna: 670 mm x 40 mm; fase de gel de sílice a base del selector quiral poli(N-metacrilóil-D-leucin-terc-butilamida; eluyente: isohexano/éster etílico del ácido acético 1:1; temperatura: 24 °C; flujo: 80 ml/min.; detección UV: 270 nm).

Enantiómero A:

15 rendimiento: 192 mg

HPLC (procedimiento 9): $R_t = 2,35$ min.

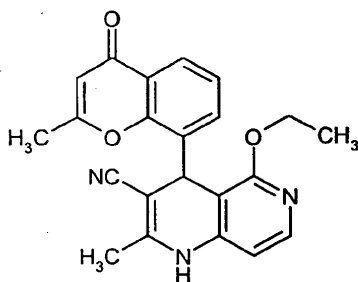
Enantiómero B:

rendimiento: 183 mg

HPLC (procedimiento 9): $R_t = 2,71$ min.

20 **Ejemplo 4**

5-Etoxi-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo



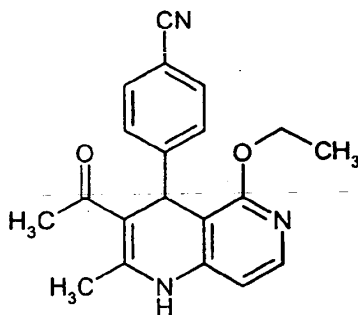
El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 1 a partir de 71 mg (0,20 mmol) de 2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo. Se obtienen 14 mg (18 % d. t.) del producto como sólido blanco.

- 5 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,96$ min.; $[M+H]^+ = 374$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,89$ (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,50(d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 9,87 (s, 1H).

Ejemplo 5

4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-benzonitrilo



10

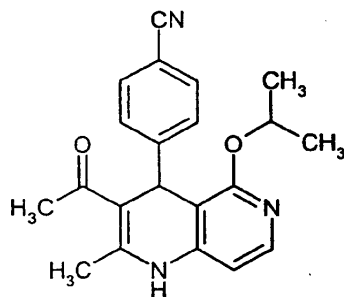
El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 1 a partir de 103 mg (0,33 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-benzonitrilo. Se obtienen 27 mg (24 % d. t.) del producto como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,27$ min.; $[M+H]^+ = 334$

- 15 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,11$ (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,96(d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 9,34 (s, 1H).

Ejemplo 6

4-(3-Acetil-5-isopropoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-benzonitrilo



- 20 Se suspenden 100 mg (0,32 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-benzonitrilo en DMF (4 ml) y se mezclan con 14 mg (0,36 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral). A la solución roja oscura se le añaden entonces 34 μ l (0,34 mmol) de 2-yodopropano. La solución se agita durante 24 h a TA,

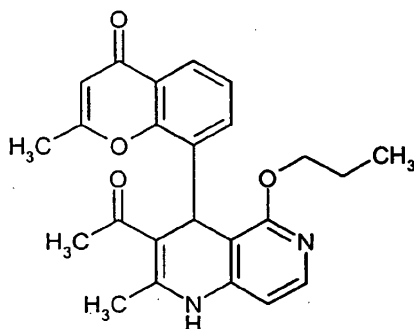
entonces se mezcla con metanol y se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 18 mg (16 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,24$ min.; $[M+H]^+ = 348$

5 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,09$ (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 2,15(s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,14 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 9,51 (s, 1H).

Ejemplo 7

8-(3-Acetil-5-propoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-2-metil-4H-cromen-4-ona



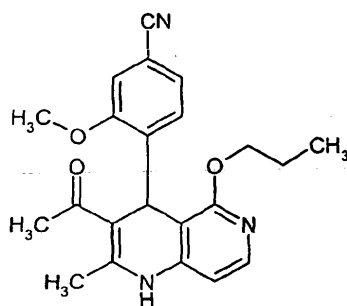
10 Se suspenden 130 mg (0,35 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona en THF (8 ml) y se mezclan con 0,39 ml (0,39 mmol) de N''' (terc-butil)- N,N',N'' -tris[tris(dimetilamino)fosforaniliden]fosforimid-triamida (base de fosfaceno P4-t-Bu; 1 M en hexano). A la solución roja oscura se le añaden entonces 68 μ l (0,41 mmol) de sulfato de di-n-propilo. La solución decolorada se agita posteriormente durante 10 min., entonces se mezcla con metanol y se concentra. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa y se obtienen 63 mg (43 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,63$ min.; $[M+H]^+ = 405$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,80$ (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 5,62(s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 9,54 (s, 1H).

Ejemplo 8

4-(3-Acetil-5-propoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo



20

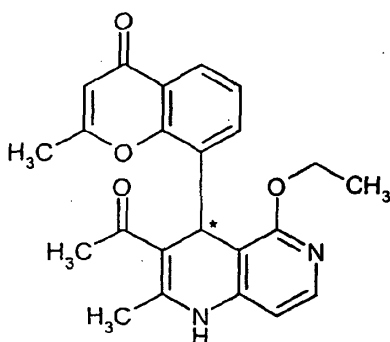
El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 7 a partir de 428 mg (1,27 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo. Se obtienen 142 mg (29 % d. t.) del producto como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,27$ min.; $[M+H]^+ = 378$

25 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,81$ (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 5,49(s, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 9,42 (s, 1H).

Ejemplo 9

ent-8-[3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il]-2-metil-4H-cromen-4-ona



5 Se suspenden 940 mg (2,59 mmol) de ent-3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona (ejemplo 23A) bajo atmósfera de argón en diclorometano (30 ml), se mezclan con 985 mg (5,18 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio y se agita durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla entonces con metanol y se concentra. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa y se obtienen 300 mg (30 % d. t.) del compuesto del título enantioméricamente puro como sólido blanco.

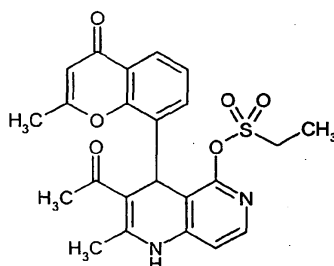
HPLC (procedimiento 10): $R_t = 3,20$ min

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,59$ min.; $[M+H]^+ = 391$

10 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,03$ (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,21(s, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 9,55 (s, 1H).

Ejemplo 10

Etansulfonato de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



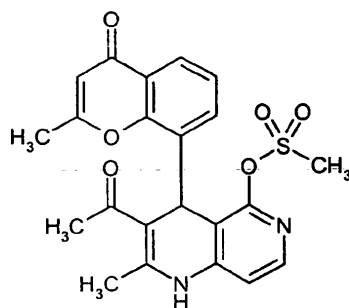
15 Se suspenden 133 mg (0,367 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona en piridina (5 ml) y se mezclan con 70 μ l (0,73 mmol) de cloruro de etansulfonilo. La suspensión se agita durante 3 h a TA (disolviéndose el producto de partida), entonces se mezcla con metanol y se concentra. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa y se obtienen 63 mg (43 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,88$ min.; $[M+H]^+ = 455$

20 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,18$ (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,95 (m, 1H), 9,94 (s, 1H).

Ejemplo 11

Metansulfonato de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



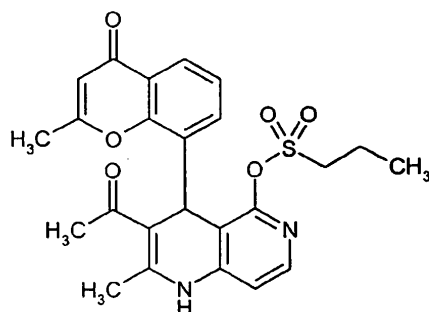
El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 10 a partir de 50 mg (0,13 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona y 12 μ l (0,15 mmol) de cloruro del ácido metansulfónico. Se obtienen 10,4 mg (15 % d. t.) del producto como sólido amarillo claro.

- 5 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,84$ min.; $[M+H]^+ = 425$

RMN- 1 H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,18$ (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 5,74 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 9,96 (s, 1H).

Ejemplo 12

Propansulfonato de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



10

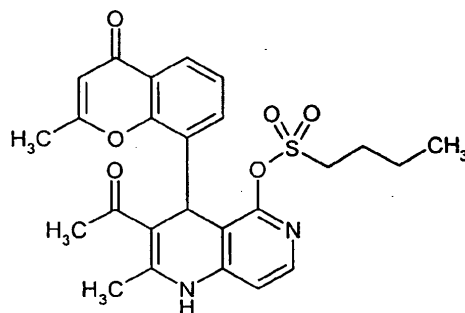
El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 10 a partir de 50 mg (0,13 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona y 17 μ l (0,15 mmol) de cloruro de ácido propansulfónico. Se obtienen 46 mg (71 % d. t.) del producto como sólido amarillo claro.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,95$ min.; $[M+H]^+ = 469$

- 15 RMN- 1 H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,89$ (t, 3H), 1,64 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 9,93 (s, 1H).

Ejemplo 13

Butansulfonato de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



- 20 El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 10 a partir de 50 mg (0,13 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona y 24 mg (0,15 mmol) de cloruro de ácido

butansulfónico. Se obtienen 48 mg (72 % d. t.) del producto como sólido amarillo claro.

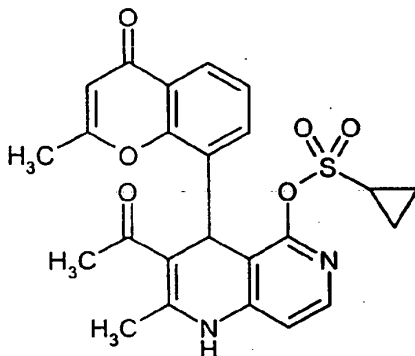
CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,09$ min.; $[M+H]^+ = 483$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,76$ (t, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 9,94 (s, 1H).

5

Ejemplo 14

Ciclopropansulfonato de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



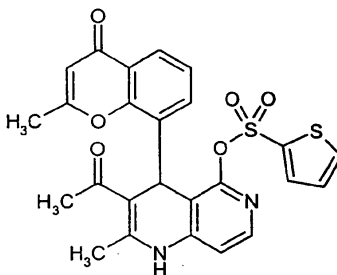
El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 10 a partir de 50 mg (0,13 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona y 22 mg (0,15 mmol) de cloruro de ácido ciclopropansulfónico. Se obtienen 54 mg (84 % d. t.) del producto como sólido amarillo claro.

10

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,65$ min.; $[M+H]^+ = 467$.

Ejemplo 15

Tiofen-2-sulfonato de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



15

El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 10 a partir de 50 mg (0,13 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona y 28 mg (0,15 mmol) de cloruro de ácido tiofen-2-sulfónico. Se obtienen 57 mg (81 % d. t.) del producto como sólido amarillo claro.

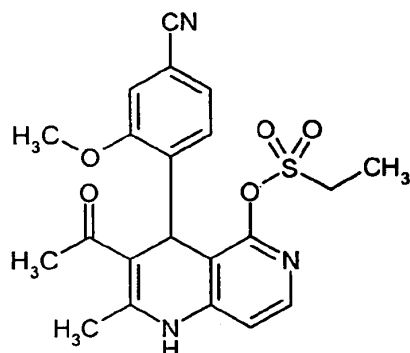
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,78$ min.; $[M+H]^+ = 509$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,17$ (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,72 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 9,92 (s, 1H).

20

Ejemplo 16

Etansulfonato de 3-acetil-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



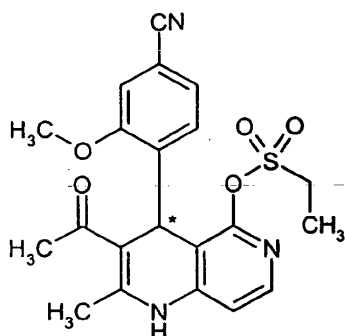
El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 10 partiendo de 5,05 g (15,05 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo. Se obtienen 4,97 g (77 % d. t.) del producto como sólido amarillo claro.

5 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,03 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 428$

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,28 \text{ (t, 3H)}$, $2,15 \text{ (s, 3H)}$, $2,28 \text{ (s, 3H)}$, $3,70 \text{ (m, 2H)}$, $3,79 \text{ (s, 3H)}$, $5,60 \text{ (s, 1H)}$, $6,87 \text{ (d, 1H)}$, $7,20 \text{ (d, 1H)}$, $7,29 \text{ (dd, 1H)}$, $7,40 \text{ (d, 1H)}$, $7,94 \text{ (d, 1H)}$, $9,80 \text{ (s, 1H)}$.

Ejemplo 17

10 Etansulfonato de ent-3-acetil-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo (enantiómero A y enantiómero B)



Se separan 1,8 g del racemato del ejemplo 16 mediante HPLC en fase quiral en los enantiómeros (columna: 670 mm x 40 mm; fase de gel de sílice a base del selector quiral poli(N-metacrilóil-D-leucin-terc-butilamida; eluyente: isohexano/éster etílico del ácido acético 1:1; temperatura: 24 °C; flujo: 80 ml/min.; detección UV: 270 nm).

15 Enantiómero A:

rendimiento: 870 mg

HPLC (procedimiento 9): $R_t = 3,12 \text{ min.}$

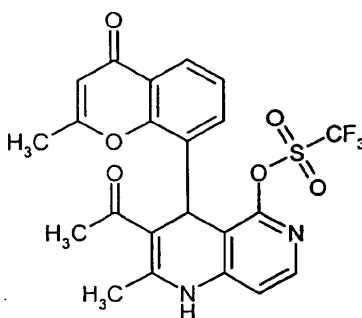
Enantiómero B:

rendimiento: 857 mg

20 HPLC (procedimiento 9): $R_t = 4,88 \text{ min.}$

Ejemplo 18

Trifluorometansulfonato de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



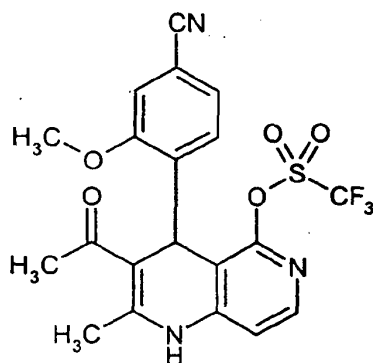
- 5 Se disponen 134 mg (0,37 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona en 5 ml de piridina, se mezclan con 80 μ l (0,75 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometansulfónico y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 129 mg (70 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,40$ min.; EM (Elpos): $m/z = 495$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,22$ (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,75 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 10,13 (s, 1H).

10 **Ejemplo 19**

Trifluorometansulfonato de 3-acetil-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



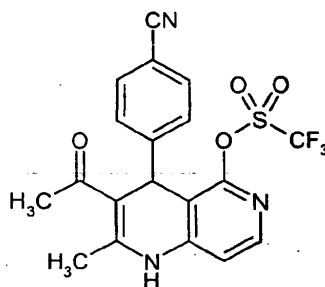
- 15 El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 18 a partir de 75 mg (0,224 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo. Se obtienen 61 mg (58 % d. t.) del producto como sólido amarillo claro.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,47$ min.; $[M+H]^+ = 468$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,17$ (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 10,02 (s, 1H).

Ejemplo 20

- 20 Trifluorometansulfonato de 3-acetil-4-(4-cianofenil)-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



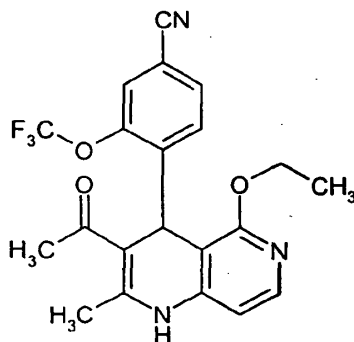
El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 18 a partir de 107 mg (0,35 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-benzonitrilo. Se obtienen 120 mg (58 % d. t.) del producto como sólido blanco.

5 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,42$ min.; $[M+H]^+ = 438$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,25$ (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 10,14 (s, 1H).

Ejemplo 21

4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-(trifluorometoxi)-benzonitrilo



10

Se suspenden 2,40 g (6,16 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-(trifluorometoxi)-benzonitrilo (ejemplo 10A) en 5 ml de THF absoluto, se mezclan con 6,78 ml (6,78 mmol) de N''' -(terc-butil)- N,N',N'' -tris[tris(dimetilamino)fosforaniliden]fosforimid-triamida (base de fosfaceno P4-t-Bu; 1 M en hexano) y a continuación se agita durante 5 min. Entonces se añaden 1,32 g (7,40 mmol) de trifluorometansulfonato de etilo. Tras agitar durante 5 min. adicionales se hidroliza con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y a continuación se concentran en el rotavapor. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 3:7). La recristalización en acetonitrilo proporciona finalmente 745 mg (29 % d. t.) del compuesto del título.

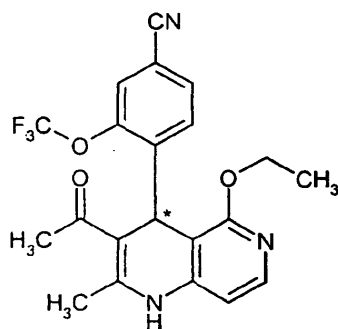
15

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,18$ min.; EM (Elpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,13$ (t, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,65-7,71 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 9,58 (s, 1H).

Ejemplo 22

25 ent-4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-(trifluorometoxi)-benzonitrilo (enantiómero A y enantiómero B)



Se separan 700 mg del racemato del ejemplo 21 por medio de HPLC en fase quiral en los enantiómeros (columna: 670 mm x 40 mm; fase de gel de sílice a base del selector quiral poli(N-metacrilóil-D-leucin-terc-butilamida; eluyente: isohexano/éster etílico del ácido acético 1:1; temperatura. 24 °C; flujo: 80 ml/min.; detección UV: 270 nm).

5 Enantiómero A:

rendimiento: 276 mg

HPLC (procedimiento 9): $R_t = 2,18$ min.

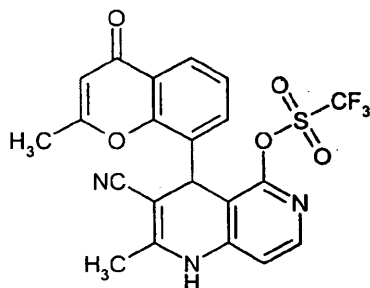
Enantiómero B:

rendimiento: 283 mg.

10 HPLC (procedimiento 9): $R_t = 3,41$ min.

Ejemplo 23

Trifluorometansulfonato de 3-ciano-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilo



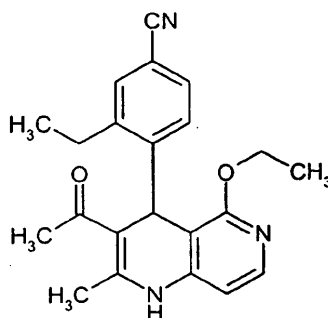
15 Se disponen 100 mg (0,290 mmol) de 2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo en 5 ml de piridina, se mezclan con 163 mg (0,579 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometansulfónico y se agitan durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 80 mg (58 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,42$ min.; EM (Elpos): $m/z = 478$ $[M+H]^+$

20 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,14$ (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 10,44 (s, 1H).

Ejemplo 24

4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-etilbenzonitrilo



Se suspenden 275 mg (0,82 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-etilbenzonitrilo bajo atmósfera de argón en diclorometano (10 ml), se mezclan con 313 mg (1,65 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio y se agitan durante 12 h a TA. Entonces, la mezcla de reacción se mezcla con metanol y se concentra.

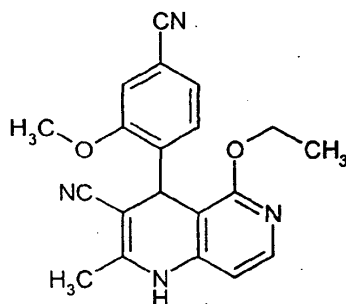
- 5 Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa y se obtienen de ese modo 152 mg (50 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,33$ min.; $[M+H]^+ = 362$

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,15$ (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

10 **Ejemplo 25**

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo



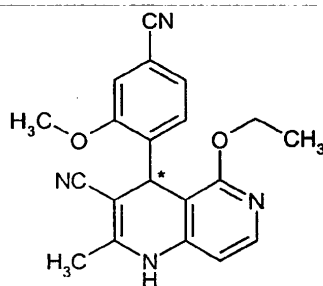
Se suspenden 505 mg (1,58 mmol) de 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo en THF (20 ml) y se mezclan con 1,9 ml (1,9 mmol) de N''' -(terc-butil)- N,N',N'' -tris[tris(dimetilamino)fosforaniliden]fosforimid-triamida (base de fosfaceno P4-t-Bu; 1 M en hexano). A la solución roja oscura se le añaden a continuación 240 μ l (1,9 mmol) de trifluorometansulfonato de etilo. La solución decolorada se agita posteriormente durante 10 min., entonces se mezcla con metanol y se concentra. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa y se obtienen 124 mg (21 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,98$ min.; $[M+H]^+ = 347$

- 20 RMN- 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 0,96$ (t, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 9,72 (s, 1H).

Ejemplo 26

ent-4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo (enantiómero A y enantiómero B)



Se separa 1 g del racemato del ejemplo 25 por medio de HPLC en fase quiral en los enantiómeros (columna: 630 mm x 30 mm; fase de gel de sílice a base del selector quiral poli(N-metacrilol-D-leucin-terc-butilamida; eluyente: isohexano/éster etílico del ácido acético 1:1; temperatura: 24 °C; flujo: 25 ml/min.; detección UV: 260 nm).

5 Enantiómero A:

rendimiento: 427 mg

HPLC (procedimiento 9): $R_t = 5,72$ min.

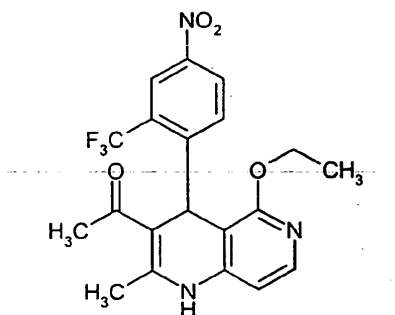
Enantiómero B:

rendimiento: 494 mg

10 HPLC (procedimiento 9): $R_t = 7,32$ min.

Ejemplo 27

1-(5-Etoxi-2-metil-4-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-etanona



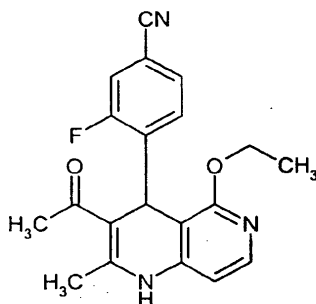
15 Se suspenden 976 mg (2,48 mmol) de 3-acetil-2-metil-4-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-4,6-dihidro-1,6-naftiridin-5(1H)-ona en THF (60 ml) y se mezclan con 3 ml (3 mmol) de N'' -(terc-butil)- N,N',N'' -tris[tris(dimetilamino)fosforaniliden]fosforimid-triamida (base de fosfaceno P4-t-Bu; 1 M en hexano). A la solución roja oscura se le añaden a continuación 389 μ l (2,97 mmol) de trifluorometansulfonato de etilo. La solución decolorada se agita posteriormente durante 10 min., entonces se mezcla con metanol y se concentra. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa y se obtienen 240 mg (23 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

20 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,47$ min.; $[M+H]^+ = 422$

RMN- 1 H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,07$ (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 9,57 (s, 1H).

Ejemplo 28

4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo



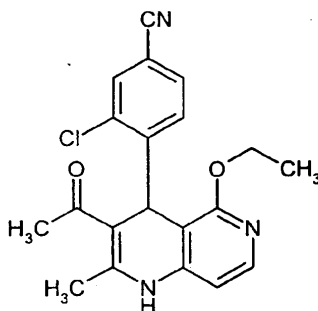
5 Se disuelven 18 mg (0,056 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo bajo atmósfera de argón en 5 ml de diclorometano absoluto y se mezclan con 21,2 mg (0,111 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio. Tras un tiempo de reacción de dos horas a temperatura ambiente (control de reacción por medio de HPLC) se mezcla la mezcla de reacción con 5 ml de metanol así como 0,5 ml de agua y se agita otra vez durante 2 h. Después se diluye con 10 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se purifica el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:7). Se obtienen 7 mg (35,4 % d. t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,10$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 352$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,17$ (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 9,54 (s, 1H).

Ejemplo 29

4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-clorobenzonitrilo



15

Se disuelven 245 mg (0,721 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-clorobenzonitrilo bajo atmósfera de argón en 15 ml de diclorometano absoluto y se mezclan con 273 mg (1,442 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio. Tras un tiempo de reacción de dos horas a temperatura ambiente (control de reacción por medio de HPLC) se mezcla la mezcla de reacción con 5 ml de metanol así como 0,5 ml de agua y se agita otra vez durante 2 h. Después se diluye con 20 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 127 mg (47,9 % d. t.) del compuesto del título.

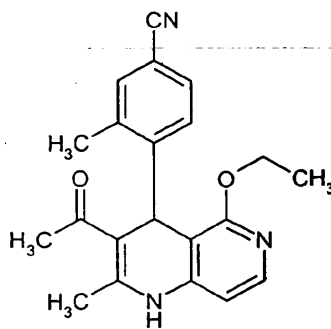
20

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,20$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 368$

25 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,17$ (t, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,16 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 9,57 (s, 1H).

Ejemplo 30

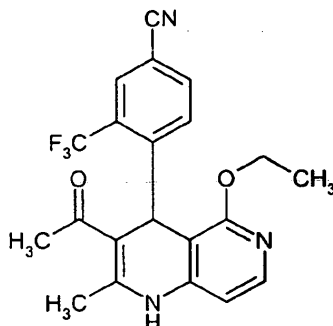
4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metilbenzonitrilo



- 5 Se disuelven 150 mg (0,470 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metilbenzonitrilo bajo atmósfera de argón en 10 ml de diclorometano absoluto y se mezclan con 178 mg (0,939 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio. Tras un tiempo de reacción de dos horas a temperatura ambiente (control de reacción por medio de HPLC) se mezcla la mezcla de reacción con 5 ml de metanol así como 0,5 ml de agua y se agita otra vez durante 2 h. Después se diluye con 20 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 110 mg (67,4 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,20$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 348$
- RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,18$ (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

Ejemplo 31

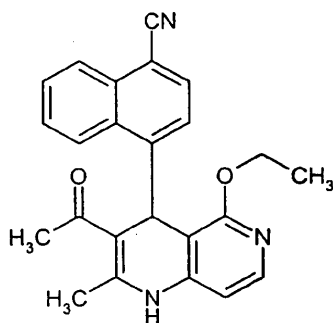
4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



- 15 Se disuelven 50 mg (0,134 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo bajo atmósfera de argón en 5 ml de diclorometano absoluto y se mezclan con 50,9 mg (0,268 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio. Tras un tiempo de reacción de dos horas a temperatura ambiente (control de reacción por medio de HPLC) se mezcla la mezcla de reacción con 5 ml de metanol así como 0,5 ml de agua y se agita otra vez durante 2 h. Después se diluye con 20 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 23 mg (42,8 % d. t.) del compuesto del título.
- 20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,12$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 402$
- 25 RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,06$ (t, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,54 (s, 1H).

Ejemplo 32

4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-1-naftonitrilo

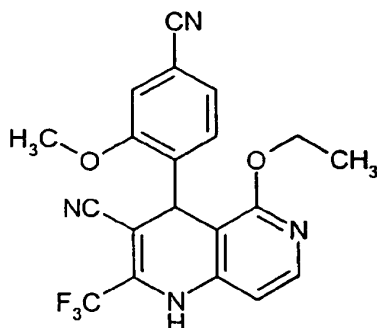


- 5 Se disuelven 93 mg (0,262 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-1-naftonitrilo bajo atmósfera de argón en 5 ml de diclorometano absoluto y se mezclan con 99,4 mg (0,268 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio. Tras un tiempo de reacción de dos horas a temperatura ambiente (control de reacción por medio de HPLC) se mezcla la mezcla de reacción con 5 ml de metanol así como 0,5 ml de agua y se agita otra vez durante 2 h. Después se diluye con 20 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 60 mg (59,8 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,35$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 384$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,87$ (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 9,59 (s, 1H).

Ejemplo 33

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo



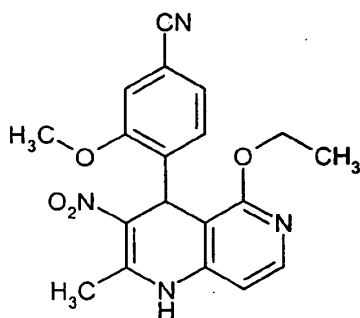
- 15 Se disponen 390 mg (1,05 mmol) de 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-oxo-2-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo y 398 mg de tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,1 mmol) bajo una atmósfera de argón seca. Tras la adición de diclorometano (32 ml) se agita la suspensión hasta obtener una solución (aproximadamente 2 h), entonces se mezcla con metanol y se concentra. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa y se obtienen 250 mg (59 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.
- 20

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,29$ min.; $[M+H]^+ = 401$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,02$ (t, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 10,48 (s, 1H).

Ejemplo 34

- 25 4-(5-Etoxi-2-metil-3-nitro-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo



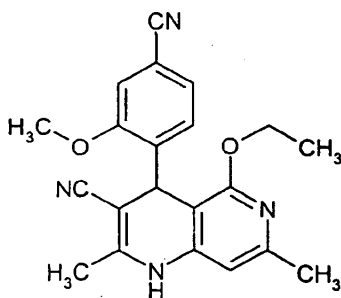
5 Se disponen 40 mg (0,11 mmol) de 3-metoxi-4-(2-metil-3-nitro-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-4-il)-benzonitrilo y 43 mg de tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,23 mmol) bajo una atmósfera de argón seca. Tras la adición de diclorometano (5 ml) se agita la suspensión hasta obtener una solución, entonces se mezcla con metanol y se concentra. Se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa y se obtienen 13 mg (29 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,01$ min.; $[M+H]^+ = 367$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,13$ (t, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 10,36 (s, 1H).

10 **Ejemplo 35**

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,7-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo



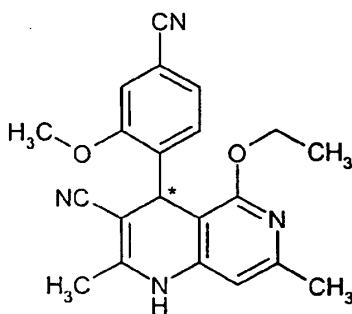
15 Se suspenden 1920 mg (5,77 mmol) de 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2,7-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo en 40 ml (240 mmol) de éster trietílico del ácido ortofórmico libre de agua. Se calienta la mezcla de reacción hasta 130 °C. A continuación se añaden cada hora 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Después de que se haya detectado la reacción completa (HPLC analítica; duración de la reacción de aproximadamente 36 h) se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminan los componentes volátiles en el rotavapor. El producto bruto se purifica por medio de cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:1). El producto así obtenido se cristaliza en éster etílico del ácido acético. Se obtienen 451 mg (22 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

20 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,42$ min., $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 361$

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,95$ (t, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 36

25 ent-4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,7-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo [enantiómero (-) y enantiómero (+)]



- 5 El racemato del ejemplo 35 puede separarse a escala preparativa mediante HPLC en fase quiral en sus enantiómeros [columna: 680 mm x 40 mm; fase de gel de sílice a base del selector quiral poli(N-metacrilóil-D-leucin-diciclopropilmetilamida; eluyente: éster etílico del ácido acético/isohehexano 2:1 (v/v); temperatura: 24 °C; flujo: 80 ml/min.; detección UV: 220 nm].

Enantiómero (-):

HPLC: $R_t = 3,1$ min., ee = 99,5 % [columna: 250 mm x 4,6 mm; fase de gel de sílice a base del selector quiral poli(N-metacrilóil-D-leucin-diciclopropilmetilamida; eluyente: éster etílico del ácido acético/isohehexano 2:3 (v/v); temperatura: 25 °C; flujo: 2 ml/min.; detección UV: 220 nm];

- 10 Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 19,9 °C, c = 0,48500 g /100 ml): -466,4°.

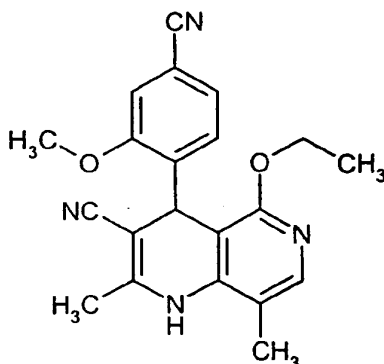
Enantiómero (+):

HPLC: $R_t = 3,96$ min., ee = 98 % [columna: 250 mm x 4,6 mm; fase de gel de sílice a base del selector quiral poli(N-metacrilóil-D-leucin-diciclopropilmetilamida; eluyente: éster etílico del ácido acético/isohehexano 2:3 (v/v); temperatura: 25 °C; flujo: 2 ml/min.; detección UV: 220 nm];

- 15 Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 20,1 °C, c = 0,34000 g /100 ml): +465,1°.

Ejemplo 37

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo



- 20 Se suspenden 3620 mg (10,83 mmol) de 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2,8-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo en 150 ml (901 mmol) de éster trietílico del ácido ortofórmico libre de agua. Se calienta la mezcla de reacción hasta 140 °C. A continuación se añaden cada hora 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Después de que se haya detectado la reacción completa (HPLC analítica; duración de reacción de aproximadamente 36 h) se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se separa el producto precipitado por filtración. El precipitado se lava con éster etílico del ácido acético y dietil éter y a continuación se purifica por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: en primer lugar diclorometano, entonces isohehexano/éster etílico del ácido acético 1:1). Las fracciones del producto se combinan, se concentran en el rotavapor y se cristaliza el residuo a continuación en éster etílico del ácido acético. Tras secar a alto vacío se obtienen 1160 mg (30 % d. t.) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.

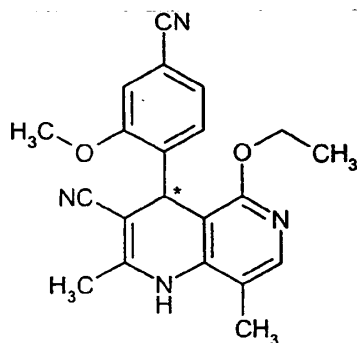
CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 3,21$ min.; $[M+H]^+$ (Elpos): m/z = 361

- 30 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,95 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 5,19 (s, 1H),

7,06 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

Ejemplo 38

ent-4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo [enantiómero (-) y enantiómero (+)]



5

El racemato del ejemplo 37 puede separarse a escala preparativa mediante HPLC en fase quiral en sus enantiómeros [columna: 670 mm x 40 mm; fase de gel de sílice a base del selector quiral poli(N-metacrilóil-L-leucin-terc-butilamida; eluyente: éster etílico del ácido acético/isohehexano 7:3 (v/v); temperatura: 24 °C; flujo: 80 ml/min.; detección UV: 220 nm].

10 Enantiómero (-):

HPLC: $R_t = 3,80$ min., ee >99,8 % [columna: 250 mm x 4,6 mm; fase de gel de sílice a base del selector quiral poli(N-metacrilóil-L-leucin-terc-butilamida; eluyente: éster etílico del ácido acético/isohehexano 1:1 (v/v); temperatura: 25 °C; flujo: 1 ml/min.; detección UV: 220 nm];

Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 19,6 °C, c = 0,28000 g / 100 ml): -387,0°.

15 Enantiómero (+):

HPLC: $R_t = 4,46$ min., ee = 99,6 % [columna: 250 mm x 4,6 mm; fase de gel de sílice a base del selector quiral poli(N-metacrilóil-L-leucin-terc-butilamida; eluyente: éster etílico del ácido acético/isohehexano 1:1 (v/v); temperatura: 25 °C; flujo: 1 ml/min.; detección UV: 220 nm];

Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 20,1 °C, c = 0,39500 g / 100 ml): +397,1°.

20 B. Evaluación de la actividad farmacológica

Abreviaturas:

DMEM Medio Eagle modificado por Dulbecco

ADN Ácido desoxirribonucleico

SFB Suero bovino fetal

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

PCR Reacción en cadena de la polimerasa

Tris Tris-(hidroximetil)-metilamina

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

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

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

35

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

5 Clonaciones:

Para generar las quimeras de GAL4-receptor de hormona esteroidea se clona el dominio de unión a ADN de GAL4 (aminoácidos 1-147) a partir del vector pFC2-dbd (empresa Stratagene) con los dominios de unión a ligandos amplificados por PCR del receptor mineralocorticoide (RM, aminoácidos 734-985), del receptor glucocorticoide (RG, aminoácidos 443-777), del receptor de progesterona (RP, aminoácidos 680-933) y del receptor de andrógeno (RA, aminoácidos 667-919) en el vector pIRES2 (empresa Clontech). El constructo indicador que contiene cinco copias de los sitios de unión a GAL4, intercaladas delante de un promotor de timidina cinasa, conduce a la expresión de la luciferasa de luciérnaga (*Photinus pyralis*) tras la activación y unión de las quimeras de GAL4-receptor de hormona esteroidea mediante los respectivos agonistas específicos aldosterona (RM), dexametasona (RG), progesterona (RP) y dihidrotestosterona (RA).

15 Procedimiento de prueba:

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

La tabla A muestra los valores de CI₅₀ (RM) de compuestos de ejemplo representativos:

Tabla A

N.º de ejemplo	CI ₅₀ [nM] de RM
4	273
10	75
21	30
24	31
25	87
32	4
33	35
35	122
36	55
[enantiómero (-)]	
37	73
38	25
[enantiómero (-)]	

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

30 Las preparaciones de membrana de la corteza cerebral de ratas Wistar sirven como material de partida para una prueba de unión radiactiva que se describe en detalle como ensayo convencional en la bibliografía [Ehlert, F.J., Roeske, W.R., Itoga E., Yamamura, H.I., Life Sci. 30, 2191-2202 (1982); Gould, R.J., Murphy, K.M.M., Snyder, S.H.,

Proc. Natl. Acad. Sci. US.A. 79, 3656-3660] y se usa por el proveedor comercial (por ejemplo empresa MDS Pharma Services) en el contexto de investigaciones por encargo. En estos ensayos de unión se incuban series de dilución de los compuestos de prueba en DMSO normalmente durante 90 minutos a 25 °C en un tampón TrisHCl 50 mM, pH 7,7, con las preparaciones de membrana y el ligando marcado con tritio nitrendipino (0,1 nM) y se determina la unión específica de los compuestos de prueba a través de la cuantificación del ligando marcado de manera radiactiva, desplazado de manera específica. Se determinan los valores CI_{50} a través de un análisis de regresión no lineal.

En este ensayo de unión al canal de calcio tipo L se determina un valor de CI_{50} de 0,3 nM para un antagonista de calcio clásico del tipo dihidropiridina, tal como por ejemplo nitrendipino, mientras que ejemplos sometidos a investigación de los compuestos según la invención descritos en el presente documento presentan valores de CI_{50} de $> 1 \mu\text{M}$ y por consiguiente una afinidad reducida al menos por el factor 3000 al canal de calcio tipo L. Los compuestos con una afinidad de unión residual reducida de este tipo al canal de calcio tipo L ya no muestran *in vivo* ningún efecto hemodinámico pronunciado, que se proporciona a través del canal de calcio tipo L.

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

Se retira la aorta de tórax recién aislada de conejos blancos de Nueva Zelanda machos y se purifica de tejidos circundantes. Entonces se transfieren anillos de aorta de 2 mm de longitud en una tensión inicial de 4 g a baños de órganos de 10 ml con solución de Krebs-Henseleit calentada hasta 37 °C. Se provocan contracciones de KCl 40 mM (contracción submáxima) y KCl 15 mM (contracción mínima) cuatro veces en intervalo de 45 minutos para ejercitar los vasos y generar una tensión en reposo estable. Cada contracción va seguida de una serie de once ciclos de lavado y un tiempo de reposo de 30 minutos en caso de retención previa. Tras las cuatro primeras fases se realiza sin retención adicional respectivamente al inicio de la fase de reposo, la adición de las sustancias de prueba en los baños de órganos. La concentración de las sustancias de prueba aumenta en caso de las cuatro contracciones siguientes respectivamente por el factor 10. Para el cálculo de la acción se fija la diferencia entre la tensión base y el cuarto valor de contracción de primera fase como el 100 %, los siguientes picos de contracción se refieren a este valor. Esta realización de ensayo facilita la diferenciación de la acción de sustancia agonista de calcio (aumento ligero en caso de contracción submáxima, aumento más fuerte en caso de contracción mínima) y antagonista de calcio (disminución en caso de contracción submáxima, disminución más fuerte en caso de contracción mínima).

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

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

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

5. Modelo de DOCA/sal

La administración de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) en combinación con una dieta de alto contenido en sal y la extirpación de riñón unilateral induce en las ratas una hipertensión que se caracteriza por niveles de renina relativamente bajos. Como consecuencia de esta hipertonía endocrina (DOCA es un precursor directo de

aldosterona) se llega dependiendo de la concentración de DOCA seleccionada a una hipertrofia del corazón y daños de órgano final adicionales, por ejemplo el riñón, que se caracterizan entre otras cosas por proteinuria y glomeruloesclerosis. En este modelo de ratas pueden someterse a investigación, por consiguiente, sustancias de prueba para determinar la acción protectora del órgano final y antihipertrofica existente.

- 5 Se someten a uninefrectomía del lado izquierdo a ratas Sprague Dawley (SD) machos, de aproximadamente 8 semanas de edad (pero corporal entre 250 y 300 gramos). Para ello se anestesian las ratas con isoflurano al 1,5-2 % en una mezcla del 66 % de N₂O y el 33 % de O₂ y se retiró el riñón a través de una sección lumbar. Como controles posteriores sirven los denominados animales falsamente operados a los que no se retira ningún riñón.

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

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

- 20 La acción de las sustancias de prueba se determina mediante la medición de parámetros hemodinámicos [tensión arterial, frecuencia cardiaca, inotropía (dp/dt), tiempo de relajación (tau), presión ventricular izquierda máxima, presión diastólica final ventricular izquierda (LVEDP)], determinación del peso del corazón, riñón y pulmón, medición de la eliminación de proteínas así como mediante la medición de la expresión génica de biomarcadores (por ejemplo PNA, péptido natriurético atrial, y PNC, péptido natriurético cerebral) por medio de RT/TaqMan-PCR después del aislamiento de ARN de tejidos cardiacos.

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

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

- 30 100 mg del compuesto según la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Preparación:

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

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

- 40 1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

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

Solución administrable por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de

100 mg del compuesto según la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

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

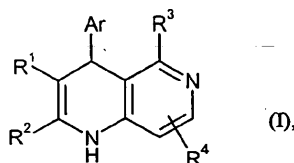
5 **Solución i.v.:**

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

10

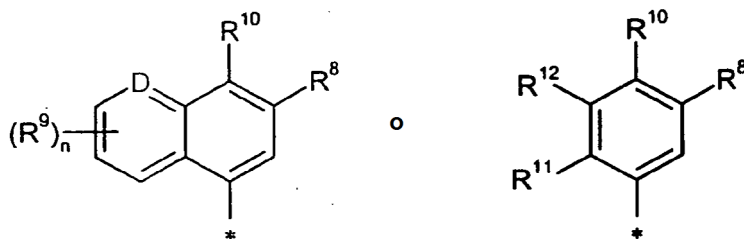
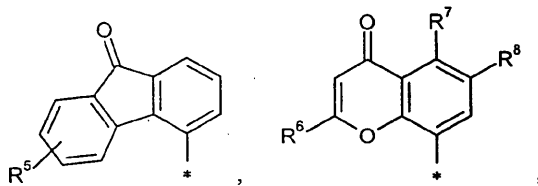
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 Ar representa un grupo de fórmula



en el que

- 10 * significa el sitio de unión,
 R⁵ significa hidrógeno o halógeno,
 R⁶ significa metilo o etilo,
 R⁷ significa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄),
 R⁸ significa hidrógeno o flúor,
 15 R⁹ significa halógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo,
 R¹⁰ significa ciano o nitro,
 R¹¹ significa hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄) o di-alquil(C₁-C₄)-amino,
 pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en los restos alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄) y alquiltio (C₁-C₄)
 mencionados respectivamente hasta tres veces con flúor,

o

20 significa fenilo, que puede estar sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

R¹² significa hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₄),
 D significa CH, C-R⁹ o N

y

n significa el número 0, 1 ó 2,

25 pudiendo ser sus significados iguales o distintos para el caso en que el sustituyente R⁹ aparezca varias veces,

- R¹ representa ciano, nitro o un grupo de fórmula -C(=O)-R¹³, en la que
 R¹³ significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇) o de una a tres veces con
 flúor, o significa fenilo, que puede estar sustituido con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo,
 alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo, o significa cicloalquilo (C₃-C₇),
 30 R² representa alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, alcoxilo (C₁-C₄) o alquiltio (C₁-C₄),

R³ representa alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, alquiltio (C₁-C₆), amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁴, pudiendo estar sustituidos los restos alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) y alquiltio (C₁-C₆) mencionados respectivamente con cicloalquilo (C₃-C₇)

y

5 R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S, pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo por su parte respectivamente una o dos veces, de igual o de distinta manera, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y/o trifluorometoxilo,

y

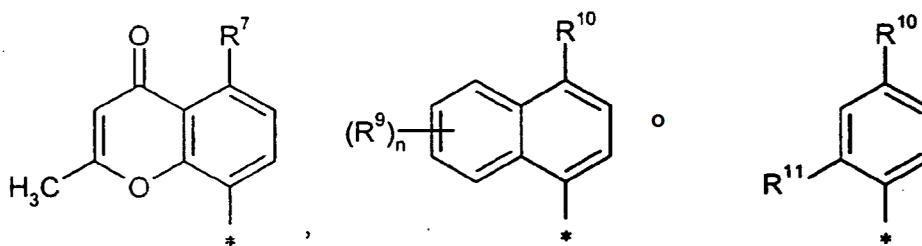
10 R⁴ representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, alquiltio (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino o di-alquil(C₁-C₄)-amino,

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

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

Ar representa un grupo de fórmula,

15



en la que

20 * significa el sitio de unión,
 R⁷ significa hidrógeno, flúor, cloro o ciano,
 R⁹ significa flúor, cloro, metilo o etilo,
 R¹⁰ significa ciano o nitro,
 R¹¹ significa cloro, bromo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, alquiltio (C₁-C₄) o trifluorometiltio,

y

25 n significa el número 0 ó 1,

R¹ representa ciano, acetilo o trifluoroacetilo,

R² representa metilo o trifluorometilo,

R³ representa alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁴, en la que

30 R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o tienilo, pudiendo estar sustituidos fenilo y tienilo por su parte respectivamente una o dos veces, de igual o de distinta manera, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o trifluorometoxilo,

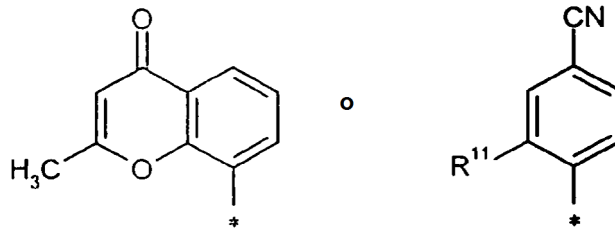
y

R⁴ representa hidrógeno, flúor o metilo,

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

35 3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que

Ar representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el sitio de unión

y

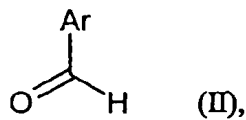
- 5 R¹¹ significa etilo, metoxilo o trifluorometoxilo,
 R¹ representa ciano o acetilo,
 R² representa metilo o trifluorometilo,
 R³ representa alcoxilo (C₁-C₃) o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁴, en la que
 R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₃),

10 y

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

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

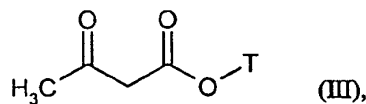
4. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I), definida como en las reivindicaciones 1 a 3, en los que R³
 15 O-SO₂-R¹⁴, en la que R¹⁴ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que un**
 compuesto de fórmula (II)



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

o bien

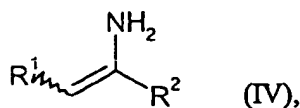
- 20 [A] en un procedimiento de una única etapa (reacción en un único recipiente) o de dos etapas se hace
 reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



en la que

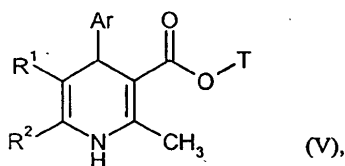
T representa metilo o etilo,

- 25 y un compuesto de fórmula (IV)

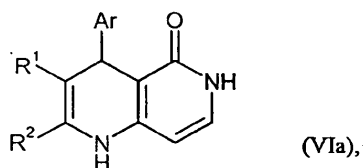


en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,

para dar un compuesto de fórmula (V)



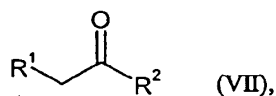
5 en la que Ar, R¹, R² y T respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y éste se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte con s-triazina en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (VIa)



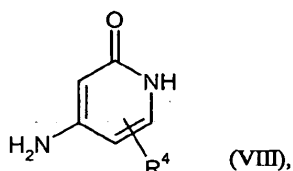
en la que Ar, R¹ y R² respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

o bien

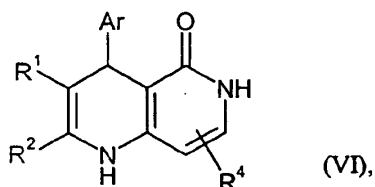
10 [B] en un procedimiento de una única etapa (reacción en un único recipiente) o de dos etapas se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VII)



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, y un compuesto de fórmula (VIII)

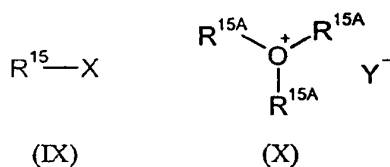


15 en la que R⁴ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3, para dar un compuesto de fórmula (VI)



en la que Ar, R¹, R² y R⁴ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

20 y a continuación los compuestos de fórmula (VIa) o (VI) se alquilan en un disolvente inerte eventualmente en presencia de una base con un compuesto de fórmula (IX) o una sal de trialquiloxonio de fórmula (X)



en las que

R¹⁵ representa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇), o representa trifluorometilo,

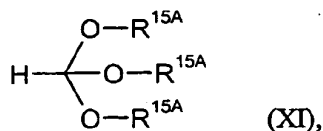
5 R^{15A} representa metilo o etilo,

X representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

e

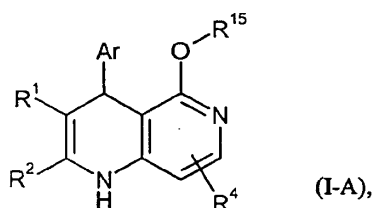
Y representa un anión no nucleofílico, tal como por ejemplo tetrafluoroborato,

o en presencia de un ácido con un éster del ácido ortofórmico de fórmula (XI)



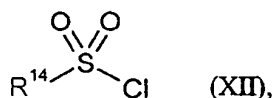
10

en la que R^{15A} tiene el significado indicado anteriormente, para dar compuestos de fórmula (I-A)

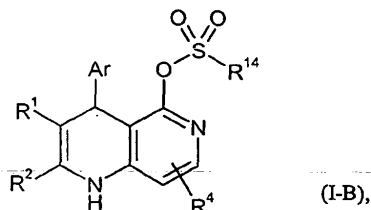


en la que Ar, R¹, R², R⁴ y R¹⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

15 o los compuestos de fórmula (VIa) o (VI) se hacen reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (XII)



en la que R¹⁴ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 3, para dar compuestos de fórmula (I-B)



20 en la que Ar, R¹, R², R⁴ y R¹⁴ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y eventualmente los compuestos resultantes de fórmula (I-A) o (I-B) se separan según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o

(ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

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

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

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

10 8. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), definida como en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por inhibidores de ACE, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueadores beta, ácido acetilsalicílico, diuréticos, complementos de potasio, antagonistas de calcio, estatinas, derivados de digitalis (digoxina), sensibilizadores de calcio, nitratos así como antitrombóticos.

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