(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 540 803**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2008** **E 08715849 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015** **EP 2132206**

(54) Título: **4-Aril-1,4-dihidro-1,6-naftiridinamidas sustituidas y su uso**

(30) Prioridad:

27.02.2007 DE 102007009494

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2015

(73) Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

(72) Inventor/es:

BÄRFACKER, LARS;
KOLKHOF, PETER;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
GROSSER, ROLF;
NITSCHE, ADAM;
KLEIN, MARTINA;
MÜNTER, KLAUS;
ALBRECHT-KÜPPER, BARBARA y
HARTMANN, ELKE

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 540 803 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

La presente solicitud se refiere a nuevas 4-aril-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamidas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiovasculares.

La aldosterona desempeña una función clave en el mantenimiento de la homeostasis de líquidos y electrolitos promoviendo en el epitelio de la nefrona distal la retención de sodio y la secreción de potasio, lo que contribuye a una estabilización del volumen extracelular y con ello a la regulación de la tensión arterial. Además, la aldosterona muestra efectos directos sobre la estructura y la función del sistema circulatorio y vascular, no estando todavía exhaustivamente aclarados los mecanismos en los que esto se basa [R.E. Booth, J.P. Johnson, J.D. Stockand, *Adv. Physiol. Educ*. 26 (1), 8-20 (2002)].

La aldosterona es una hormona esteroidea que se forma en la corteza de la glándula suprarrenal. Su producción se regula indirectamente muy esencialmente en función de la circulación renal. Cada reducción de la circulación renal conduce en el riñón a una liberación de la enzima renina a la circulación sanguínea. Ésta activa de nuevo la formación de angiotensina II que, por una parte, actúa de forma constrictora sobre los vasos sanguíneos arteriales, pero por otra parte también estimula la formación de aldosterona en la corteza de la glándula suprarrenal. Así, el riñón hace de sensor de la tensión arterial y por tanto de sensor del volumen indirecto en la circulación sanguínea y mediante el sistema de renina-angiotensina-aldosterona contrarresta pérdidas de volumen críticas aumentando por una parte la tensión arterial (acción de la angiotensina II), compensando de nuevo por otra parte el estado de llenado del sistema vascular mediante un refuerzo de la inversión de la resorción de sodio y agua en el riñón (acción de la aldosterona).

Este sistema de regulación puede alterarse anormalmente de varias formas. Así, una isquemia crónica de los riñones (por ejemplo, debido a una insuficiencia cardiaca y a la congestión de la sangre producida por esto en el sistema venoso) conduce a una liberación crónicamente excesiva de aldosterona. Por otra parte, esto acarrea una expansión del volumen de sangre y con esto se refuerza la insuficiencia cardiaca mediante un suministro en exceso de volumen en el corazón. Las secuelas pueden ser una congestión de la sangre en los pulmones con apnea y la formación de edema en las extremidades, así como ascitis y efusiones pleurales; la circulación renal sigue disminuyendo. Además, la acción exagerada de la aldosterona conduce a una reducción de la concentración de potasio en la sangre y en el líquido extracelular. En el miocardio ya previamente dañado, el ir por debajo de un valor mínimo crítico puede desencadenar trastornos del ritmo cardiaco con un final mortal. Aquí debería buscarse una de las causas principales de la *muerte cardiaca súbita* que se produce frecuentemente en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Adicionalmente, la aldosterona también se responsabiliza de una serie de procesos de degradación del miocardio que normalmente se observan en pacientes con insuficiencia cardiaca. Así, el *hiperaldosteronismo* es un componente decisivo en la patogenia y el pronóstico de insuficiencia cardiaca que originalmente puede desencadenarse por diferentes lesiones como, por ejemplo, un infarto de miocardio, una inflamación del miocardio o hipertensión. Esta suposición se refuerza por el hecho de que en amplios estudios clínicos en colectivos de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica o después de infarto de miocardio agudo, la mortalidad total se redujo claramente mediante la administración de antagonistas de aldosterona [B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme y col., *N. Engl. J. Med*. 341, 709-717 (1999); B. Pitt, W. Remme, F. Zannad y col., *N. Engl. J. Med*. 348. 1309-1321 (2003)]. Esto pudo conseguirse, entre otras cosas, por una reducción de la incidencia de muerte cardiaca súbita.

Según estudios recientes, en una parte no irrelevante de pacientes que padecen una hipertonía esencial también se encuentra una denominada variante normopotasémica del hiperaldosteronismo primario [prevalencia de hasta el 11 % de todos los pacientes con hipertonía: L. Seiler y M. Reincke, *Der Aldosteron-Renin-Quotient bei sekundärer Hypertonie,* Herz 28, 686-691 (2003)]. En el hiperaldosteronismo normopotasémico sirve como mejor procedimiento de diagnóstico el cociente aldosterona/renina de las concentraciones en plasma correspondientes de manera que también pueden diagnosticarse aumentos relativos de aldosterona con respecto a las concentraciones en plasma de renina y finalmente aplicarse una terapia. Por este motivo, un hiperaldosteronismo diagnosticado en relación con una hipertonía esencial es un punto de partida para una terapia causal y profilácticamente práctica.

Mucho más raras que las formas anteriormente indicadas del hiperaldosteronismo son aquellos cuadros clínicos en los que el trastorno o puede encontrarse en las células de la glándula suprarrenal productoras de la hormona o su número o masa se multiplica por una hiperplasia o excrecencia. Los adenomas o las hiperplasias difusas de la corteza de la glándula suprarrenal son la causa más frecuente del hiperaldosteronismo primario también denominado *síndrome de Conn* cuyos síntomas principales son hipertonía y alcalosis hipopotasémica. En este caso también tiene prioridad, además de la extirpación quirúrgica del tejido anormal, la terapia medicamentosa con antagonistas de aldosterona [H.A. Kühn y J. Schirmeister (Hrsg.), Innere Medizin, 4ª edición, Springer Verlag, Berlín, 1982].

Otro cuadro clínico que normalmente va acompañado de un aumento de la concentración de aldosterona en plasma es la cirrosis hepática avanzada. La causa del aumento de aldosterona radica en este caso predominantemente en la degradación limitada de la aldosterona a causa del trastorno de la función hepática. La sobrecarga de volumen, edemas e hipopotasemia son las secuelas típicas que pueden aliviarse satisfactoriamente en la práctica clínica mediante antagonistas de aldosterona.

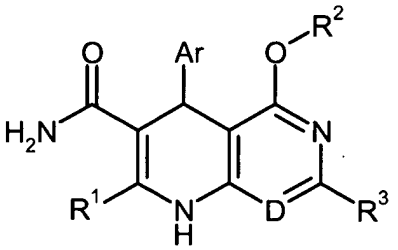
Los efectos de la aldosterona se determinan mediante el receptor mineralocorticoide localizado intracelularmente en las células diana. Los antagonistas de aldosterona disponibles hasta la fecha poseen como la propia aldosterona una estructura básica de esteroide. La aplicabilidad de antagonistas esteroideos de este tipo está limitada por sus interacciones con los receptores de otras hormonas esteroideas que conducen en parte a efectos secundarios considerables como ginecomastía e impotencia y a interrumpir la terapia [M.A. Zaman, S. Oparil, D.A. Calhoun, *Nature Rev. Drug Disc.* 1, 621-636 (2002)].

La aplicación de antagonistas no esteroideos de fuerte acción selectivos para el receptor mineralocorticoide ofrece la posibilidad de evitar este perfil de efectos secundarios y de esta manera conseguir un claro provecho de la terapia.

El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que pueden usarse como antagonistas selectivos del receptor mineralocorticoide 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 del calcio para el tratamiento de enfermedades vasculares. Sobre el perfil farmacológico de estos compuestos se informa, entre otros, en G. Werner y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344 (3), 337-344 (1991). Además, en el documento WO 02/10164 se reivindican derivados de 1,4-dihidro-1,6-naftiridina como abridores de los canales de potasio para el tratamiento de diferentes enfermedades, sobre todo urológicas. Los derivados de 4-fluorenonil o 4-cromenonil-1,4-dihidropiridina como antagonistas del receptor mineralocorticoide se describen en los documentos WO 2005/087740 y WO 2007/009670. En el documento WO 2006/066011 se dan a conocer ésteres y amidas de ácido 4-aril-3-ciano-1,4-dihidropiridin-5-carboxílico como en parte moduladores duales de los receptores de hormonas esteroideas y del canal de calcio de tipo L, y en el documento WO 2005/097118 se reivindican compuestos con estructura de núcleo de 4-aril-1,4-dihidropiridina como antagonistas de los receptores de aldosterona.

Se dan a conocer compuestos de fórmula general (I)

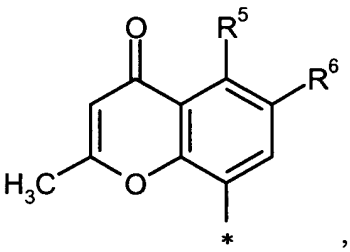


(I),

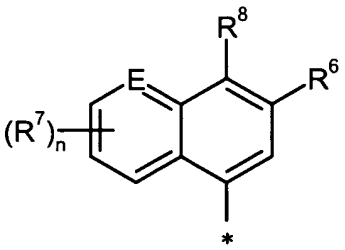
en la que

D representa N o C-R^4, en la que
R^4 significa hidrógeno, flúor, trifluorometilo o alquilo (C_1-C_4),

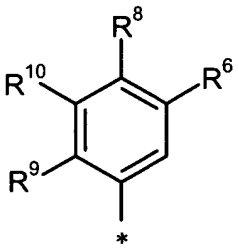
Ar representa un grupo de fórmula



,



o



en las que

* significa el punto de unión,
R^5 significa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro, trifluorometilo o alquilo (C_1-C_4),
R^6 significa hidrógeno o flúor,
R^7 significa halógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) o trifluorometoxi,
R^8 significa ciano o nitro,
R^9 significa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquiltio (C_1-C_4) o dialquil (C_1-C_4)-amino, pudiendo estar el grupo alquilo sustituido en los restos alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) y alquiltio (C_1-C_4) mencionados respectivamente hasta tres veces con flúor,
o
fenilo que puede estar sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,
R^{10} significa hidrógeno, halógeno o alquilo (C_1-C_4),
E significa CH, C-R^7 o N
y
n significa el número 0, 1 o 2,
pudiendo ser sus significados iguales o distintos para el caso en que el sustituyente R^7 aparezca varias veces,

R^1 representa alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,

R^2 representa alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con cicloalquilo (C_3-C_7) o hasta tres veces con flúor, o representa un grupo de fórmula -SO_2-R^{11}, en la que
R^{11} significa alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S,
pudiendo estar fenilo y heteroarilo por su parte respectivamente sustituidos una o dos veces, de igual forma o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y/o trifluorometoxi, y

R^3 representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo o alquilo (C_1-C_4),

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

Todos los objetivos y aspectos siguientes, que no entran en las reivindicaciones, se dan a conocer únicamente pero no son parte de la invención, aun cuando se denominen como según la invención.

Los 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 comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre y cuando en los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisómeras (enantiómeros, diaestereómeros). Por tanto, la presente invención comprende los enantiómeros o diaestereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diaestereómeros pueden aislarse de manera conocida los constituyentes estereoisoméricamente unitarios.

Siempre y cuando los compuestos según la invención puedan presentarse en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

Como <u>sales</u> se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. También están comprendidas las sales que por sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

Las 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 de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

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

Como <u>solvatos</u> se denominan en el marco 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 la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren en el marco de la presente invención hidratos.

Además, la presente invención también comprende profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de permanencia en el cuerpo se convierten en compuestos según la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen, mientras que no se especifique lo contrario, el siguiente significado:

Alquilo (C_1-C_6) y alquilo (C_1-C_4) representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-etil-propilo, n-pentilo, iso-pentilo y n-hexilo.

Cicloalquilo (C_3-C_7) representa en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico saturado con 3 a 7 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcoxi (C_1-C_4) representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y *terc*-butoxi.

Alquiltio (C_1-C_4) representa en el marco de la invención un resto alquiltio de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio y *terc*-butiltio.

Dialquil (C_1-C_4)-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo iguales o distintos de cadena lineal o ramificados que presentan respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N*-n-butil-*N*-metilamino y *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino.

Heteroarilo de 5 o 6 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo aromático (compuestos heteroaromáticos) con 5 o 6 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está unido mediante un átomo de carbono del anillo. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

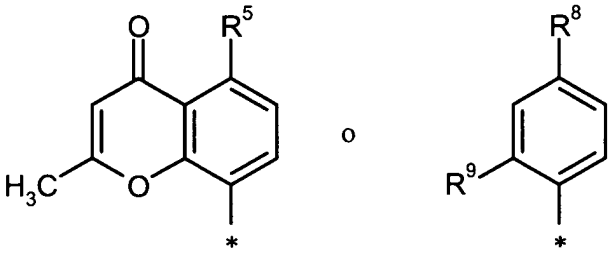
Halógeno incluye en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren flúor o cloro.

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

Se dan a conocer compuestos de fórmula (I) en la que

D representa C-R^4, en la que
R^4 significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

Ar representa un grupo de fórmula



en las que
* significa el punto de unión,
R^5 significa hidrógeno, flúor, cloro o ciano,

R^8 significa ciano o nitro
y
R^9 significa cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), trifluorometoxi, alquiltio (C_1-C_4) o trifluorometiltio,

R^1 representa metilo o trifluorometilo,

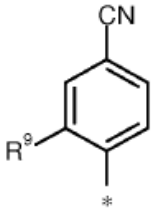
R^2 representa alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo o un grupo de fórmula $-SO_2-R^{11}$, en la que
R^{11} significa alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo, y

R^3 representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

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

En el marco de la presente invención se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

D representa $C-R^4$, en la que
R^4 significa hidrógeno o metilo,
Ar representa un grupo de fórmula

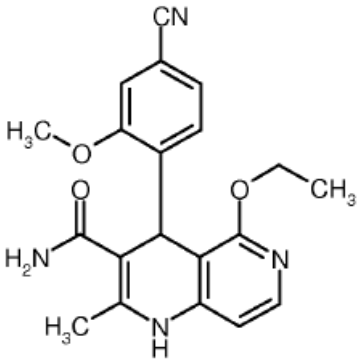


,

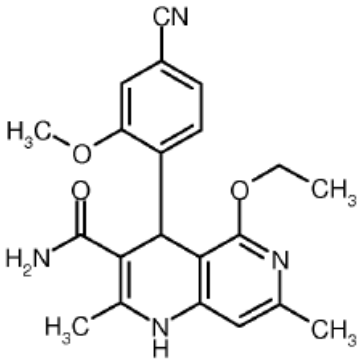
en la que
* significa el punto de unión,
y
R^9 significa etilo, metoxi o trifluorometoxi,
R^1 representa metilo o trifluorometilo,
R^2 representa metilo, etilo, n-propilo o isopropilo
y
R^3 representa hidrógeno o metilo,

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

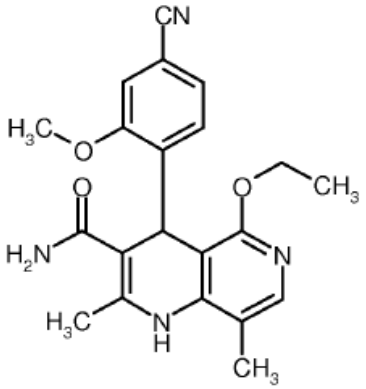
Se prefieren muy especialmente compuestos de acuerdo con la fórmula I con las siguientes estructuras:



,

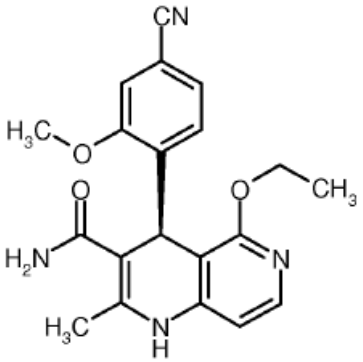


y

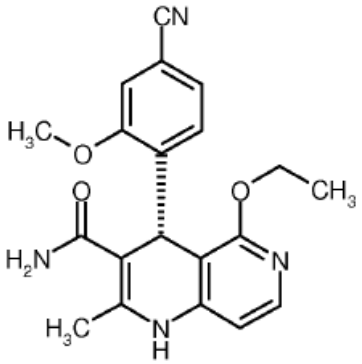


así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

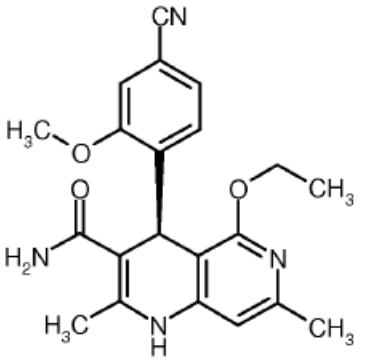
Se prefieren especialmente en este sentido los compuestos enantiómeros con las siguientes estructuras:



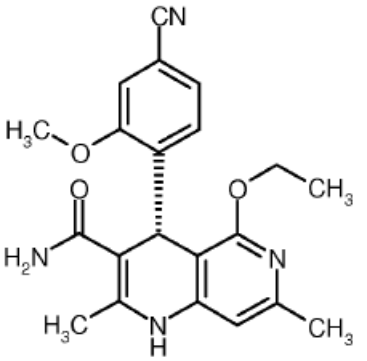
,



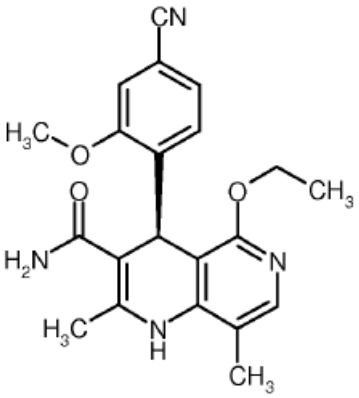
,



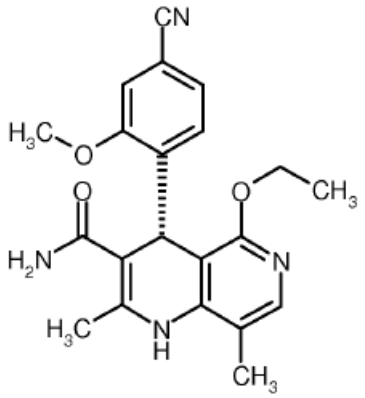
,



,



y

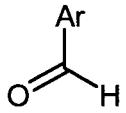


así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos especificadas por separado en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos también se sustituyen discrecionalmente por definiciones de restos de otras combinaciones independientemente de las combinaciones especificadas respectivas de los restos.

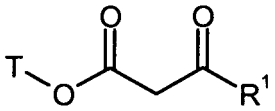
Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos anteriormente mencionados.

Otro objetivo de la invención es un procedimiento para preparar los compuestos según la invención de fórmula (I) caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II),

en la que Ar tiene el significado indicado anteriormente,
en un disolvente inerte dado el caso en presencia de un ácido, de una combinación de ácido/base y/o de un agente deshidratante con un compuesto de fórmula (III)

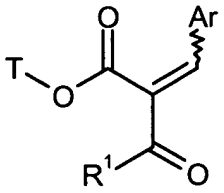


(III),

en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente y

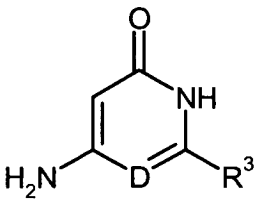
T representa alilo o 2-cianoetilo,

para dar un compuesto de fórmula (IV)



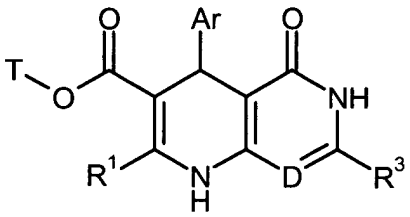
(IV),

en la que Ar, T y R^1 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
éste se condensa luego en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (V)



(V),

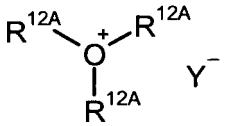
en la que D y R^3 tienen los significados indicados anteriormente,
para dar un compuesto de fórmula (VI)



(VI),

en la que Ar, D, T, R^1 y R^3 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
a continuación se alquilan los compuestos de fórmula (VI) en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VII) o una sal de trialquiloxonio de fórmula (VIII)

(VII)

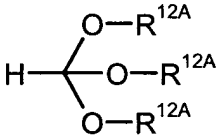


(VIII)

en las que

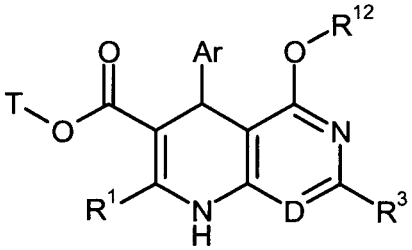
R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con cicloalquilo (C_3-C_7) o hasta tres veces con flúor,
R^{12A} representa metilo o etilo,
X representa un grupo de partida como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato,
y
Y^- representa un anión no nucleófilo como, por ejemplo, tetrafluoroborato,

o se alquilan en presencia de un ácido con un ortoformiato de trialquilo de fórmula (IX)



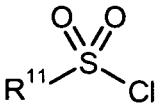
(IX),

en la que R^{12A} tiene el significado indicado anteriormente,
para dar compuestos de fórmula (X-A)



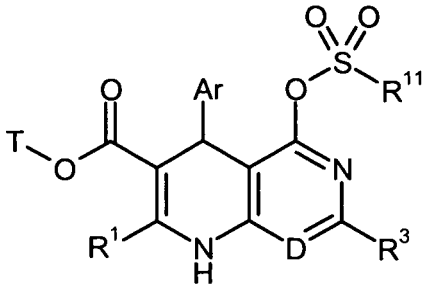
(X-A),

en la que Ar, D, T, R^1, R^3 y R^{12} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
o se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (VI) en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (XI)



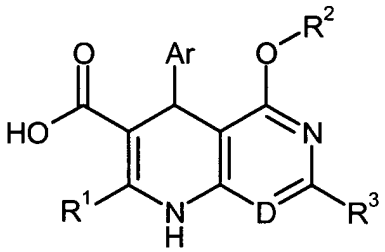
(XI),

en la que R^{11} tiene el significado indicado anteriormente,
para dar compuestos de fórmula (X-B)



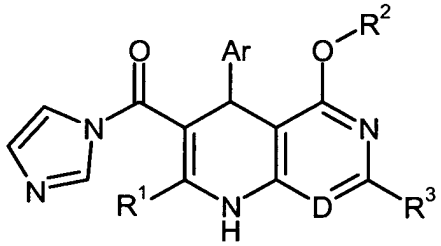
(X-B),

en la que Ar, D, T, R^1, R^3 y R^{11} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
luego se disocia en los compuestos de fórmula (X-A) o (X-B) el grupo éster T según procedimientos en sí conocidos para dar los ácidos carboxílicos de fórmula (XII)



(XII),

en la que Ar, D, R^1, R^2 y R^3 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
a continuación se convierte con 1,1'-carbonildiimidazol en las imidazolidas de fórmula (XIII)



(XIII),

en la que Ar, D, R^1, R^2 y R^3 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
y éstas se hacen reaccionar luego en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base auxiliar con amoniaco para dar las amidas de fórmula (I)
y dado el caso los compuestos de fórmula (I) se separan según procedimientos conocidos para el experto en sus enantiómeros y/o diaestereómeros y/o se convierten con (i) los disolventes y/o (ii) las bases o ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La secuencia del procedimiento (II) + (III) → (IV) y (IV) + (V) → (VI) también puede realizarse en una sola etapa como reacción de 3 componentes (II) + (III) + (V) → (VI) sin aislamiento de la etapa intermedia (IV).

Las etapas de procedimiento (II) + (III) → (IV) y (IV) + (V) → (VI) o (II) + (III) + (V) → (VI) se realizan en general en un disolvente inerte en un intervalo de temperatura de +20 ºC hasta el punto de ebullición del disolvente a presión normal.

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

Las reacciones mencionadas pueden realizarse dado el caso ventajosamente en presencia de un ácido, de una combinación de ácido/base y/o de un agente deshidratante como, por ejemplo, tamiz molecular. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico; como bases son especialmente adecuadas piperidina o piridina [para la síntesis de 1,4-dihidropiridineno véase también D.M. Stout, A.I. Meyers, *Chem. Rev*. 1982, 82, 223-243; H. Meier y col., *Liebigs Ann. Chem.* 1977, 1888; H. Meier y col., véase anteriormente, 1977, 1895; H. Meier y col., véase anteriormente, 1976, 1762; F. Bossert y col., *Angew. Chem*. 1981, 93, 755].

Los disolventes inertes para las etapas de procedimiento (VI) + (VII) → (X-A), (VI) + (VIII) → (X-A) y (VI) + (XI) → (X-B) son, por ejemplo, éteres como éter dietílico, éter metil-*terc*-butílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, tricloroetileno, clorobenceno o clorotolueno u otros disolventes 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. En la etapa de procedimiento (VI) + (VII) → (X-A) se usan preferiblemente tetrahidrofurano o dimetilformamida, en la etapa de procedimiento (VI) + (VIII) → (X-A) diclorometano y en la etapa de procedimiento (VI) + (XI) → (X-B) piridina.

La variante de procedimiento (VI) + (IX) → (X-A) se realiza preferiblemente con un gran exceso de éster de ácido ortofórmico en dimetilformamida o sin adición de otro disolvente; como catalizador de reacción son ventajosos, por ejemplo, ácidos inorgánicos fuertes como ácido sulfúrico [véase, por ejemplo, I.I. Barabanov y col., Russ. Chem. Bl. 47 (11), 2256-2261 (1998)].

Como bases para la etapa de procedimiento (VI) + (VII) → (X-A) son especialmente adecuados carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros alcalinos como hidruro de sodio o potasio, amidas como bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos como butil-litio o fenil-litio, o también bases de fosfaceno como, por ejemplo, P2-t-Bu o P4-t-Bu [las denominadas “bases de Schwesinger”, véase R. Schwesinger, H. Schlemper, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 26, 1167 (1987); T. Pietzonka, D. Seebach, Chem. Ber. 124, 1837 (1991)]. Se usa preferiblemente hidruro de sodio o la base de fosfaceno P4-t-Bu.

Como bases para la etapa de procedimiento (VI) + (XI) → (X-B) son especialmente adecuados carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros alcalinos como hidruro de sodio o potasio, compuestos organometálicos como butil-litio o fenil-litio, o aminas orgánicas como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO®). Se usa preferiblemente piridina, que al mismo tiempo también sirve de disolvente.

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

Las reacciones (VI) + (VII) → (X-A), (VI) + (VIII) → (X-A) y (VI) + (XI) → (X-B) se realizan en general en un intervalo de temperatura de -20 ºC a +100 ºC, preferiblemente a de 0 ºC a +60 ºC; la variante de procedimiento (VI) + (IX) → (X-A) se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de +100 ºC a +150 ºC. Las reacciones pueden realizarse a presión elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar (0,05 a 0,5 MPa)); en general se trabaja a presión normal.

La disociación del éster alílico o 2-cianoetílico en la etapa de procedimiento (X-A) o (X-B) → (XII) se produce según procedimientos conocidos habituales en la bibliografía. En el caso del éster 2-cianoetílico, para éste se usa preferiblemente la solución acuosa de un hidróxido alcalino como, por ejemplo, solución caústica o lejía de potasa. La reacción se realiza en general usando un codisolvente inerte miscible con agua como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano, en un intervalo de temperatura de 0 ºC a +40 ºC. En caso del éster alílico, la disociación se realiza preferiblemente con ayuda del catalizador de Wilkinson [cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio (I)] en una mezcla de agua/alcohol/ácido acético a temperaturas de +50 ºC a +100 ºC [véase, por ejemplo, Moseley, J.D., Tetrahedron Lett. 46, 3179-3181 (2005)].

Como disolventes inertes para la etapa de procedimiento (XII) → (XIII) son adecuados, por ejemplo, éteres como éter dietílico, éter metil-*terc*-butílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetona, acetonitrilo o acetato de etilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferiblemente se usa tetrahidrofurano, dimetilformamida o acetato de etilo. Generalmente, la reacción se realiza en un intervalo de temperatura de 0º a +40 ºC.

Para la etapa de procedimiento (XIII) → (I) son adecuados como disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, éteres como éter dietílico, éter metil-*terc*-butílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol u otros disolventes como *N,N*-

dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o también agua. Igualmente es posible usar mezclas de estos disolventes. Preferiblemente se usa tetrahidrofurano o dimetilformamida.

Como fuente de amoniaco para esta reacción son adecuadas soluciones de amoniaco gaseoso en uno de los disolventes anteriormente mencionados, especialmente en agua. La reacción puede realizarse dado el caso ventajosamente en presencia de una amina terciaria como base auxiliar como, por ejemplo, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20 ºC a +120 ºC, preferiblemente a de +50 ºC a +100 ºC.

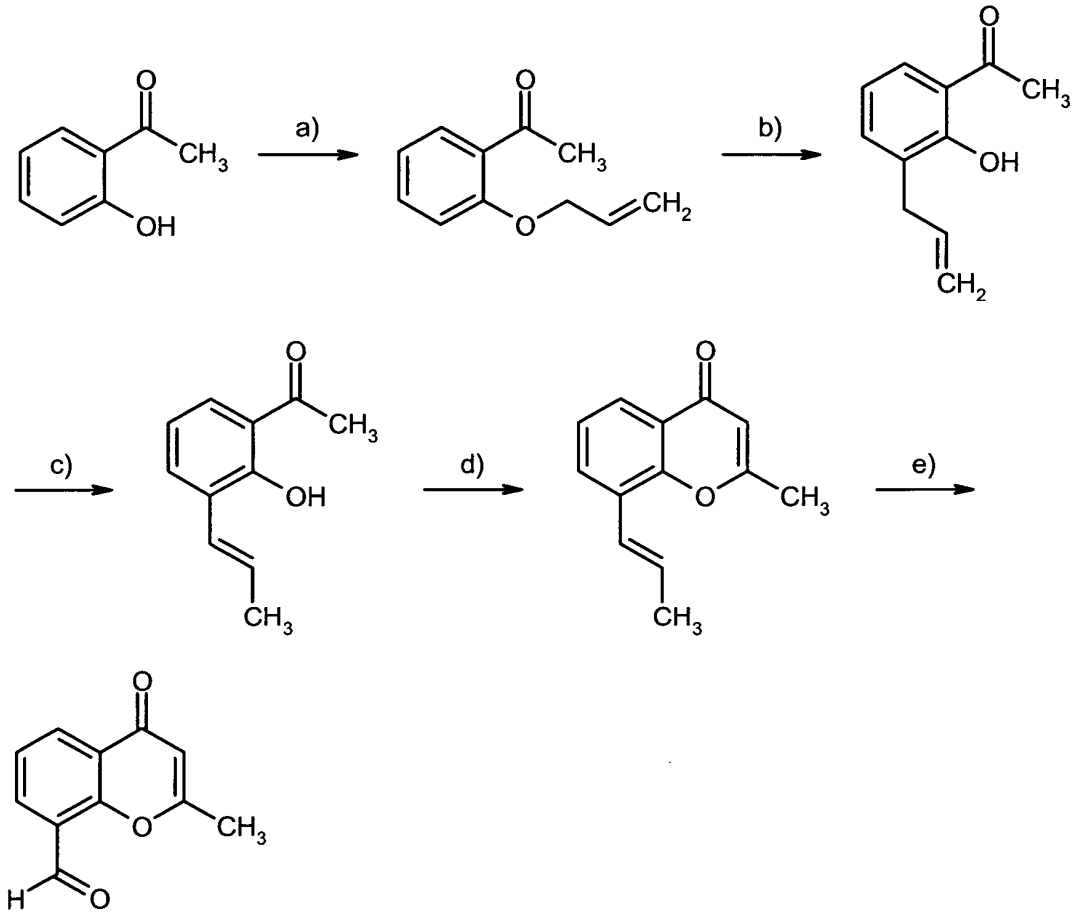
Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse comercialmente, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a los procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse los siguientes esquemas de reacción 1-7). Los compuestos de fórmulas (III), (VII), (VIII), (IX) y (XI) pueden obtenerse en muchos casos comercialmente, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (V) se describen en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a los procedimientos conocidos en la bibliografía [véanse, 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; Z. Földi y col., Chem. Ber. 75 (7), 755-763 (1942); G.W. Kenner y col., J. Chem. Soc, 388 (1943)].

Dado el caso puede realizarse una separación de los enantiómeros y/o diaestereómeros ya en la etapa de los productos intermedios (VI), (X-A), (X-B) o (XII), que luego se someten por separado a las siguientes reacciones.

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

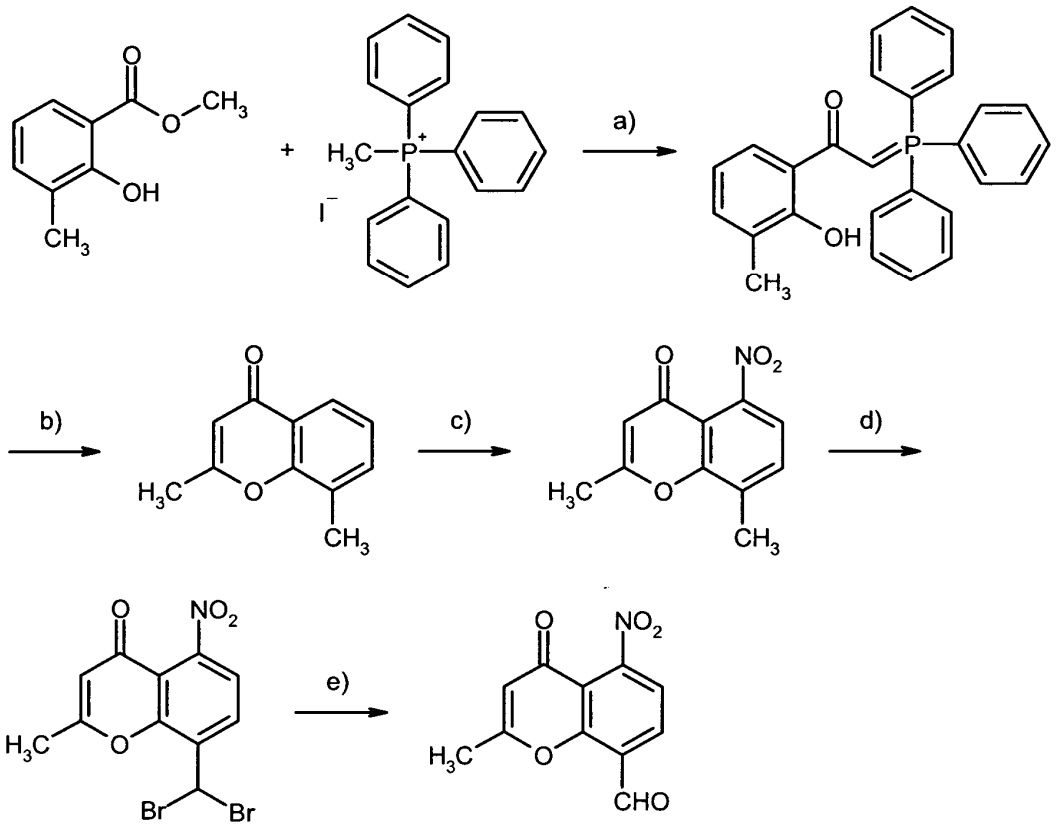
Esquema 1



[a): bromuro de alilo, carbonato de potasio, yoduro de potasio catalítico, acetona, reflujo; b): 230 ºC, 4 h; c): bis(benzonitril)dicloropaladio (II), tolueno, 120 ºC, 16 h; d): cloruro de acetilo, hidruro de sodio, THF, 10-25 ºC, 16

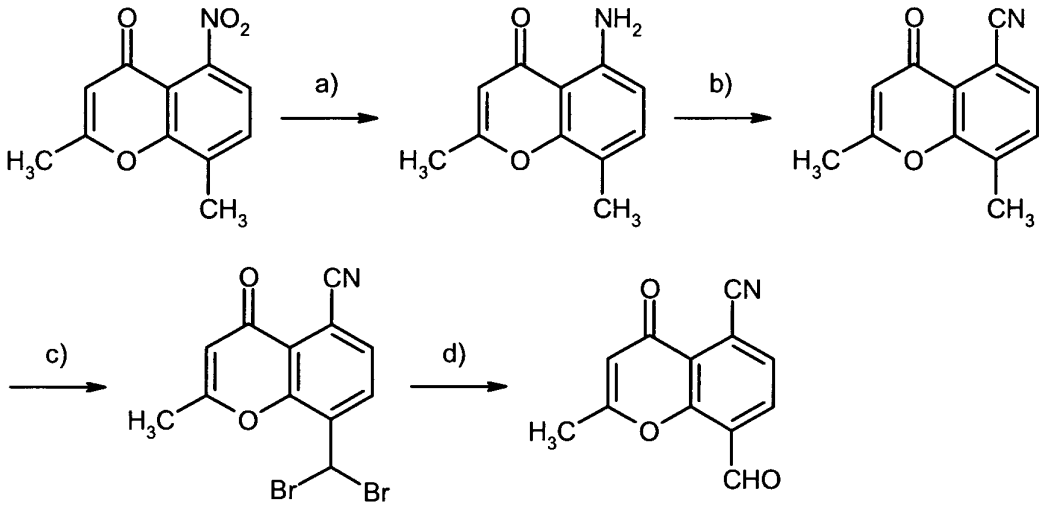
h; e): 1º ozono, diclorometano, -60 ºC, 30 min; 2º sulfuro de dimetilo].

Esquema 2



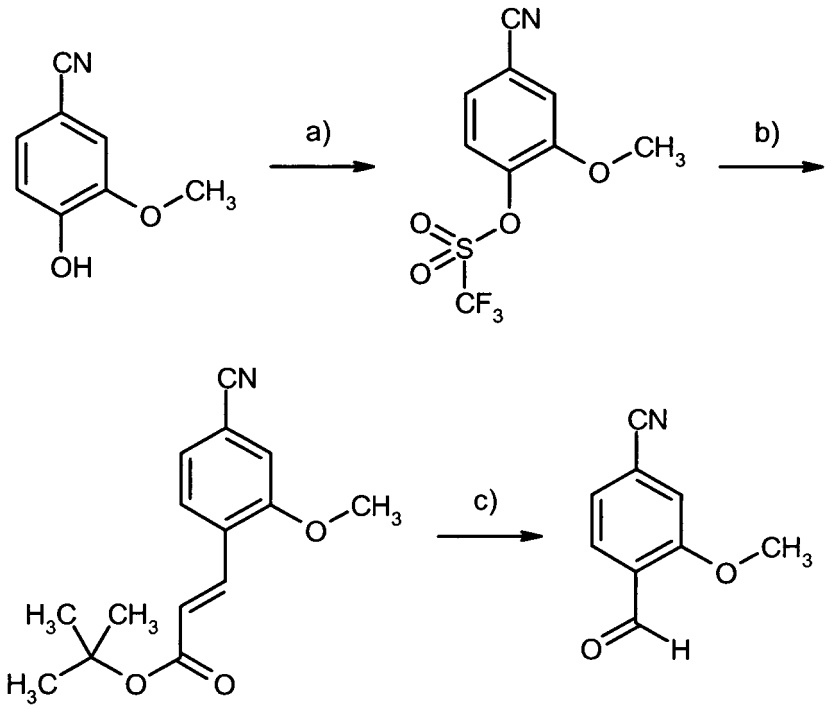
[a): n-butil-litio, THF, 60 ºC, 3 h; b): anhídrido de ácido acético, piridina, reflujo, 6 h; c): H_2SO_4 conc., HNO_3, 0 ºC, 1 h; d): *N*-bromosuccinimida, AIBN, tetraclorometano, reflujo; e): *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, acetonitrilo, reflujo].

Esquema 3



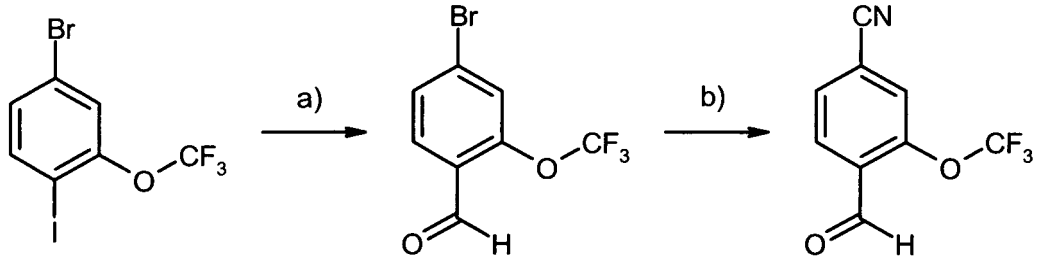
[a): cloruro de estaño (II) dihidratado, acetato de etilo, 70 ºC; b): 1º nitrito de sodio, ácido sulfúrico, 0 ºC, 1,5 h; 2º cianuro de cobre (I), cianuro de sodio, agua/acetato de etilo, 0 ºC, 45 min; c): *N*-bromosuccinimida, AIBN, tetraclorometano, reflujo; d): *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, acetonitrilo,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

Esquema 4



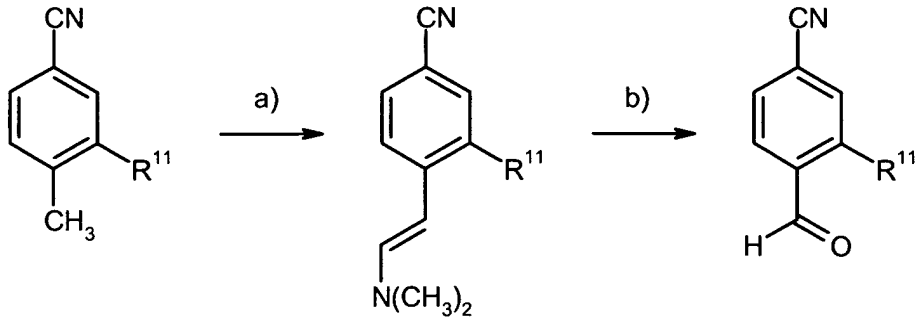
[a): anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, piridina, 0 ºC → TA, 30 min; b): éster *terc*-butílico de ácido acrílico, bis(trifenilfosfino)dicloropaladio (II), DMF, 120 ºC, 24 h; c): tetróxido de osmio catalítico, cloruro de benciltrietilamonio catalítico, peryodato de sodio, THF/agua, 20-25 ºC, 2 h].

Esquema 5



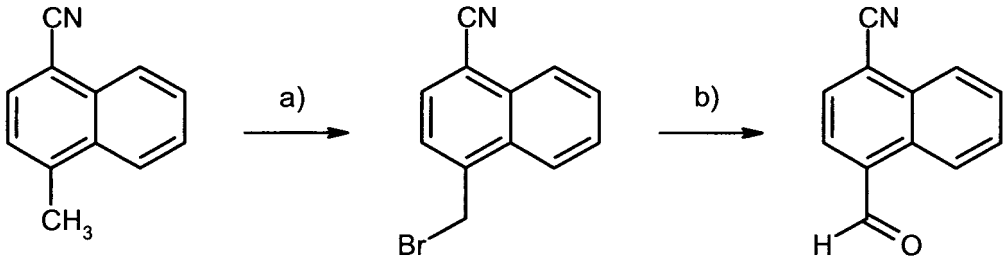
[a): n-butil-litio, THF, -78 ºC, luego *N*-formilmorfolina; b): cianuro de cinc, tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0), DMF, microondas 250 ºC / 5 min].

Esquema 6



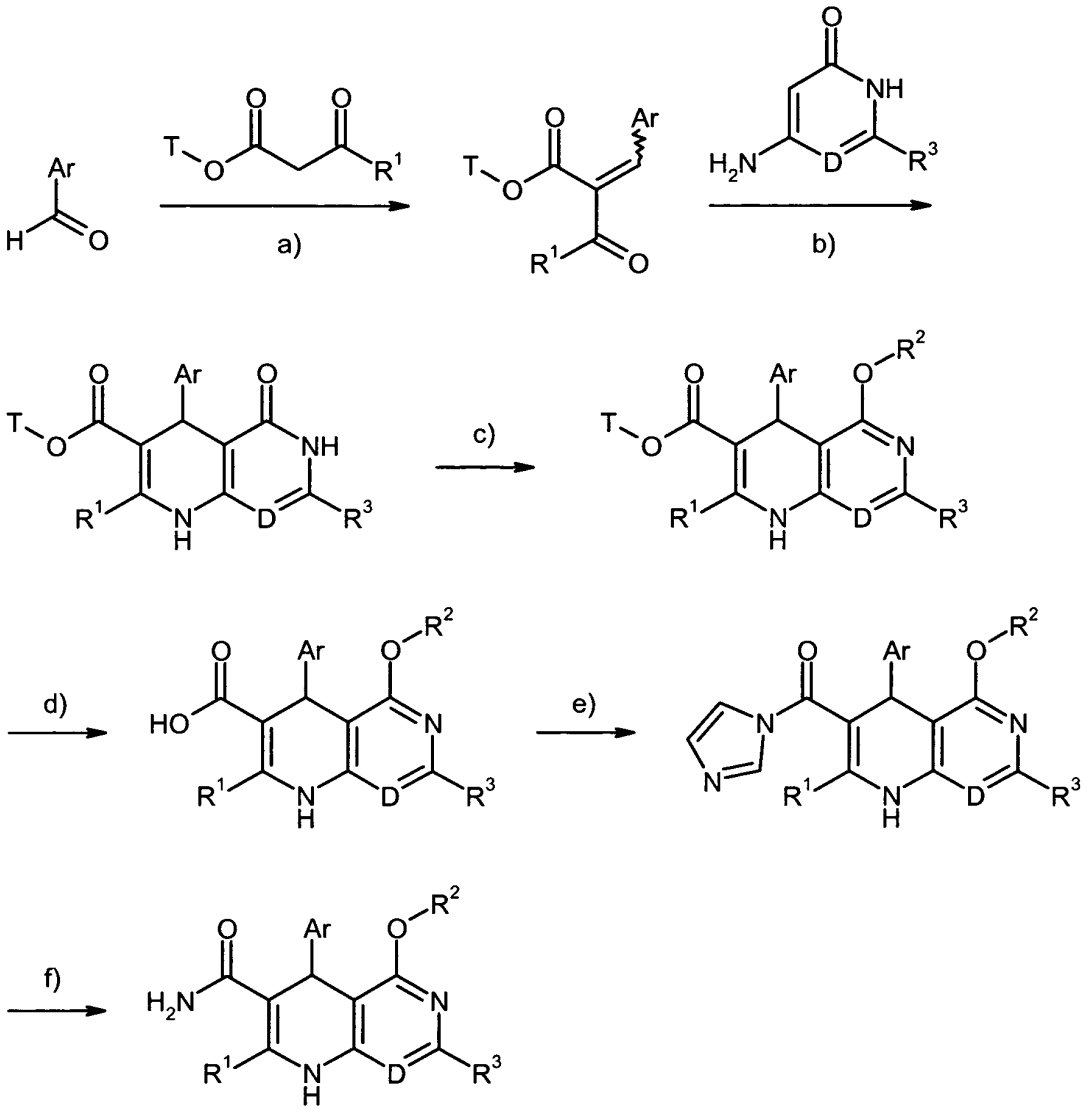
[a): *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal, DMF, 140-180 ºC; b): peryodato de sodio, THF/agua].

Esquema 7



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

Esquema 8



[a): piperidina/ácido acético catalítico, diclorometano, reflujo, 24 h; b): isopropanol, reflujo, 12-72 h; c): triflato o yoduro de alquilo, base, THF o DMF, TA; o tetrafluoroborato de trialquiloxonio, diclorometano, TA; u ortoformiato de trialquilo, ácido sulfúrico catalítico, 100-130 ºC; o R^{11}-SO_2-Cl, piridina, TA; d): T = 2-cianoetilo: NaOH acuoso, DME/agua, TA; T = alilo: $(PPh_3)_3RhCl$, agua/etanol/ácido acético, 75 ºC; e): 1,1'-carbonildiimidazol, éster etílico de ácido acético, TA, 12 h; f): amoniaco acuoso, DMF, 50-100 ºC, 0,5-12 h].

Los compuestos según la invención actúan como antagonistas del receptor mineralocorticoide y muestran un valioso espectro de acción farmacológico imprevisible. Por tanto, son adecuados para 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 distintas enfermedades y estados debidos a enfermedades, especialmente de enfermedades que se caracterizan o por un aumento de la concentración de aldosterona en plasma o por un cambio de la concentración en plasma de aldosterona respecto a la concentración en plasma de renina o van acompañados de estos cambios. Por ejemplo, son de mencionar: hiperaldosteronismo primario idiopático, hiperaldosteronismo con hiperplasia de la glándula suprarrenal, adenomas de la glándula suprarrenal y/o carcinomas de la glándula suprarrenal, hiperaldosteronismo con cirrosis hepática, hiperaldosteronismo con insuficiencia cardiaca, así como hiperaldosteronismo (relativo) con hipertonía esencial.

Los compuestos según la invención son además adecuados debido a su mecanismo de acción para la profilaxis de la muerte cardiaca súbita en pacientes que tienen un riesgo elevado de fallecer de una muerte cardiaca súbita. Éstos son especialmente pacientes que padecen, por ejemplo, una de las siguientes enfermedades: hipertonía primaria y secundaria, enfermedad cardiaca hipertensiva con o sin insuficiencia cardiaca congestiva, hipertonía resistente a

terapia, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, cardiomiopatías dilatadas, cardiomiopatías primarias congénitas como, por ejemplo, síndrome de Brugada, cardiomiopatías provocadas por la enfermedad de Chagas, choque, arteriosclerosis, arritmia auricular y ventricular, ataques transitorios e isquémicos, accidente cerebrovascular, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, trastornos de la circulación periférica, enfermedades obstructivas arteriales como claudicación intermitente, disfunción asintomática del ventrículo izquierdo, miocarditis, cambios hipertróficos del corazón, hipertonía pulmonar, espasmos de las arterias coronarias y de las arterias periféricas, trombosis, enfermedades tromboembólicas, así como vasculitis.

Los compuestos según la invención pueden usarse además para la profilaxis y/o el tratamiento de formación de edema como, por ejemplo, edema pulmonar, edema renal o edema debido a insuficiencia cardiaca, y de reestenosis, como después de terapias trombolíticas, angioplastias transluminales percutáneas (ATP) y angioplastias coronarias (PTCA), trasplantes de corazón, así como operaciones de derivación.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para uso como diurético ahorrador de potasio y en trastornos de electrolitos como, por ejemplo, hipercalcemia, hipernatremia o hipopotasemia.

Los compuestos según la invención son igualmente adecuados para el tratamiento de enfermedades renales como insuficiencia renal aguda y crónica, enfermedad renal hipertensiva, nefritis arteriosclerótica (crónica e intersticial), nefroesclerosis, insuficiencia renal crónica y enfermedades renales quísticas para prevenir lesiones renales que pueden causarse, por ejemplo, por inmunosupresores como ciclosporina A en trasplantes de órganos, así como en cáncer de riñón.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes mellitus y complicaciones diabéticas como, por ejemplo, neuropatía y nefropatía.

Los compuestos según la invención pueden usarse además para la profilaxis y/o el tratamiento de microalbuminuria, por ejemplo, debida a diabetes mellitus o hipertensión, así como de proteinuria.

Los compuestos según la invención también son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que van acompañadas o de un aumento de la concentración de glucocorticoides en plasma o de un aumento de la concentración local de glucocorticoides en el tejido (por ejemplo, del corazón). Son de mencionar, por ejemplo: trastornos de la función de la glándula suprarrenal que conducen a una sobreproducción de glucocorticoides (síndrome de Cushing), tumores de la corteza de la glándula suprarrenal con sobreproducción resultante de glucocorticoides, así como tumores de la hipófisis que producen autónomamente ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y de esta manera conducen a hiperplasias de la glándula suprarrenal con enfermedad de Cushing resultante.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de obesidad, del síndrome metabólico y de la apnea del sueño obstructiva.

Los compuestos según la invención pueden usarse además para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias que son causadas, por ejemplo, por virus, espiroquetas, hongos, bacterias o micobacterias, así como de enfermedades inflamatorias de etiología desconocida como la poliartritis, el lupus eritematoso, la peri o poliarteritis, la dermatomiositis, la esclerodermia y la sarcoidosis.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central como depresiones, estados de ansiedad y dolores crónicos, especialmente migraña, así como en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Parkinson.

Los compuestos según la invención también son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de lesiones vasculares, por ejemplo, después de operaciones como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), implantes de prótesis endovasculares, angioscopia coronaria, reoclusión o reestenosis después de operaciones de derivación, así como en disfunción endotelial, en enfermedad de Raynaud, en la tromboangitis obliterante (síndrome de Buerger) y en el síndrome de Tinnitus.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la invención pueden usarse solos o en caso de necesidad en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios otros principios activos, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades previamente mencionadas. Como principios activos de combinación adecuados son de mencionar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- los principios activos que disminuyen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ACE, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, bloqueantes de los receptores alfa, bloqueantes de los receptores beta e inhibidores de la cinasa rho;
- diuréticos, especialmente diurético con acción sobre el asa de Henle, así como tiazidas y diuréticos similares a tiazida;
- agentes con acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- principios activos modificadores del metabolismo de las grasas, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los agonistas de los receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como a modo de ejemplo y preferiblemente inhibidores de la síntesis de HMG-CoA-reductasa o de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de la CETP, inhibidores de la MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasas, adsorbentes de ácido gálico polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido gálico y antagonistas de la lipoproteína (a);
- nitratos orgánicos y donantes de NO como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-I, así como NO inhalativo;
- compuestos inotrópicamente positivos eficaces como, por ejemplo, glucósidos cardiacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina y dobutamina;
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de la PDE 5 como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo, así como inhibidores de la PDE 3 como amrinona y milrinona;
- péptidos natriuréticos como, por ejemplo, el “péptido natriurético auricular” (“atrial natriuretic peptide”) (ANP, anaritida), el “péptido natriurético de tipo B” (“B-type natriuretic peptide”) o el “péptido natriurético cerebral” (“brain natriuretic peptide”) (BNP, nesiritida), el “péptido natriurético de tipo C” (“C-type natriuretic peptide”) (CNP), así como urodilatina;
- sensibilizadores del calcio como, a modo de ejemplo y preferiblemente, levosimendan;
- estimulantes de la guanilatociclasa independientes de NO, pero dependientes de hemo, como especialmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- activadores de la guanilatociclasa independientes de NO y hemo, como especialmente los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- inhibidores de la elastasa neutrófila humana (HNE) como, por ejemplo, sivelestat o DX-890 (Reltran);
- los compuestos inhibidores de las cascadas de transducción de señales como, por ejemplo, inhibidores de la tirosincinasa, especialmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib; y/o
- los compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón como, a modo de ejemplo y preferiblemente, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina.

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

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio como, a modo de ejemplo y preferiblemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la angiotensina AII como, a modo de ejemplo y preferiblemente, losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embusartan.

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de la endotelina como, a modo de ejemplo y preferiblemente, bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la renina como, a modo de ejemplo y preferiblemente, aliskiren, SPP-600, SPP-635, SPP-676, SPP-800 o SPP-1148.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueante de los receptores alfa 1 como, a modo de ejemplo y preferiblemente, prazosina.

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

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

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

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

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

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa como, a modo de ejemplo y preferiblemente, rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, 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, los compuestos según la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

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

Por agentes modificadores del metabolismo de las grasas se entiende preferiblemente compuestos del grupo de los inhibidores de la CETP, agonistas de los receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como inhibidores de la síntesis de HMG-CoA-reductasa o de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de la MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes de ácido gálico polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido gálico, inhibidores de lipasas, así como de los antagonistas de la lipoproteína (a).

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de los receptores tiroideos como, a modo de ejemplo y preferiblemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiromo (CGS 26214).

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

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT como, a modo de ejemplo y preferiblemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

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

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

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

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

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácido gálico polimérico como, a modo de ejemplo y preferiblemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

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

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

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención, normalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines previamente mencionados.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden aplicarse de forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o prótesis endovascular.

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

Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración que liberan rápidamente y/o de forma modificada los compuestos según la invención que actúan según el estado de la técnica que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos sin recubrir o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/obleas que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede producirse evitando una etapa de resorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracárdica, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una resorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos, películas/obleas o cápsulas que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para el oído o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para extender sobre la piel, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral y la intravenosa.

Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de administración citadas. Esto puede producirse de una manera conocida en sí mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes figuran, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulgentes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), tintes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

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

No obstante, dado el caso puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, modo de preparación y momento o intervalo en el que o con el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente arreglárselas con menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En caso de administración de cantidades más grandes puede ser recomendable distribuir ésta en varias monodosis durante el día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

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

A. Ejemplos

<u>Abreviaturas y acrónimos:</u>

abs.	absoluto
AIBN	2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo
cat.	catalítico
CI	ionización química (en EM)
d	día(s)
CCF	cromatografía en capa fina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
ee	exceso enantiomérico
EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
ent	enantiómero / puro en enantiómero
eq	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
EM-CG	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases
% en peso	porcentaje en peso
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
conc.	concentrado
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos

min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida de media presión
EM	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
R_f	índice de retención (en CCL)
R_t	tiempo de retención (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
v/v	relación volumen a volumen (de una solución)
ac.	solución acuosa

Procedimientos de EM-CL y EM-CG:

Procedimiento 1 (EM-CL):

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

Procedimiento 2 (EM-CL):

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

Procedimiento 3 (EM-CL):

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

Procedimiento 4 (EM-CL):

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

Procedimiento 5 (EM-CG):

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

Procedimiento 6 (EM-CL):

Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40 ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (EM-CL):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40 ºC; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 8 (EM-CL):

Tipo de instrumento MS: Micromass ZQ; tipo de instrumento HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A

→ 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,01 min 90 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

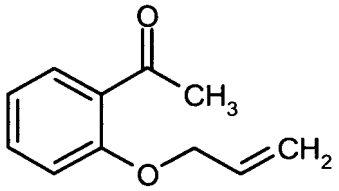
Procedimiento 9 (EM-CL):

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; flujo: 0,33 ml/min; horno: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:

Ejemplo 1A

1-[2-(Aliloxi)fenil]etanona

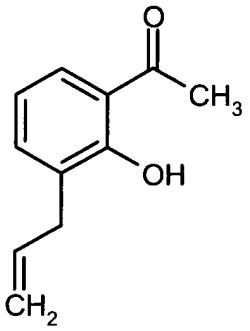


Se calientan 542 g (3,9 mol) de 2-hidroxiacetofenona con 592 g (4,9 mol) de bromuro de alilo, 1000 g (7,2 mol) de carbonato de potasio y 13,2 g (79 mmol) de yoduro de potasio en 2,4 litros de acetona durante 24 h a reflujo. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se filtra y el disolvente se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

RMN ^{1}H (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

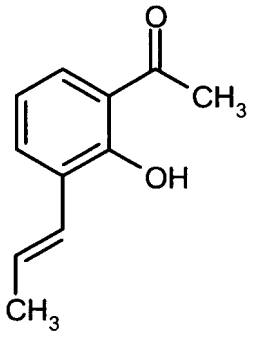


Se agitan 160 g (0,9 mol) de 1-[2-(aliloxi)fenil]etanona en un baño metálico durante 4 h a 230-240 ºC. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el producto se destila en un evaporador de capa fina a 140 ºC y 0,4 mbar (0,04 KPa). Se obtienen 155 g (97 % d. t.) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (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).

Ejemplo 3A

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



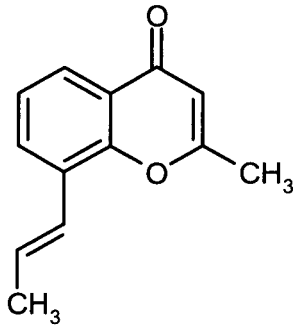
Se disuelven 40 g (227 mmol) de 1-(3-alil-2-hidroxifenil)etanona en 120 ml de tolueno y se mezclan con 2,17 g (5,6 mmol) de bis(benzonitril)dicloropaladio (II). La mezcla de reacción se calienta durante la noche a 120 ºC. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se filtra a través de tierra de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

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

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,91 (dd, 3H), 2,63 (s, 3H), 6,32 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,59 (m, 2H), 12,74 (s, 1H).

Ejemplo 4A

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



Se disponen 12,52 g (313,2 mmol) de hidruro de sodio al 60 % (suspensión en aceite mineral) bajo argón a 10 ºC en 300 ml de THF absoluto. A la suspensión se añaden lentamente gota a gota 18,4 g (104,4 mmol) de 1-{2-hidroxi-3-[(1*E*)-prop-1-en-1-il]fenil}etanona. Después de 15 min se añaden 9 g (114,9 mmol) de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se hidroliza con 300 ml de agua y se extrae varias veces con acetato de etilo.

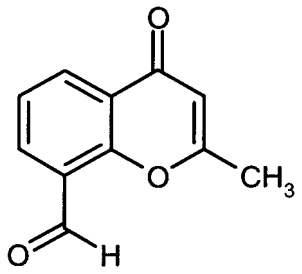
Después de lavar la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico se seca sobre sulfato de sodio. A continuación, el disolvente se elimina a vacío. El residuo se recoge en 200 ml de metanol y se calienta con 50 ml de ácido clorhídrico al 20 % durante 30 min hasta 80 ºC. A continuación, el disolvente se elimina a vacío y el residuo se mezcla con 400 ml de agua. Se extrae varias veces con diclorometano. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, el disolvente se elimina a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol 98:2). Se obtienen 10,5 g (50,2 % d. t.) del compuesto del título como aceite amarillo.

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

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 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-4*H*-cromen-8-carbaldehído



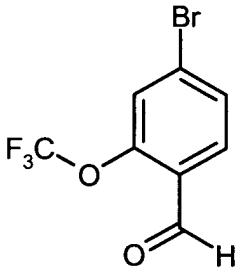
Se disuelven 18,5 g (62,8 mmol) de 2-metil-8-[(1*E*)-prop-1-en-1-il]-4*H*-cromen-4-ona en 400 ml diclorometano y se enfría hasta -60 ºC. En la solución de reacción se alimenta durante 30 min ozono. A continuación, la mezcla de reacción se mezcla con sulfuro de dimetilo. Después de calentar hasta temperatura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

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

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 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

4-Bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído



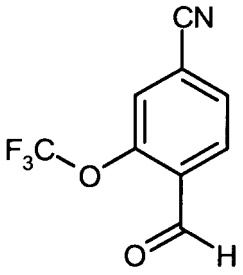
Se disuelven 20,00 g (54,51 mmol) de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)yodobenceno en 200 ml de THF y se enfría hasta -78 ºC. A continuación se añaden gota a gota 26,16 ml (65,41 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. Se agita posteriormente 30 min y a continuación se dosifican 14,43 g (125,37 mmol) de *N*-formilmorfolina. Después de detectarse la conversión completa (control por CCF), se solvoliza a -78 ºC con isopropanol. Después de calentarse hasta temperatura ambiente se mezcla con agua y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 5:1). Se obtienen 11,43 g (78 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CG (procedimiento 5): R_t = 4,24 min; EM (EI pos): m/z = 270 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,85-7,92 (m, 3H), 10,20 (s, 1H).

Ejemplo 7A

4-Formil-3-(trifluorometoxi)benzonitrilo



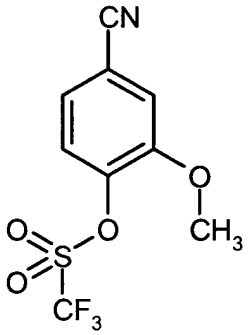
Se disuelven 10,63 g (39,51 mmol) de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído, 3,43 g (29,24 mmol) de cianuro de cinc y 1,37 g (1,19 mmol) de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) en 80 ml de DMF. A continuación, la mezcla de reacción se hace reaccionar en varias partes en un microondas monomodal (Emrys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

EM (EI pos): m/z = 215 $[M]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,85-7,91 (m, 3H), 10,20 (s, 1H).

Ejemplo 8A

Trifluorometanosulfonato de 4-ciano-2-metoxifenilo



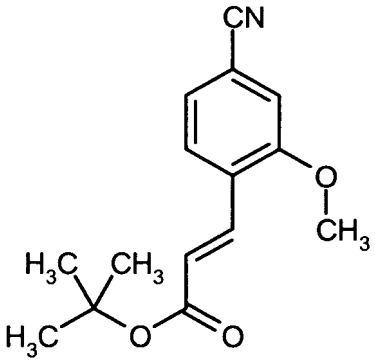
A una solución de 20 g (134 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzonitrilo en piridina (80 ml) se añaden gota a gota lentamente 24 ml (141 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de 25 ºC con ayuda de un baño con hielo. La suspensión se agita luego 1 h a TA. Se añade agua con hielo (400 ml) y la suspensión se sigue agitando hasta que se alcanza la temperatura ambiente. Luego se filtra, el sólido se disuelve en acetato de etilo y esta solución se lava con solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 37,13 g (92 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,54 min; EM (EI pos): m/z = 282 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,97 (s, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

Ejemplo 9A

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



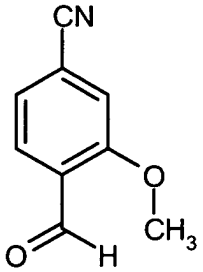
A una solución desgasificada de 37,13 g (132 mmol) de trifluorometanosulfonato de 4-ciano-2-metoxifenilo, 35 ml (245 mmol) de acrilato de *terc*-butilo y 90 ml (645 mmol) de trietilamina en DMF (250 ml) se añaden 4 g (5,7 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II). La solución se agita bajo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

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

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 10A

4-Formil-3-metoxibenzonitrilo



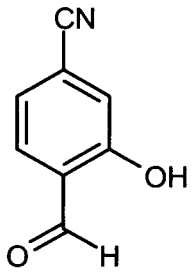
A una solución con agitación vigorosa de 48 g (185 mmol) de (2*E*)-3-(4-ciano-2-metoxifenil)acrilato de *terc*-butilo, 207 mg (0,81 mmol) de tetróxido de osmio y 1,4 g (6,14 mmol) de cloruro de benciltrietilamonio en 750 ml de agua/THF (2:1) se añaden en partes 79 g (370 mmol) de metaperyodato de sodio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

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,87 min; EM (EI pos): m/z = 162 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,98 (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 10,37 (s, 1H).

Ejemplo 11A

4-Formil-3-hidroxibenzonitrilo



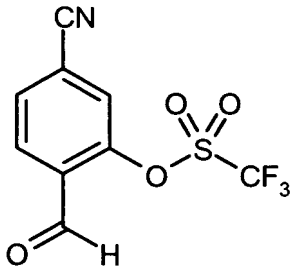
A una solución de 8 g (49,64 mmol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo en 80 ml de diclorometano anhidro se añaden gota a gota bajo atmósfera de argón a -78 ºC 100 ml de una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 100 mmol). La mezcla de reacción se agita hasta la completa reacción del producto de partida a TA (aproximadamente 5 días). La solución de reacción se ajusta luego de forma neutra a 0 ºC con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de 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.

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

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,38 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,38 (s, 1H).

Ejemplo 12A

Trifluorometanosulfonato de 5-ciano-2-formilfenilo



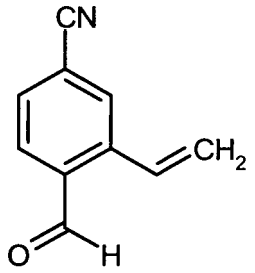
A una solución de 2 g (13,59 mmol) de 4-formil-3-hidroxibenzonitrilo y 2,5 ml (14,27 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 37 ml de diclorometano anhidro se añaden gota a gota bajo atmósfera de argón a 0 ºC 2,4 ml (14,27 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico. La mezcla de reacción se agita posteriormente 1 h a TA, luego 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 cromatografía en columna de 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.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,34 min; $[M+H]^+$ = 280

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,27 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

Ejemplo 13A

4-Formil-3-vinilbenzonitrilo



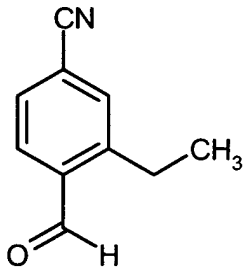
A una solución de 1 g (3,58 mmol) de trifluorometanosulfonato de 5-ciano-2-formilfenilo y 1,15 ml (3,94 mmol) de tri-n-butilvinilestannano en 6 ml de DMF anhidra y desgasificada se añaden bajo atmósfera de argón 125 mg (0,18 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II). La mezcla de reacción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

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

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 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 14A

3-Etil-4-formilbenzonitrilo

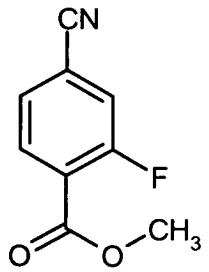


Una solución de 1,3 g (8,27 mmol) de 4-formil-3-vinilbenzonitrilo en 35 ml de etanol se mezcla con 880 mg de paladio al 10 % sobre carbón y se agita vigorosamente durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtra a través de una capa de tierra de infusorios, el residuo se lava con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

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 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 15A

4-Ciano-2-fluorobenzoato de metilo



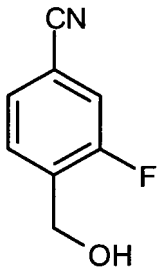
Se disuelven 13,20 g (79,9 mmol) de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico en 300 ml de acetona. A continuación se añaden sucesivamente 22,10 g (159,9 mmol) de carbonato de potasio y 9,08 ml (95,9 mmol) de sulfato de dimetilo. Se agita 20 h a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se mezcla luego con 300 ml de agua y la acetona se elimina en el rotavapor. Se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina luego a vacío. El sólido restante se usa conjuntamente sin más purificación. Se obtienen 16,1 g (84 % d. t.) del compuesto del título como sólido incoloro.

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

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,90 (s, 3H), 7,83 (dd, 1H), 8,01-8,08 (m, 2H).

Ejemplo 16A

3-Fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo



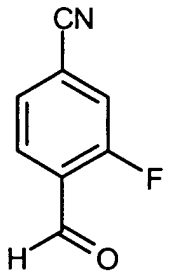
Se disuelven 16,10 g (89,9 mmol) de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo en 150 ml de metanol. A continuación se añade en partes 3,40 g (89,9 mmol) de borohidruro de sodio. Después de realizarse la reacción (control por CCF) se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico diluido y se extrae varias veces con diclorometano.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

EM-CG (procedimiento 5): R_t = 6,51 min; $[M]^+$ (EI pos): m/z = 151

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,61 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 7,61-7,74 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H).

Ejemplo 17A

3 -Fluoro-4-formilbenzonitrilo



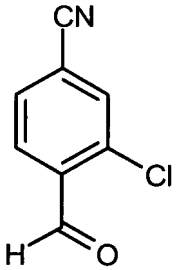
Se disuelve 1,00 g (6,62 mmol) de 3-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo en 50 ml de diclorometano y se mezcla con 9,20 g (105,9 mmol) de óxido de manganeso (IV). Se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se filtra a través de una columna corta de tierra de infusorios. El disolvente se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

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

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,89 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 10,24 (d, 1H).

Ejemplo 18A

3-Cloro-4-formilbenzonitrilo



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 *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal. Se agita 20 h a 140 ºC y luego 4 h a 180 ºC de temperatura del baño de aceite. Los componentes volátiles se separan en el rotavapor y el residuo restante se hace reaccionar directamente más adelante.

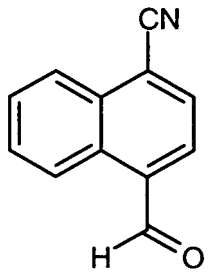
El 3-cloro-4-[2-(dimetilamino)vinil]benzonitrilo bruto así obtenido se recoge en 500 ml de THF/agua (1:1) y se mezcla con 77,6 g (362,9 mmol) de peryodato de sodio. Se agita 18 h a temperatura ambiente y a continuación el precipitado precipitado se separa por filtración. El filtrado se mezcla con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio y el disolvente se elimina en el rotavapor. El producto bruto se purifica por 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.

EM-CG (procedimiento 5): R_t = 6,64 min; $[M]^+$ (EI pos): m/z = 165

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,97-8,03 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 10,34 (d, 1H).

Ejemplo 19A

4-Formil-1-naftonitrilo



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 con 245 mg (1,50 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo. Se agita durante la noche a temperatura de reflujo. Después de enfriarse, el producto se separa por filtración. Se obtienen 2,75 g (74,7 % d. t.) de 4-(bromometil)-1-naftonitrilo del 90 % de pureza que se hace reaccionar sin más purificación.

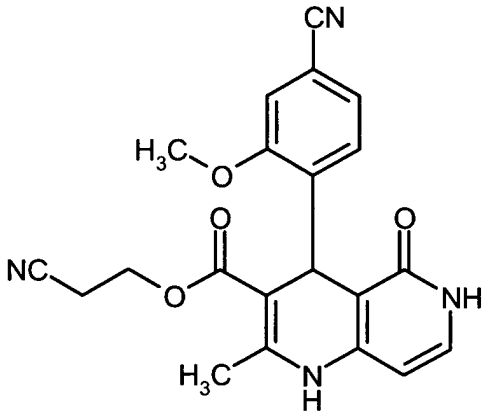
Se disuelven 2,75 g (11,17 mmol) del bromuro así obtenido en 60 ml de acetonitrilo y se mezclan con 2 g de tamiz molecular (3Å). A continuación se añaden 1,44 g (12,29 mmol) de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtra luego a través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

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,27 min; $[M+H]^+$ (EI pos): m/z = 182

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 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 20A

4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo



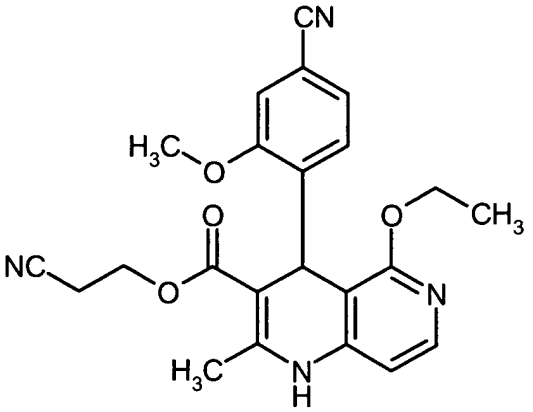
Se disuelven 14,63 g (90,81 mmol) del compuesto del ejemplo 10A, 10,00 g (90,81 mmol) de 4-aminopiridin-2(1*H*)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., *Tetrahedron* 55, 11985-11996 (1999)] y 15,65 g (90,81 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-cianoetilo [Yamamoto, T. y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 798-802 (2006)] en 300 ml de isopropanol y se agita durante 3 días bajo argón a temperatura de reflujo. La mezcla se concentra después y a continuación se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: inicialmente éster etílico de ácido acético, luego diclorometano/metanol 10:1). Las fracciones de producto obtenidas se concentran y a continuación se recogen en poco éster etílico de ácido acético. El producto precipitado se separa por filtración y se seca durante la noche a vacío a 40 ºC. Se obtienen 10,11 g (27 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 1,83 min; EM (EI pos): m/z = 391 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,27 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,96-4,14 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 5,87 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 9,30 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 21A

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



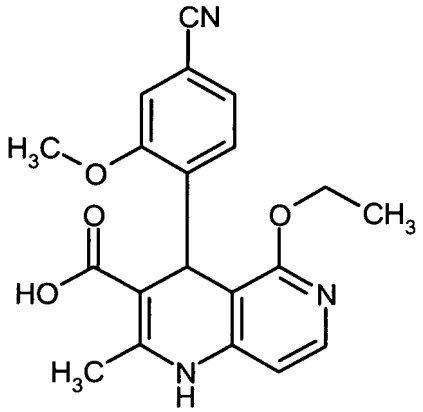
Se suspenden 10,00 g (25,62 mmol) del compuesto del ejemplo 20A en 250 ml de éster trietílico de ácido ortofórmico y se calienta hasta 130 ºC. La mezcla de reacción se mezcla luego durante un espacio de tiempo de en total 8 horas con 15 gotas cada hora de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se agita posteriormente durante la noche a la misma temperatura. Después de enfriarse, el ortoéster en exceso se elimina en el rotavapor y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 1:1). Se obtienen 7,20 g (65 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 2,82 min; EM (EI pos): m/z = 419 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,12 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,99-4,13 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 9,53 (s, 1H).

Ejemplo 22A

Ácido 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico



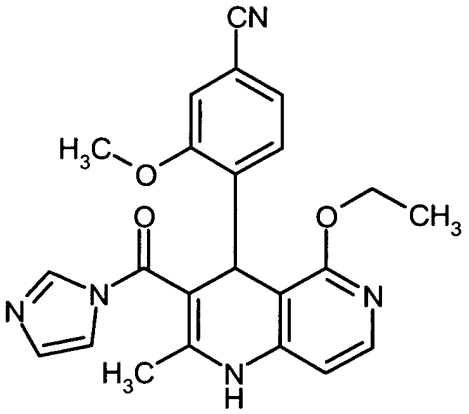
Se disuelven 7,20 g (17,21 mmol) del compuesto del ejemplo 21A en 200 ml de 1,2-dimetoxietano/agua (3:1 v/v), se mezcla con 34,42 ml (34,42 mmol) de solución cáustica 1 N y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se mezcla luego con 100 ml de éter dietílico y 100 ml de agua, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se ajusta a pH 4-5 con ácido clorhídrico 1 N. La suspensión formada se agita 1 h y el sólido precipitado se separa a continuación por filtración. El precipitado se lava con agua y algo de éter dietílico. Después del secado a 40 ºC a vacío se obtienen 3,57 g (57 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 2,32 min; EM (EI pos): m/z = 366 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-Cl_6): δ = 1,12 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,34 (s, 1H).

Ejemplo 23A

4-[5-Etoxi-3-(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-4-il]-3-metoxibenzonitrilo

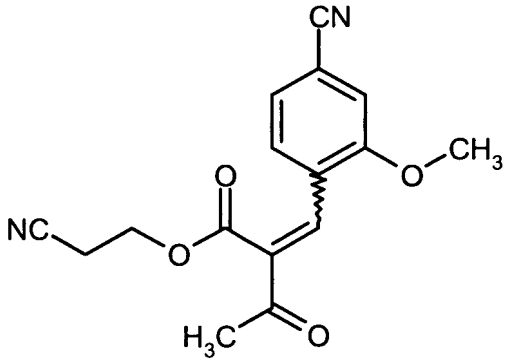


Se disponen 1,20 g (3,28 mmol) del compuesto del ejemplo 22A en 25 ml de éster etílico de ácido acético, se mezcla con 0,666 g (4,11 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra en el rotavapor y el producto bruto así obtenido se usa sin purificación para otras reacciones.

EM (EI pos): m/z = 416 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24A

3-Oxobutanoato de 2-cianoetil 2-(4-ciano-2-metoxibencilideno)

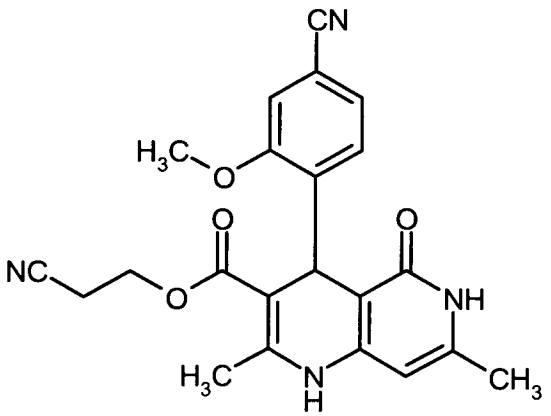


Se disuelven 3,00 g (18,62 mmol) del compuesto del ejemplo 10A, 3,18 g (20,48 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-cianoetilo [Yamamoto, T. y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 798-802 (2006)], 213 µl (3,72 mmol) de ácido acético y 368 µl (3,72 mmol) de piperidina en 50 ml de diclorometano anhidro y se agita durante la noche a reflujo en el separador de agua. Los componentes volátiles se separan después en el rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: gradiente de ciclohexano/éster etílico de ácido acético 7:3 → 1:1). Se obtienen 2,77 g (48 % d. t.) del compuesto del título como mezcla de los isómeros *E/Z*.

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 2,89 y 3,00 min; EM (EI pos): m/z = 299 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25A

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



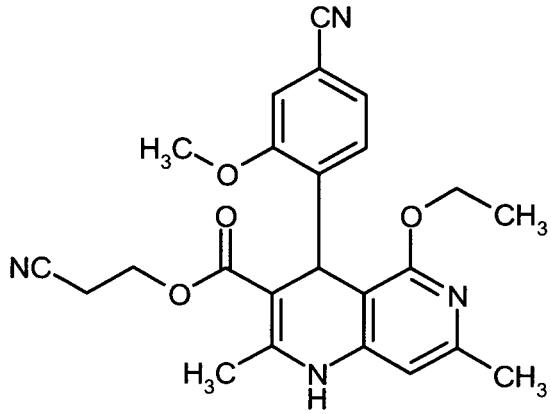
Se disponen 1,49 g (5,00 mmol) del compuesto del ejemplo 24A en 30 ml de 2-propanol, se mezcla con 620 mg (5,00 mmol) de 4-amino-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona [Bisagni, E., Hung, N.C., Synthesis, 765-766 (1984)] y a continuación se agita durante la noche a temperatura de reflujo. Después de enfriarse, el precipitado se separa por filtración, se lava con éter dietílico y se seca a alto vacío. Se obtienen 1,53 g (76 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,73 min; EM (EI pos): m/z = 405 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-Cl_6): δ = 2,05 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,96-4,13 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 5,64 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 9,22 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 26A

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



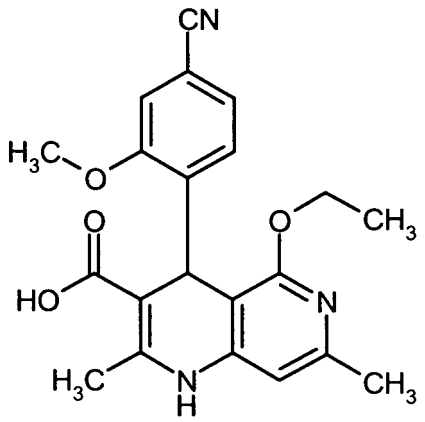
Se suspenden 1,52 g (3,76 mmol) del compuesto del ejemplo 25A en 40 ml de éster trietílico de ácido ortofórmico y se calienta hasta 130 ºC. La mezcla de reacción se mezcla luego durante un espacio de tiempo de en total 8 horas con 10 gotas cada hora de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se agita posteriormente durante la noche a la misma temperatura. Después de enfriarse, el ortoéster en exceso se elimina en el rotavapor y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 1:1). Las fracciones de producto se reúnen, el disolvente se elimina y el residuo se recoge en poco metanol. El producto que va a cristalizarse se separa por filtración. Después del secado a alto vacío se obtienen 1,09 g (67 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,23 min; EM (EI pos): m/z = 433 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,11 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,97-4,12 (m, 4H), 5,32 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 9,43 (s, 1H).

Ejemplo 27A

Ácido 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,7-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico



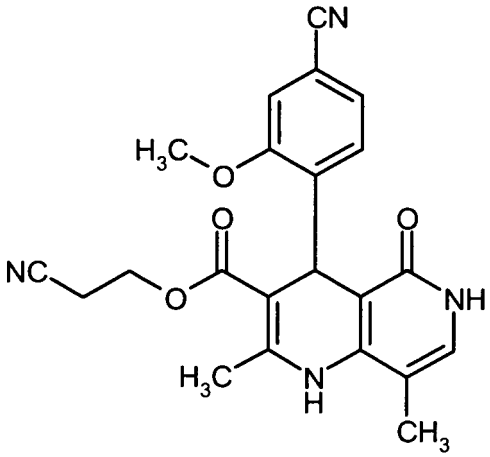
Se disuelven 642 mg (2,52 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 40 ml de 1,2-dimetoxietano/agua (3:1 v/v), se mezcla con 5,04 ml (5,04 mmol) de solución cáustica 1 N y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se mezcla luego con 30 ml de éter dietílico y 30 ml de agua, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se ajusta a pH 4-5 con ácido clorhídrico 1 N. La suspensión formada se agita 1 h y el sólido precipitado se separa a continuación por filtración. El precipitado se lava con agua y algo de éter dietílico. Después del secado a vacío a 40 ºC se obtienen 642 mg (67 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,87 min; EM (EI pos): m/z = 380 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,11 (t, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,31 (s, 1H).

Ejemplo 28A

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



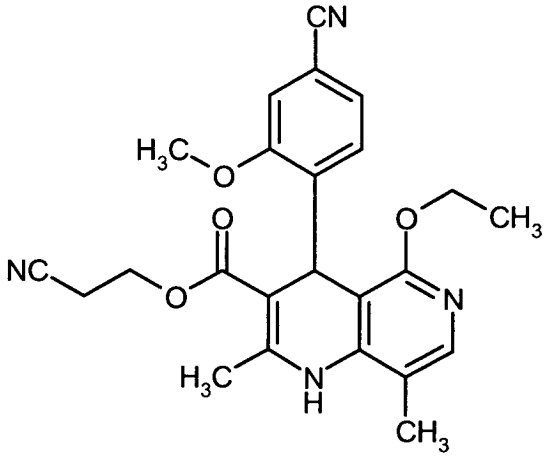
Se disponen 2,69 g (9,00 mmol) del compuesto del ejemplo 24A en 45 ml de 2-propanol, se mezcla con 1,17 g (9,00 mmol) de 4-amino-5-metilpiridin-2(1*H*)-ona [Bisagni, E., Hung, N.C., *Synthesis*, 765-766 (1984)] y a continuación se agita durante la noche a temperatura de reflujo. Después de enfriarse, el precipitado se separa por filtración, se lava con éter dietílico y se seca a alto vacío. Se obtienen 2,22 g (61 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,75 min; EM (EI pos): m/z = 405 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 29A

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

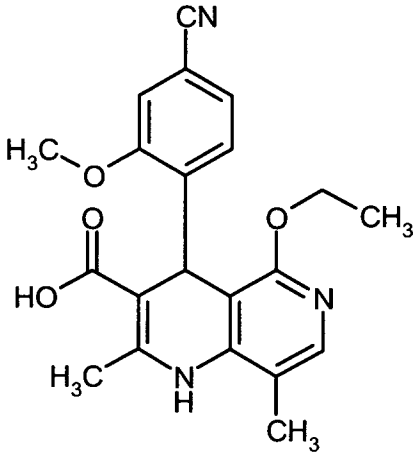


Se suspenden 2,22 g (5,44 mmol) del compuesto del ejemplo 28A en 100 ml de éster trietílico de ácido ortofórmico y se calienta hasta 130 ºC. La mezcla de reacción se mezcla luego durante un espacio de tiempo de en total 8 horas con 10 gotas cada hora de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se agita posteriormente durante la noche a la misma temperatura. Después de enfriarse, el ortoéster en exceso se elimina en el rotavapor y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: inicialmente diclorometano, luego isohexano/éster etílico de ácido acético 1:1). Las fracciones de producto se reúnen, el disolvente se elimina y el residuo se cristaliza en éster etílico de ácido acético/éter dietílico. El precipitado se separa por filtración y se seca a alto vacío. Se obtienen 1,80 g (77 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 3,02 min; EM (EI pos): m/z = 433 $[M+H]^+$ RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,11 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,01-4,13 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 30A

Ácido 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico



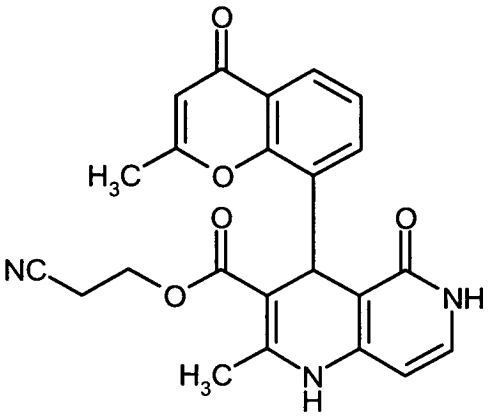
Se disuelven 1,75 g (4,05 mmol) del compuesto del ejemplo 29A en 60 ml de 1,2-dimetoxietano/agua (2:1 v/v), se mezclan con 8,09 ml (8,09 mmol) de solución cáustica 1 N y se agita una hora a temperatura ambiente. La mezcla se mezcla luego con 30 ml de éter dietílico y la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 6 N. El precipitado formado se separa por filtración y se lava con agua, así como con algo de éter dietílico. Después del secado a 40 ºC en la estufa de secado al vacío se obtienen 1,47 g (96 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 2,50 min; EM (EI pos): m/z = 380 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,14 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 11,43 (s a, 1H).

Ejemplo 31A

2-Metil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo

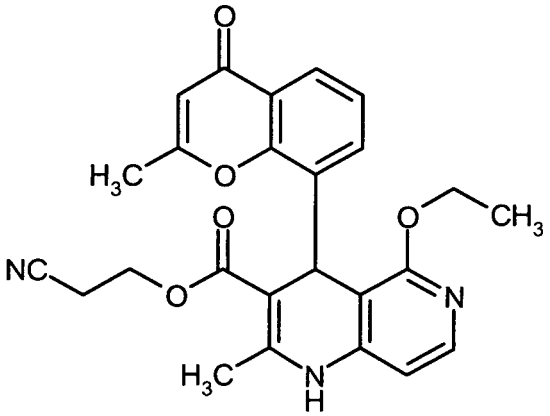


Se disuelven 3,00 g (15,94 mmol) del compuesto del ejemplo 5A, 1,75 g (15,94 mmol) de 4-aminopiridm-2(1*H*)-ona [Searls, T., McLaughlin, L. W., *Tetrahedron* 55, 11985-11996 (1999)] y 2,47 g (15,94 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-cianoetilo [Yamamoto, T. y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 16, 798-802 (2006)] en 60 ml de etanol y se agita durante la noche bajo argón a temperatura de reflujo. El producto precipitado se separa luego por filtración, se lava con etanol y éter dietílico y se seca a alto vacío. Se obtienen 2,30 g (35 % d. t.) del compuesto del título en forma de cristales coloreados.

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 1,59 min; EM (EI pos): m/z = 418 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32A

5-Etoxi-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo



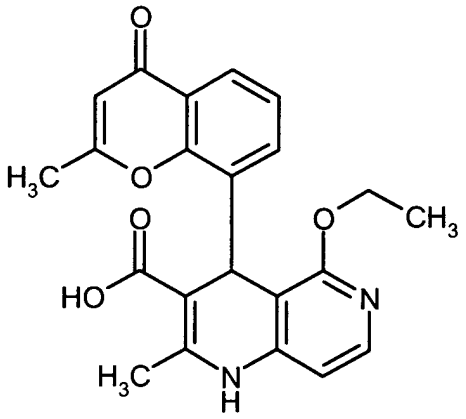
Se suspenden 2,20 g (5,27 mmol) del compuesto del ejemplo 31A en 80 ml de éster trietílico de ácido ortofórmico y se calienta hasta 130 ºC. La mezcla de reacción se mezcla luego durante un espacio de tiempo de en total 8 horas con 5 gotas cada hora de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se agita posteriormente durante la noche a la misma temperatura. Después de enfriarse, el ortoéster en exceso se elimina en el rotavapor y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: inicialmente diclorometano, luego éster etílico de ácido acético, finalmente éster etílico de ácido acético/metanol 20:1). Las fracciones de producto se concentran hasta un volumen de aproximadamente 5 ml. El producto precipitado se separa por filtración y después de lavarse con éster etílico de ácido acético y éter dietílico se seca a alto vacío. Se obtienen 282 mg (12 % d. t.) del compuesto del título en forma de cristales marrones.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,96 min; EM (EI pos): m/z = 446 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,01 (t, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,74 (m, 2H), 3,96-4,13 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 9,69 (s, 1H).

Ejemplo 33A

Ácido 5-etoxi-2-metil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico



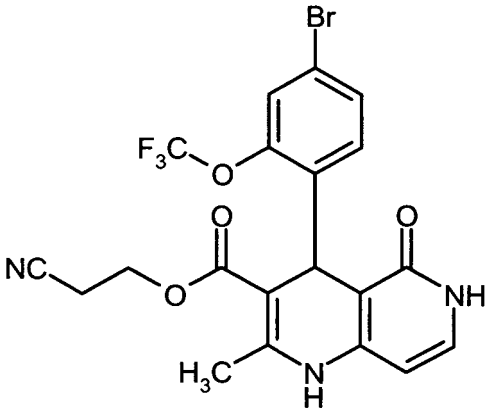
Se disuelven 270 mg (0,61 mmol) del compuesto del ejemplo 32A en 15 ml de 1,2-dimetoxietano/agua (2:1 v/v), se mezcla con 1,21 ml (1,21 mmol) de solución cáustica 1 N y se agita 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla luego con 30 ml de éter dietílico. La fase acuosa se separa y se acidifica con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado producido se separa por filtración y se lava con agua y algo de éter dietílico. Después del secado a 40 ºC a vacío se obtienen 167 mg (70 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 2,01 min; EM (EI pos): m/z = 393 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,02 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 9,42 (s, 1H), 11,45 (s a, 1H).

Ejemplo 34A

4-[4-Bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo

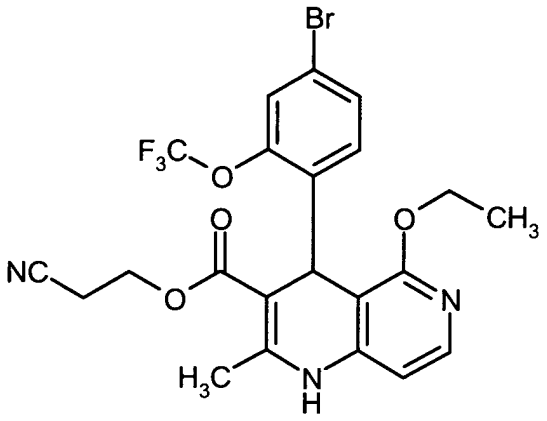


Se disponen 10,00 g (31,17 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 6,41 g (31,17 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-cianoetilo [Yamamoto, T. y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 798-802 (2006)] en 100 ml de 2-propanol, se mezcla con 4,09 g (37,17 mmol) de 4-aminopiridin-2(1*H*)-ona [Searls, T., McLaughlin, L.W., *Tetrahedron* 55, 11985-11996 (1999)] y a continuación se agita tres días a temperatura de reflujo. Después de enfriarse, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: diclorometano/metanol 10:1). Se obtienen 7,38 g (36 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 2,84 min; EM (EI pos): m/z = 499 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35A

4-[4-Bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo



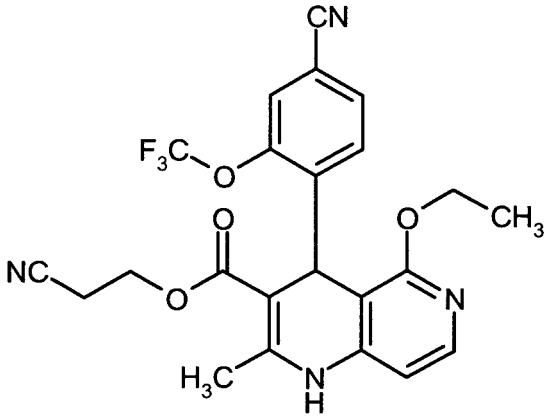
Se suspenden 7,30 g (13,19 mmol) del compuesto del ejemplo 34A en 150 ml de éster trietílico de ácido ortofórmico y se calienta hasta 130 ºC. La mezcla de reacción se mezcla luego durante un espacio de tiempo de en total 7 horas con 15 gotas cada hora de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se agita posteriormente durante la noche a la misma temperatura. Después de enfriarse, el ortoéster en exceso se elimina en el rotavapor y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 1:1). Se obtienen 4,59 g (64 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,74 min; EM (EI pos): m/z = 527 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,17 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,99-4,21 (m, 4H), 5,29 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 36A

4-[4-Ciano-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo



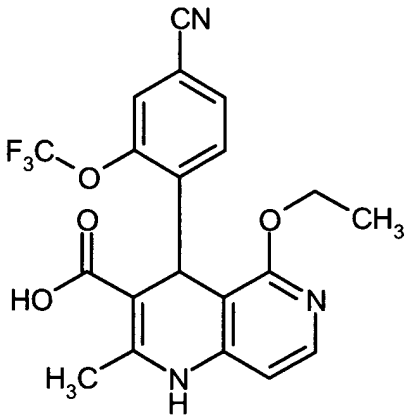
Se disuelven 4,59 g (8,72 mmol) del compuesto del ejemplo 35A, 758 mg (6,45 mmol) de cianuro de cinc y 504 mg (0,436 mmol) de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) en 40 ml de DMF y a continuación, repartida en tres mezclas, se calienta en un microondas monomodal (Emrys Optimizer) durante 5 min hasta 220 ºC. Las mezclas por separado se reúnen de nuevo después y el disolvente se elimina en el rotavapor. El producto bruto se recoge en éster etílico de ácido acético y se filtra a través de tierra de infusorios. La fase orgánica se lava con agua (2 x) y con solución saturada de cloruro sódico. Después de separarse por destilación el disolvente, el producto bruto se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 7:3 → 1:1). Se obtienen 1,40 g (31 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,48 min; EM (EI pos): m/z = 473 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,10 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 4,00-4,21 (m, 4H), 5,36 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,66-7,74 (2H), 7,79 (d, 1H), 9,70 (s, 1H).

Ejemplo 37A

Ácido 4-[4-ciano-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico



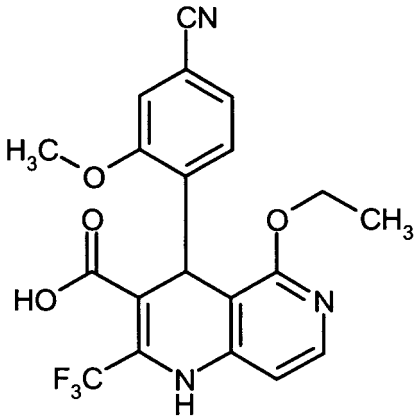
Se disuelven 1400 mg (2,96 mmol) del compuesto del ejemplo 36A en 35 ml de 1,2-dimetoxietano/agua (2,5:1 v/v), se mezcla con 5,93 ml (5,93 mmol) de solución cáustica 1 N y se agita 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla luego con 50 ml de éter dietílico y 50 ml de agua. La fase acuosa se separa y se ajusta a un valor de pH 4-5 con ácido clorhídrico 1 N. La suspensión formada se agita a continuación 1 h. El precipitado formado se separa por filtración y se lava con agua y algo de éter dietílico. Después del secado a vacío se obtienen 850 mg (68 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,19 min; EM (EI pos): m/z = 420 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,11 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 9,42 (s, 1H), 11,62 (s, 1H).

Ejemplo 38A

Ácido 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico



El compuesto del título puede obtenerse a partir de cantidades estequiométricas de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo (ejemplo 10A), 4-aminopiridin-2(1*H*)-ona [Searls, T., McLaughlin, L. W., *Tetrahedron* 55, 11985-11996 (1999)] y 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de alilo [Moseley, J.D., *Tetrahedron Lett*. 46, 3179-3181 (2005)]. En este caso se realiza inicialmente la síntesis de la dihidropiridina en etanol sin la adición de aditivos durante la noche a temperatura de reflujo. El producto intermedio inicialmente producido 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2-hidroxi-5-oxo-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de alilo puede deshidratarse luego según un procedimiento de la bibliografía con ácido acético [véase Moseley, J.D., *Tetrahedron Lett.* 46, 3179-3181 (2005)]. A continuación, análogamente a la síntesis del ejemplo 29A puede obtenerse 4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de alilo mediante reacción con ortoformiato de trietilo. La disociación final del éster

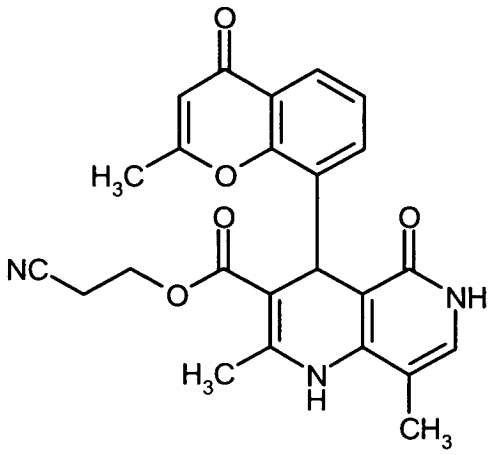
alílico mediante el catalizador de Wilkinson [cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio (I)] en ácido acético proporciona el compuesto del título [véase Moseley, J.D., *Tetrahedron Lett.* 46, 3179-3181 (2005)].

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 2,98 min; EM (EI pos): m/z = 420 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,09 (t, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,98-4,16 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 9,62 (s, 1H).

Ejemplo 39A

2,8-Dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo



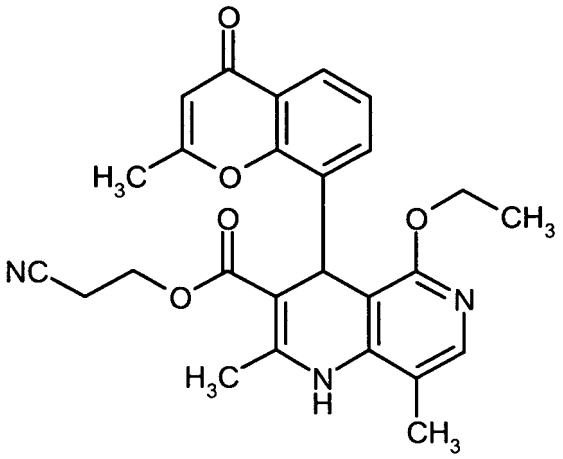
Se disuelven 1,50 g (7,97 mmol) del compuesto del ejemplo 5A, 1,86 g (9,57 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-cianoetilo [Yamamoto, T. y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 798-802 (2006)], 91 µl (1,59 mmol) de ácido acético, así como 158 µl (1,59 mmol) de piperidina en 30 ml diclorometano anhidro y se agita durante la noche a reflujo en el separador de agua. Luego se lava con agua, la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y los componentes volátiles se eliminan en el rotavapor. Se mezclan 2,91 g (aproximadamente 7,33 mmol) del (2*Z*)-2-[(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)metiliden]-3-oxobutanoato de 2-cianoetilo bruto así obtenido con 0,990 g (9,00 mmol) de 4-amino-5-metilpiridin-2(1*H*)-ona [Bisagni, E., Hung, N.C., *Synthesis*, 765-766 (1984)], se recoge en 40 ml de 2-propanol y se agita durante la noche a temperatura de reflujo. Después de enfriarse, el precipitado resultante se separa por filtración y se lava con poco éter dietílico. Después del secado a alto vacío se obtienen 1,20 g (38 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 8): R_t = 1,00 min; EM (EI pos): m/z = 432 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,06 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,98-4,14 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,78 (s a, 1H).

Ejemplo 40A

5-Etoxi-2,8-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo



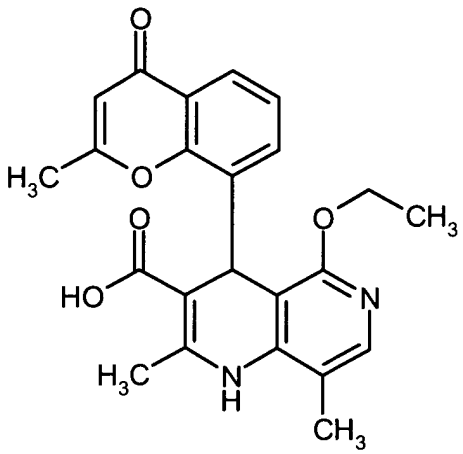
Se recogen 1,20 g (2,78 mmol) del compuesto del ejemplo 39A y 9,25 ml (55,6 mmol) de éster trietílico de ácido ortofórmico en 30 ml de DMF seca, se calienta hasta 130 ºC y se mezcla con 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Después de 2 h, un control por HPLC muestra la conversión completa. Después de enfriarse, los componentes volátiles se eliminan en el rotavapor y el producto bruto se purifica por MPLC (cartucho Biotage 40 M, eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtienen 640 mg (50 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 9): R_t = 0,99 min; EM (EI pos): m/z = 460 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,01 (t, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,93-4,14 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 41A

Ácido 5-etoxi-2,8-dimetil-4-(2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-il)-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico



Se disuelven 640 mg (1,39 mmol) del compuesto del ejemplo 40A en 30 ml de 1,2-dimetoxietano/agua (2:1 v/v), se mezcla con 2,76 ml (2,76 mmol) de solución cáustica 1 N y se agita 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla a continuación con 20 ml de éter dietílico. La fase acuosa se separa, se ajusta a un valor de pH de 4-5 con ácido clorhídrico 1 N y se extrae tres veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas se reúnen y se secan con sulfato de magnesio. Los componentes volátiles se separan en el rotavapor. Después del secado a vacío se obtienen 335 mg (56 % d. t.) del compuesto del título del 94 % de pureza (EM-CL).

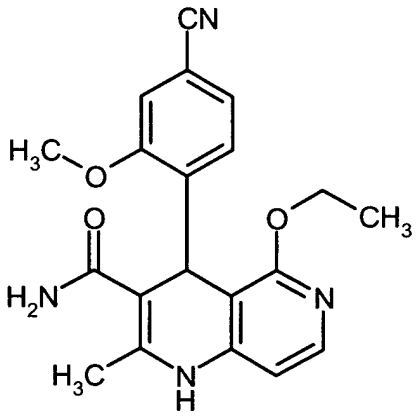
EM-CL (procedimiento 8): R_t = 1,21 min; EM (EI pos): m/z = 407 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,01 (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,90-4,10 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,52 (s a, 1H).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

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



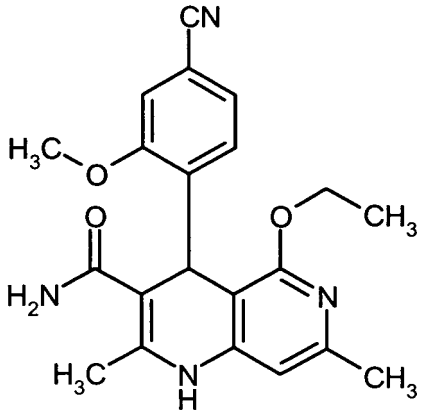
Se disponen 100 mg (aproximadamente 0,24 mmol) del compuesto del ejemplo 23A en 3 ml de DMF. A continuación se mezcla con 2,94 mg (0,024 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 340 µl de amoniaco (solución al 28 % en peso en agua, 2,41 mmol) y se acondiciona térmicamente 3 h a 100 ºC. Después de enfriarse, el producto bruto se purifica directamente por HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 32 mg (37 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,57 min; EM (EI pos): m/z = 365 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,07 (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,66 (s a, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 2

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



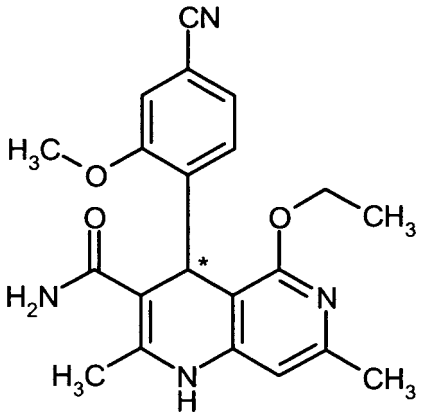
Se disponen 640 mg (1,69 mmol) del compuesto del ejemplo 27A en 30 ml de éster etílico de ácido acético, se mezcla con 342 mg (2,11 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente. Un control por CCF (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/éster etílico 1:1 o diclorometano/metanol 9:1) muestra la conversión completa. Los componentes volátiles se eliminan en el rotavapor y el residuo se recoge en 20 ml de DMF. A continuación se añaden 2,36 ml de amoniaco (solución al 28 % en peso en agua, 16,87 mmol) y la mezcla de reacción se acondiciona térmicamente 8 h a 50 ºC. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 368 mg (58 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 1,91 min; EM (EI pos): m/z = 379 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,02 (q, 2H), 5,32 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,62 (s a, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,71 (s, 1H).

Ejemplo 3

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



El racemato del ejemplo 2 puede separarse a escala preparativa por HPLC en fase quiral en sus enantiómeros [columna: Chiralpak IA, 250 mm x 20 mm; eluyente: éter metil-*terc*-butílico/metanol 85:15 (v/v); flujo: 15 ml/min; temperatura: 30 ºC; detección UV: 220 nm].

Enantiómero (-):

HPLC: R_t = 5,28 min, ee >98 % [columna: Chiralpak IA, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: éter metil-*terc*-butílico/metanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 ºC; detección UV: 220 nm];

Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 19,8 ºC, c = 0,50500 g / 100 ml): -239,3º.

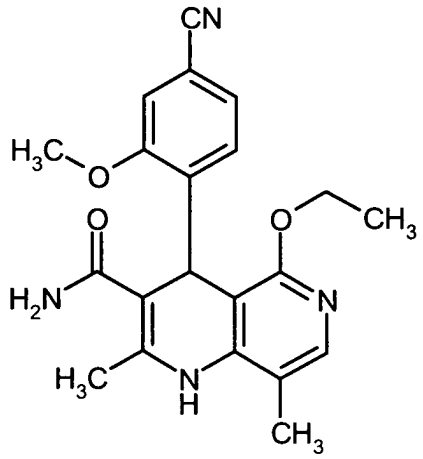
Un análisis estructural por rayos X de un monocristal dio para este enantiómero una configuración *S* en el átomo C*.

Enantiómero (+):

HPLC: R_t = 4,50 min, ee >99 % [columna: Chiralpak IA, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: éter metil-*terc*-butílico/metanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 ºC; detección UV: 220 nm];
Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 20 ºC, c = 0,51000 g / 100 ml): +222,7º.

Ejemplo 4

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



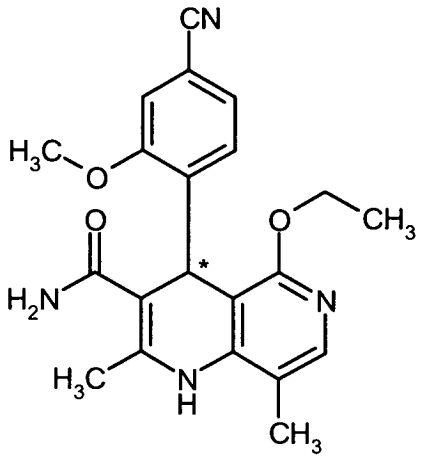
Se disponen 1,46 g (3,84 mmol) del compuesto del ejemplo 30A en 50 ml de éster etílico de ácido acético, se mezcla con 777 mg (4,79 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente. Un control por CCF (gel de sílice; eluyente: éster etílico de ácido acético) muestra la conversión completa. Los componentes volátiles se eliminan en el rotavapor y el residuo se recoge en 20 ml de DMF. A continuación se añaden 10,74 ml de amoniaco (solución al 28 % en peso en agua, 76,8 mmol) y la mezcla de reacción se acondiciona térmicamente 30 min a 100 ºC. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Después de concentrarse las fracciones de producto, el residuo se disuelve en 40 ml de diclorometano/metanol (1:1 v/v) y se mezcla con 100 ml de éster etílico de ácido acético. El disolvente se concentra hasta un volumen de aproximadamente 20 ml cristalizando el producto. El precipitado se separa por filtración y se lava con poco éter dietílico. Después del secado a 40 ºC en la estufa de secado al vacío se obtienen 1,40 g (96 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,64 min; EM (EI pos): m/z = 379 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Ejemplo 5

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



El racemato del ejemplo 4 puede separarse a escala preparativa por HPLC en fase quiral en sus enantiómeros [columna: 680 mm x 40 mm; fase de gel de sílice basada en el selector quiral poli(*N*-metacriloil-D-leucin-diciclopropilmetilamida); eluyente: éster etílico de ácido acético; temperatura: 24 ºC; flujo: 80 ml/min; detección UV: 260 nm].

<u>Enantiómero (-):</u>

HPLC: R_t = 2,48 min, ee = 99,6 % [columna: 250 mm x 4,6 mm; fase de gel de sílice basada en el selector quiral poli(*N*-metacriloil-D-leucin-diciclopropilmetilamida); eluyente: éster etílico de ácido acético; temperatura: 24 ºC; flujo: 2 ml/min; detección UV: 260 nm];
Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 19,7 ºC, c = 0,38600 g / 100 ml): -148,8º.

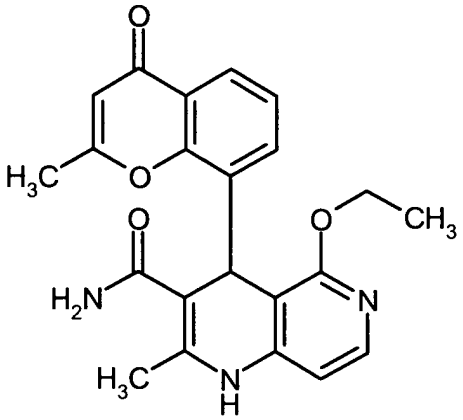
Un análisis estructural por rayos X de un monocristal dio para este enantiómero una configuración *S* en el átomo C*.

<u>Enantiómero (+):</u>

HPLC: R_t = 4,04 min, ee = 99,3 % [columna: 250 mm x 4,6 mm; fase de gel de sílice basada en el selector quiral poli(*N*-metacriloil-D-leucin-diciclopropilmetilamida); eluyente: éster etílico de ácido acético; temperatura: 24 ºC; flujo: 2 ml/min; detección UV: 260 nm];
Valor de rotación específico (cloroformo, 589 nm, 19,8 ºC, c = 0,36300 g / 100 ml): +153,0º.

Ejemplo 6

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



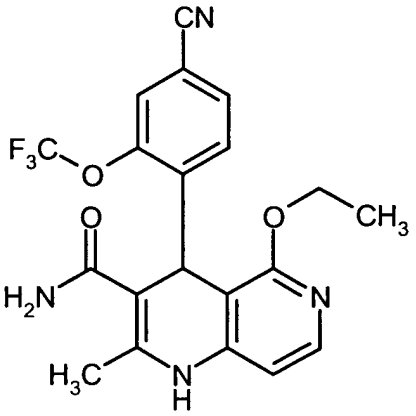
Se disponen 155 mg (0,395 mmol) del compuesto del ejemplo 31A en 10 ml de THF, se mezcla con 80,1 mg (0,494 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente. Un control por CCF (gel de sílice; eluyente: éster etílico de ácido acético o diclorometano/metanol 9:1) muestra la conversión completa. Los componentes volátiles se eliminan en el rotavapor y el residuo se recoge en 3 ml de DMF. A continuación se añaden 553 mg de amoniaco (solución al 28 % en peso en agua, 3,95 mmol) y la mezcla de reacción se acondiciona térmicamente 10 min a 100 ºC. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 30 mg (19 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 1,17 min; EM (EI pos): m/z = 392 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,96 (t, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,66 (s a, 1H), 7,00 (s a, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 7

4-[4-Ciano-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida



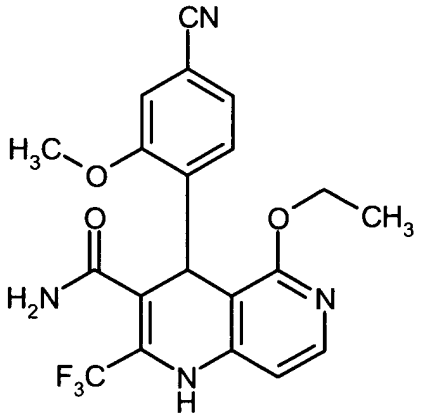
Se disponen 200 mg (0,477 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 5 ml de éster etílico de ácido acético, se mezcla con 96,7 mg (0,596 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente (control por CCF: reacción insuficiente). Después se añade 1 ml de DMF y se agita otra noche a temperatura ambiente (control por CCF: reacción completa). Los componentes volátiles se eliminan en el rotavapor y el residuo se recoge en 4 ml de DMF. A continuación se añaden 663 µl de amoniaco (solución al 28 % en peso en agua, 4,77 mmol) y la mezcla de reacción se acondiciona térmicamente durante la noche en un recipiente cerrado a 100 ºC. Después de enfriarse, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 140 mg (70 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 6): R_t = 2,26 min; EM (EI pos): m/z = 419 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,04 (t, 3H), 2,04 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,80 (s a, 1H), 6,97 (s a, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,68-7,74 (m, 3H), 8,82 (d, 1H).

Ejemplo 8

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



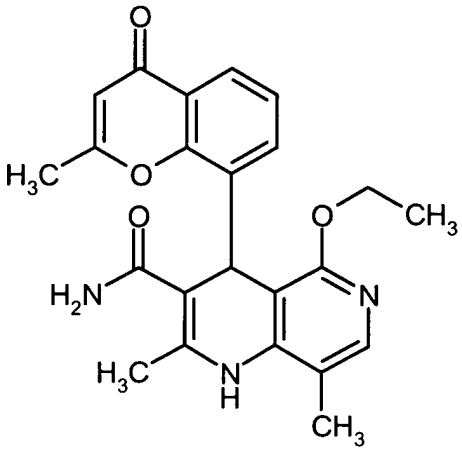
Se disponen 180 mg (0,429 mmol) del compuesto del ejemplo 38A en 5 ml de éster etílico de ácido acético, se mezcla con 87,0 mg (0,537 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y a continuación se agita dos horas a temperatura ambiente. Por el control por CCF se detecta la conversión completa. Los componentes volátiles se eliminan en el rotavapor y el residuo se recoge en 4 ml DMF de. A continuación se añaden 597 µl de amoniaco (solución al 28 % en peso en agua, 4,29 mmol) y la mezcla de reacción se acondiciona térmicamente tres horas en un recipiente cerrado a 100 ºC. Después de enfriarse, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 10 mg (5 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,85 min; EM (EI pos): m/z = 419 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,03 (t, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,96-4,11 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 9,18 (s, 1H).

Ejemplo 9

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



Se disponen 335,0 mg (0,824 mmol) del compuesto del ejemplo 41A en 10 ml de éster etílico de ácido acético y se mezcla con 167,1 mg (0,537 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. A continuación, la suspensión se agita durante la noche a temperatura ambiente. Como no se forma una solución transparente, se añaden 2 ml de DMF y la mezcla

se agita otras dos horas a temperatura ambiente. Por el control por CCF se detecta la conversión completa. Los componentes volátiles se eliminan en el rotavapor y el residuo se recoge en 4 ml de DMF. A continuación se añaden 2,293 ml de amoniaco (solución al 28 % en peso en agua, 16,5 mmol) y 10,1 mg de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se acondiciona térmicamente treinta minutos en un recipiente cerrado a 100 ºC. Después de enfriarse, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Las fracciones de producto se concentran y el residuo se recoge en poco diclorometano y se mezcla con éter diisopropílico hasta el enturbiamiento. El sólido resultante se aísla y se seca a vacío. Se obtienen 207 mg (59 % d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 9): R_t = 0,67 min; EM (EI pos): m/z = 406 $[M+H]^+$

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-(I_6): δ = 0,94 (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,70 (s a, 1H), 7,06 (s a, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

Abreviaturas:

DMEM	medio de Eagle modificado por Dulbecco
ADN	ácido desoxirribonucleico
SBF	suero bovino fetal
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
Tris	tris-(hidroximetil)-metilamina

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

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

La identificación de antagonistas del receptor mineralocorticoide (MR) humano, así como la cuantificación de la eficacia de los compuestos descritos en este documento, se realiza con ayuda de una línea celular recombinante. La célula se deriva originariamente de una célula de epitelio ovárico de hámster (ovario de hámster chino "Chinese Hamster Ovary", K1 de CHO, ATCC: Colección americana de cultivos tipo, VA 20108, EE.UU.).

En esta línea celular K1 de CHO se usa un sistema de quimeras establecido en el que los dominios de unión a ligando de los receptores de hormonas esteroideas humanas se fusionan en los dominios de unión a ADN del factor de transcripción de la levadura GAL4. Las quimeras de GAL4-receptor de hormonas esteroideas formadas en las células CHO se cotransfectan con un constructo indicador y se expresan establemente.

Clonaciones:

Para generar las quimeras de GAL4-receptor de hormonas esteroideas, los dominios de unión a ADN de GAL4 (aminoácidos 1-147) del vector pFC2-dbd (empresa Stratagene) se clonan con los dominios de unión a ligando amplificados por PCR del receptor de mineralocorticoides (MR, aminoácidos 734-985), del receptor de glucocorticoides (GR, aminoácidos 443-777), del receptor de la progesterona (PR, aminoácidos 680-933) y del receptor del andrógeno (AR, aminoácidos 667-919) en el vector pIRES2 (empresa Clontech). El constructo indicador que contiene cinco copias del punto de unión a GAL4 conectado aguas arriba de un promotor de la timidincinasa conduce a la expresión de la luciferasa de luciérnaga (*Photinus piralis*) después de la activación y la unión de las quimeras de GAL4-receptor de hormonas esteroideas por los agonistas respectivamente específicos aldosterona (MR), dexametasona (GR), progesterona (PR) y dihidrotestosterona (AR).

Desarrollo de la prueba:

Las células de MR, GR, PR y AR se siembran el día antes de la prueba en el medio (Optimem, 2,5 % de SBF, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM) en placas de microtitulación de 96 (o 384 o 1536) pocillos y se mantienen en un incubador de células (96 % de humedad del aire, 5 % v/v de CO_2, 37 ºC). El día de la prueba, las sustancias que van a probarse se recogen en el medio anteriormente mencionado y se añaden a las células. Los agonistas respectivamente específicos de los receptores de hormonas esteroideas se añaden aproximadamente de 10 a 30 minutos después de la adición de las sustancias de prueba. Después de otro tiempo de incubación de 5 a 6 horas, la actividad de la luciferasa se mide con ayuda de una cámara de vídeo. Las unidades lumínicas relativas medidas dan en función de la concentración de sustancia una curva de estimulación sigmoidal. El cálculo de los valores de CI_{50} se realiza con ayuda del programa informático GraphPad PRISM (versión 3.02).

La tabla A muestra los valores de CI_{50} (MR) de compuestos de ejemplo representativos:

Tabla A

Ejemplo nº	CI_{50} de MR [nM]
1	35
4	23
5 [enantiómero (-)]	16

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

Las preparaciones de membrana de la corteza cerebral de ratas Wistar sirven de material de partida para una prueba de unión radiactiva que como ensayo estándar se describe detalladamente en la bibliografía [Ehlert, F.J., Roeske, W.R., Itoga E., Yamamura, H.I., *Life Sci.* 30, 2191-2202 (1982); Gould, R.J., Murphy, K.M.M., Snyder, S.H., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 79, 3656-3660] y se usa de proveedores comerciales (por ejemplo, empresa MDS Pharma Services) en el marco de las investigaciones por encargo. En este ensayo de unión, las series de dilución de los compuestos de prueba se incuban en DMSO normalmente durante 90 minutos a 25 ºC en un tampón tris-HCl 50 mM, pH 7,7, con las preparaciones de membrana y el ligando marcado con tritio nitrendipina (0,1 nM) y la unión específica de los compuestos de prueba se determina mediante la cuantificación del ligando radiactivamente marcado específicamente desplazado. Los valores de CI_{50} se determinan mediante un análisis de regresión no lineal.

En este ensayo de unión a canales de calcio de tipo L se determina para un antagonista del calcio clásico del tipo dihidropiridina como, por ejemplo, nitrendipina un valor de CI_{50} de 0,3 nM, mientras que los ejemplos investigados de los compuestos según la invención descritos en este documento presentan valores de CI_{50} de > 1 μM y, por tanto, una afinidad reducida al menos un factor de 3000 respecto al canal de calcio de tipo L. Los compuestos con una afinidad de unión residual baja tal respecto al canal de calcio de tipo L ya no muestran *in vivo* ningún efecto hemodinámico marcado que se confiere por el canal de calcio de tipo L.

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

Se mantienen ratas Wistar (250-350 g de peso corporal) con acceso libre a pienso (altromina) y agua potable. A partir de aproximadamente 72 horas antes del inicio del experimento, los animales reciben en lugar del pienso normal exclusivamente pienso con bajo contenido en sal común con un contenido del 0,02 % de cloruro sódico (ssniff R/M-H, 10 mm con 0,02 % de Na, S0602-E081, empresa ssniff Spezialdiäten GmbH, D-59494 Soest). Durante el experimento, los animales se mantienen durante aproximadamente 24 horas separados en jaulas de metabolismo adecuadas para las ratas de esta clase de peso (empresa Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg) con acceso libre al pienso con bajo contenido en sal común y agua potable. Al empezar el experimento, a los animales se les administra en el estómago la sustancia que va a probarse en un volumen de 0,5 ml/kg de peso corporal de un disolvente adecuado mediante una sonda nasogástrica. Los animales que sirven de control sólo reciben disolvente. Los controles y las pruebas de las sustancias se realizan en paralelo el mismo día. Los grupos de control y los grupos de dosis de sustancia están constituidos respectivamente por 3 a 6 animales. Durante el experimento, la orina excretada por los animales se recoge continuamente en un recipiente colector en el fondo de la jaula. Para cada animal se determina por separado el volumen de orina por unidad de tiempo y la concentración de iones sodio o potasio excretados en la orina se mide mediante procedimientos habituales de fotometría de llama. A partir de los valores medidos, el cociente sodio/potasio se calcula como una medida de la acción de la sustancia. Los intervalos de medida ascienden normalmente al espacio de tiempo de hasta 8 horas después del inicio del experimento (intervalo de día) y al espacio de tiempo de 8 a 24 horas después del inicio del experimento (intervalo de noche). En una disposición del experimento modificada, la orina se recoge y se mide durante el intervalo de día a un intervalo de dos horas. Para obtener una cantidad de orina suficiente para esto, a los animales se les introduce por sonda nasogástrica al inicio del experimento y luego a un intervalo de dos horas una cantidad definida de agua.

4. Modelo de DOCA/sal

La administración de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) en combinación con una dieta con alto contenido de sal y una nefrectomía unilateral induce en la rata una hipertonía que se caracteriza por un nivel de renina relativamente bajo. Como consecuencia de esta hipertonía endocrina (el DOCA es un precursor directo de la aldosterona), en función de la concentración de DOCA elegida se produce una hipertrofia del corazón y otras lesiones en órganos terminales, por ejemplo, del riñón, que se caracteriza, entre otras cosas, por proteinuria y glomeruloesclerosis. Por tanto, en este modelo de rata pueden investigarse sustancias de prueba a la acción antihipértrofa existente y protectora de los órganos terminales.

Ratas Sprague Dawley (SD) macho de aproximadamente 8 semanas de edad (peso corporal entre 250 y 300 gramos) se uninefrectomizan en el lado izquierdo. Además, las ratas se anestesian con 1,5-2 % en peso de isoflurano en una mezcla del 66 % de N_2O y el 33 % de O_2 y el riñón se extirpa por un corte en la ijada. Como animales de control tardíos sirven los denominados animales con operación de referencia a los que no se les extirpó el riñón.

Las ratas SD uninefrectomizadas reciben el 1 % de cloruro de sódico en el agua potable y una vez a la semana se les inyecta una inyección subcutánea de acetato de desoxicorticosterona (disuelto en aceite de sésamo; empresa Sigma) entre los omóplatos (dosis alta: 100 mg/kg/semana s.c; dosis normal: 30 mg/ kg/semana s.c).

Las sustancias que deben probarse *in vivo* a su acción protectora se administran por sonda nasogástrica o por el pienso (empresa Ssniff). Los animales se aleatorizan un día antes del inicio del experimento y se clasifican en grupos con el mismo número de animales, generalmente n = 10. Durante todo el experimento, los animales disponen a voluntad de agua potable y pienso. Las sustancias se administran una vez al día durante 4-8 semanas por sonda nasogástrica o por el pienso. Como grupos de placebo sirven animales que se tratan exactamente igual, pero reciben o sólo el disolvente o el pienso sin sustancia de prueba.

La acción de las sustancias de prueba se determina mediante la medición de parámetros hemodinámicos [tensión arterial, frecuencia cardiaca, inotropía (dp/dt), tiempo de relajación (tau), presión máxima del ventrículo izquierdo, presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP)], determinación del peso del corazón, el riñón y el pulmón, medición de la secreción de proteínas, así como mediante la medición de la expresión génica de biomarcadores (por ejemplo, ANP, péptido natriurético auricular “Atrial Natriuretic Peptide”, y BNP, péptido natriurético cerebral “Brain Natriuretic Peptide”) mediante RT/TaqMan-PCR después del aislamiento de ARN de tejido cardiaco.

La evaluación estadística se realiza con la prueba de la t de Student después de la previa comprobación de la homogeneidad de las varianzas.

5. <u>Prueba *in vivo* para comprobar la eficacia anti-mineralocorticoidea en perros anestesiados</u>

Perros macho o hembra cruzados (perros cruzados (mongrels), Marshall BioResources, EE.UU.) con un peso entre 20 y 30 kilogramos se anestesian con pentobarbital (30 mg/kg, intravenoso; Narcoren®, Merial, Alemania). En este caso, el cloruro de alcuronio (3 mg/animal intravenoso; Alloferin®, ICN Pharmaceuticals, Alemania) sirve adicionalmente de relajante muscular. Los perros se entuban y se les ventila con una mezcla de oxígeno-aire ambiente (40/60 % en volumen) (aproximadamente 5-6 litros/min). La ventilación se realiza con un aparato ventilación de la empresa Draeger (Sulla 808) y se controla con un analizador de CO_2 (empresa Engström). La anestesia se mantiene mediante una infusión continua de pentobarbital (50 μg/kg/min) o isoflurano (1-2 % en volumen). Como analgésico sirve fentanilo (10 μg/kg/h).

El objetivo principal del experimento es la investigación de la influencia de los compuestos de prueba con eficacia del receptor anti-mineralocorticoide sobre la retención de sodio inducida por aldosterona. En este caso se procede análogamente a un procedimiento publicado [H.P. Ramjoe, U.M. Bucher, J. Richter y M. De Gasparo, *Anti-mineralocorticoid activity of three novel aldosterone antagonists in the conscious dog and in man*, en: *Diuretics II: Chemistry, Pharmacology, and Clinical Applications*, J.B. Puschett y A. Greenberg (Ed.), Elsevier Science Publishing Co., Inc., 1987]. Una infusión continua de aldosterona (0,6 μg/kg/h) conduce después de 3 horas a una reducción de la relación de sodio-potasio en la orina (la determinación del sodio y el potasio se realiza mediante fotometría de llama). Con otra infusión de aldosterona, la sustancia de prueba se administra intravenosa, intraduodenalmente o por vía oral. Como control positivo sirve la espironolactona que eleva de forma dependiente de la dosis la relación de sodio/potasio en la orina.

Para garantizar una hemodinámica constante, así como para registrar los parámetros cardiovasculares funcionales, el perro se controla hemodinámicamente y se instrumentaliza de la siguiente manera:

- Introducción de un catéter urinario para la medición del flujo de orina y la composición de la orina;
- Colocación de derivaciones de ECG en las extremidades para medir el ECG;
- Introducción de un tubo Fluidmedic PE 300 lleno de una solución de sal común en la *A. femoralis* que está unido a un sensor de presión (empresa Braun, Melsungen, Alemania) para medir la tensión arterial sistémica;
- Introducción de un catéter de tipo Millar (tipo 350 PC, Millar Instruments, Houston, EE.UU.) por la aurícula izquierda o por una esclusa unida a la *A. carotis* para medir la hemodinámica del corazón;
- Introducción de un catéter de Swan-Ganz (CCOmbo 7.5F, Edwards, Irvine, EE.UU.) por la *V. jugularis* en la *A. pulmonalis* para medir el gasto cardiaco, la saturación de oxígeno, presiones de las arterias pulmonares y presión venosa central;
- Colocación de una sonda de medición de flujo por ultrasonidos (Transsonic Systems, Ithaka, EE.UU.) en la *A. descendens* para medir el flujo de la aorta;

- Colocación de una sonda de medición de flujo por ultrasonidos (Transsonic Systems, Ithaka, EE.UU.) en la *A. coronaria* izquierda para medir el flujo coronario;
- Colocación de una cánula en la *V. cephalicae* para la infusión de pentobarbital, la sustitución de líquido y para la extracción de sangre (determinación del nivel en plasma de la sustancia y otros valores de la sangre clínicos);
- Colocación de una cánula en la *V. saphenae* para la infusión de fentanilo, aldosterona y para la administración de sustancias.

Las señales principales se amplifican eventualmente (amplificador Gould, Gould Instrument Systems, Valley View, EE.UU. o Edwards Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, EE.UU.) y a continuación se introducen al sistema Ponemah (DataSciences Inc., Minneapolis, EE.UU.) para la evaluación. Las señales se registran continuamente durante todo el periodo de tiempo del experimento, se procesan digitalmente por este software y se promedia cada 30 segundos.

6. <u>Modelo de infarto de miocardio crónico de ratas despiertas</u>

Ratas Wistar macho (280-300 g de peso corporal; Harlan-Winkelmann) se anestesian con 5 % de isoflurano en la jaula de anestesia, se entuban, se conectan a una bomba de ventilación (ugo basile 7025 rodent, 50 elevaciones/min, 7 ml) y se ventilan con 2 % de isoflurano/N_2O/N_2. La temperatura corporal se mantiene mediante una manta térmica a 37-38 ºC. Como analgésicos se administran subcutáneamente 0,05 mg/kg de Temgesic. El tórax se abre lateralmente entre la tercera y la cuarta costilla y se pone al descubierto el corazón. La arteria coronaria del ventrículo izquierdo (LAD) se corta con un hilo de oclusión (Prolene 1 metric 5-0 Ethicon1H) justo debajo de su principio (por debajo del atrio izquierdo) y se liga permanentemente. La aparición de un infarto de miocardio se controla por una medición de ECG (Cardioline, Remco, Italia). El tórax se cierra de nuevo y las capas musculares se cosen con Ethibond excel 1 metric 5/0 695 IH y la epidermis con Ethibond excel 3/0 6558H. La sutura de la operación se cubre con apósito en spray (por ejemplo, vendaje en spray Nebacetin®N, principio activo: sulfato de neomicina) y a continuación se finaliza la anestesia.

Una semana después de la oclusión del LAD se estima la magnitud del infarto de miocardio por una ecocardiografía (Sequoia 512, Acuson). Los animales se aleatorizan y se dividen en grupos de tratamiento separado, así como un grupo de control sin tratamiento con la sustancia. Como otro control se usó un grupo “de referencia” en el que sólo se realizó el proceso de operación, pero no la oclusión del LAD.

El tratamiento con la sustancia se realiza durante 8 semanas por sonda nasogástrica o mediante la adición del compuesto de prueba al pienso o al agua potable. Los animales se pesan semanalmente y el consumo de agua o pienso se determina cada 14 días.

Después de 8 semanas de tratamiento, los animales se anestesian de nuevo (2 % de isoflurano/N_2O/aire) y se introduce un catéter de presión (Millar SPR-320 2F) por la *A. carotis* en el ventrículo izquierdo. Allí se registran y se evalúan la frecuencia cardiaca, la presión del ventrículo izquierdo (LVP), la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP), la contractilidad (dp/dt) y la velocidad de relajación (τ) con ayuda del sistema Powerlab (AD Instruments, ADI-PWLB-4SP) y del software Chart 5 (SN 425-0586). A continuación se toma una muestra de sangre para determinar el nivel en plasma de la sustancia y el biomarcador y los animales se sacrifican. Se extirpa el corazón (ventrículos, ventrículo izquierdo con septo, ventrículo derecho), el hígado, el pulmón y el riñón y se pesan.

7. <u>Modelo de rata con hipertensión espontánea propensa a accidente cerebrovascular</u>

La administración de sal común a la denominada rata con hipertensión espontánea propensa a accidente cerebrovascular (SP-SHR) conduce paradójicamente en este modelo después de algunos días a una supresión de la represión inducida por sal fisiológica de la liberación de renina y angiotensina. Por tanto, la hipertonía en los animales SP-SHR se caracteriza por un nivel de renina relativamente alto. Como consecuencia de la hipertonía que se desarrolla se produce una marcada lesión de órganos finales del corazón y del riñón que se caracteriza, entre otras cosas, por proteinuria y glomeruloesclerosis, así como a cambios vasculares en general. Así pueden formarse a continuación, sobre todo por las lesiones cerebrovasculares, accidentes cerebrovasculares (“propensión a accidentes cerebrovasculares”) que conducen a una alta mortalidad de los animales sin tratar. Por tanto, en este modelo de rata pueden investigarse sustancias de prueba a la acción reductora de la tensión arterial y protectora de órganos finales.

Ratas SP-SH macho de aproximadamente 10 semanas de edad (peso corporal entre 190 y 220 g) se aleatorizan un día antes del inicio del experimento y se clasifican en grupos con el mismo número de animales, generalmente n = 12-14. Durante todo el experimento los animales disponen a voluntad de agua potable que contiene sal común (2 % de NaCl) y pienso. Las sustancias se administran una vez al día durante 6-8 semanas por sonda nasogástrica o por el pienso (Ssniff, Alemania). Como grupo de placebo sirven animales que se tratan exactamente igual, pero reciben o sólo el disolvente o el pienso sin sustancia de prueba. El experimento finaliza en el marco de un estudio de mortalidad cuando han muerto aproximadamente el 50 % de los animales tratados con placebo.

La acción de las sustancias de prueba se realiza mediante mediciones de la evolución de la tensión arterial sistólica (mediante un manguito en la cola), así como de la secreción de proteínas en la orina. Después de la muerte se

realizan las determinaciones del peso del corazón, el riñón y el pulmón, así como los análisis histopatológicos del corazón, el riñón y el cerebro con puntuaciones semicuantitativas de los cambios histológicos. Se determinan distintos biomarcadores (por ejemplo, ANP, péptido natriurético auricular (Atrial Natriuretic Peptide), y BNP, péptido natriurético cerebral (Brain Natriuretic Peptide), KIM-1, molécula 1 de lesión renal, osteopontina 1) mediante RT/TaqMan-PCR después del aislamiento del ARN de tejido cardiaco y renal o suero o plasma.

La evaluación estadística se realiza con la prueba de la t de Student después de la previa comprobación de la homogeneidad de las varianzas.

C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

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 curvatura 12 mm.

Preparación:

La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (peso/peso) de PVP en agua. El gránulo se mezcla después del secado con el estearato de magnesio 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos habitual (forma de los comprimidos, véase anteriormente). Como valor de consigna para la compresión se usa una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión para administración por vía oral:

Composición:

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

Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención se corresponde con 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto según la invención se añade a la suspensión. Con agitación se realiza la adición del agua. Se agita aproximadamente 6 h hasta terminar el hinchamiento del Rhodigel.

Solución para administración por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención se corresponde con 20 g de solución oral.

Preparación:

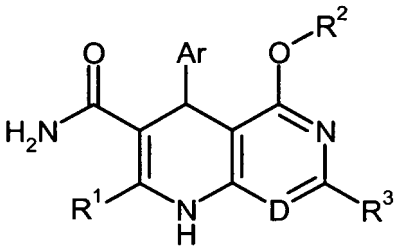
El compuesto según la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación continúa hasta la completa disolución del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

El compuesto según la invención se disuelve en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, sal común 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 sin pirógeno.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



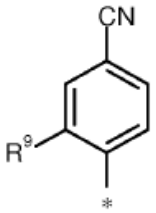
(I),

en la que

D representa C-R^4, en la que

R^4 significa hidrógeno o metilo

Ar representa un grupo de fórmula



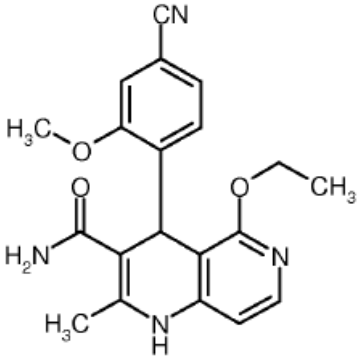
en la que

* significa el punto de unión,
y
R^9 significa etilo, metoxi o trifluorometoxi,

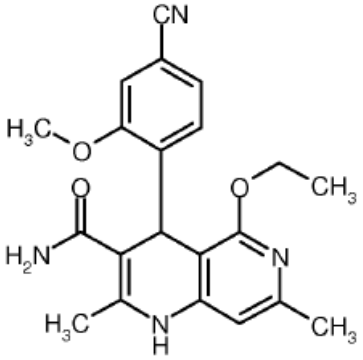
R^1 representa metilo o trifluorometilo,
R^2 representa metilo, etilo, n-propilo o isopropilo
y
R^3 representa hidrógeno o metilo,

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

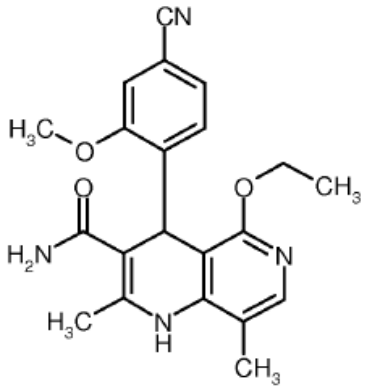
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con una de las siguientes estructuras:



,

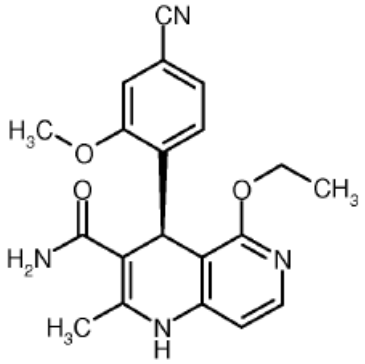


y

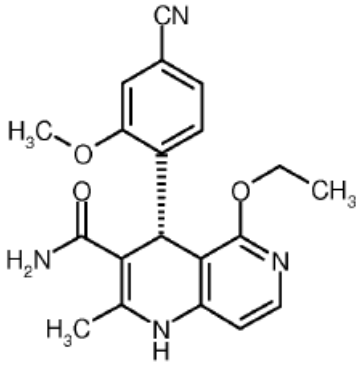


así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

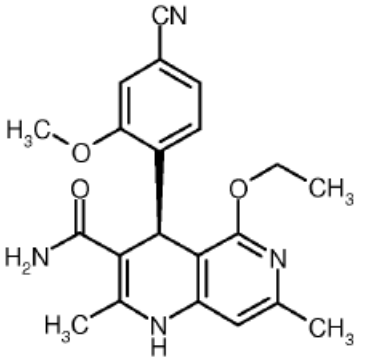
3. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 con una de las siguientes estructuras:



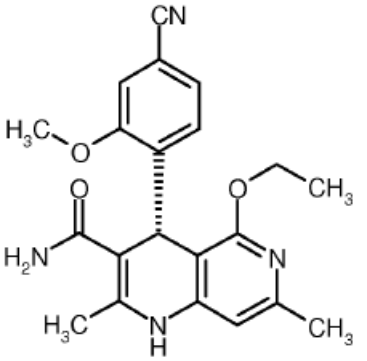
,



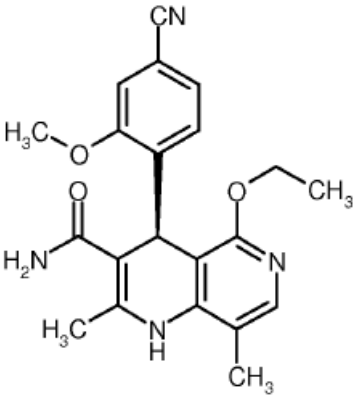
,



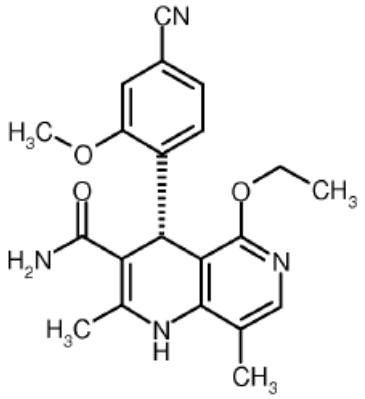
,



,

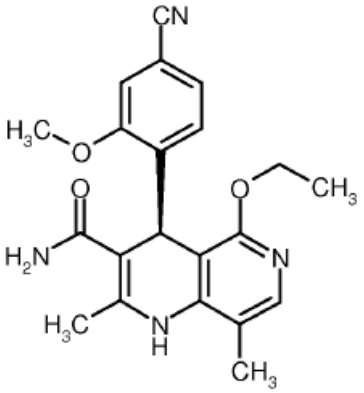


y



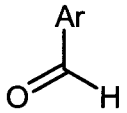
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3 con la siguiente estructura:



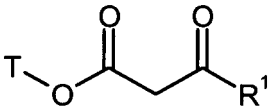
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II),

en la que Ar tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4,
en un disolvente inerte dado el caso en presencia de un ácido, de una combinación de ácido/base y/o de un agente deshidratante, con un compuesto de fórmula (III)

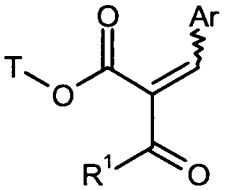


(III),

en la que R^1 tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y

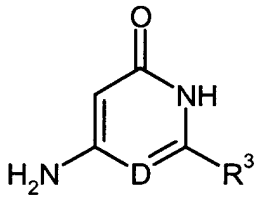
T representa alilo o 2-cianoetilo,

para dar un compuesto de fórmula (IV)



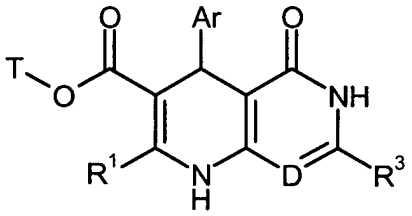
(IV),

en la que Ar, T y R^1 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, éste se condensa luego en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (V)



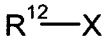
(V),

en la que D y R^3 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, para dar un compuesto de fórmula (VI)

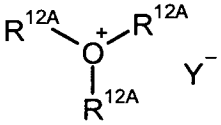


(VI),

en la que Ar, D, T, R^1 y R^3 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
a continuación se alquilan los compuestos de fórmula (VI) en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VII) o una sal de trialquiloxonio de fórmula (VIII)



(VII)



(VIII)

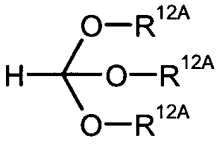
en las que

R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con cicloalquilo (C_3-C_7) o hasta tres veces con flúor,
R^{12A} representa metilo o etilo,
X representa un grupo de partida como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

y

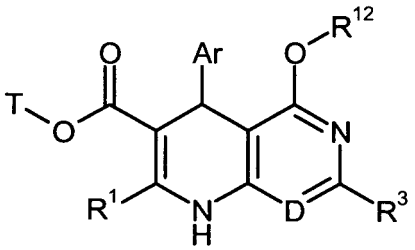
Y^- representa un anión no nucleófilo como, por ejemplo, tetrafluoroborato,

o se alquila en presencia de un ácido con un ortoformiato de trialquilo de fórmula (IX)



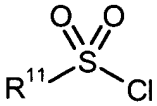
(IX),

en la que R^{12A} tiene el significado indicado anteriormente,
para dar compuestos de fórmula (X-A)



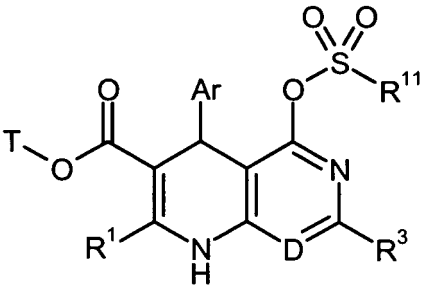
(X-A),

en la que Ar, D, T, R^1, R^3 y R^{12} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
o se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (VI) en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (XI)



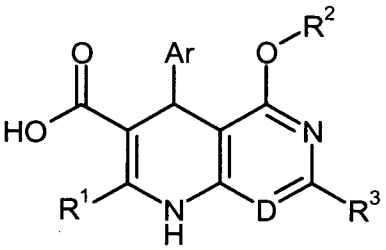
(XI),

en la que R^{11} tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 o 2,
para dar compuestos de fórmula (X-B)



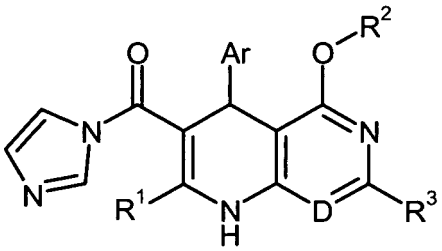
(X-B),

en la que Ar, D, T, R^1, R^3 y R^{11} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
luego se disocia en los compuestos de fórmula (X-A) o (X-B) el grupo éster T para dar los ácidos carboxílicos de fórmula (XII)



(XII),

en la que Ar, D, R^1, R^2 y R^3 tienen respectivamente los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,
a continuación se convierte con 1,1'-carbonildiimidazol en las imidazolidas de fórmula (XIII)



(XIII),

en la que Ar, D, R^1, R^2 y R^3 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
y éstas se hacen reaccionar luego en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base auxiliar con amoniaco para dar las amidas de fórmula (I)
y dado el caso los compuestos de fórmula (I) se separan según procedimientos conocidos para el experto en sus enantiómeros y/o diaestereómeros y/o se convierten con (i) los disolventes y/o (ii) las bases o ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

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

7. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de 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 accidente cerebrovascular.

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

9. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios otros principios activos seleccionados del grupo constituido por inhibidores de ACE, inhibidores de la renina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueantes beta, ácido acetilsalicílico, diuréticos, antagonistas del calcio, estatinas, derivados de *Digitalis* (digoxina), sensibilizadores del calcio, nitratos, así como antitrombóticos.

10. Fármaco según las reivindicaciones 8 o 9 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 accidente cerebrovascular.