

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 273**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 5/42 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2007 PCT/EP2007/004690**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2007 WO07140894**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2007 E 07725586 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2035419**

54 Título: **Dihidropiridopirimidinas y dihidropiridazinas sustituidas con 5-arilo y su uso como antagonistas mineralocorticoides**

30 Prioridad:

07.06.2006 DE 102006026583

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

29.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FIGUEROA PEREZ, SANTIAGO;
KOLKHOF, PETER;
BÄRFACKER, LARS;
FLAMME, INGO;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
KUHL, ALEXANDER;
GROSSER, ROLF;
MÜNTER, KLAUS y
KNORR, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 592 273 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

Dihidropiridopirimidinas y dihidropiridazinas sustituidas con 5-arilo y su uso como antagonistas mineralocorticoides

5 La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos hetero-bicíclicos sustituidos con arilo, 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, en particular de enfermedades cardiovasculares.

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

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

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

35 Adicionalmente se responsabiliza a la aldosterona también de una serie de procesos de reconstrucción del músculo cardiaco que van a observarse normalmente con insuficiencias cardiacas. Por consiguiente, el *hiperaldosteronismo* es un componente decisivo en la patogénesis y pronóstico de la insuficiencia cardiaca, que puede ocasionarse originariamente por distintos daños, tales como por ejemplo un infarto cardiaco, una inflamación del músculo cardiaco o hipertensión. Esta suposición se corrobora por el hecho de que en estudios clínicos extensos en colectivos de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica o tras infarto de miocardio agudo se redujo claramente la mortalidad total mediante el empleo de antagonistas de aldosterona [B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme 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 lograrse entre otras cosas mediante una reducción de la incidencia de la muerte cardiaca repentina.

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

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

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

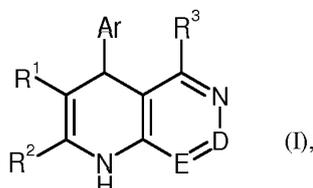
Las acciones de aldosterona se proporcionan a través del receptor mineralocorticoide localizado intracelularmente en las células diana. Los antagonistas de aldosterona disponibles hasta el momento tienen como la propia aldosterona una estructura básica esteroidea. La aplicabilidad de este tipo de antagonistas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

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

El objetivo de la presente invención es facilitar nuevos compuestos que puedan usarse como antagonistas del receptor mineralocorticoide selectivos para el tratamiento de enfermedades, en particular 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 divulgan 1,4-dihidro-1,6-naftiridinas o -naftiridinonas sustituidas con 4-arilo con acción antagonista de calcio para el tratamiento de enfermedades vasculares. Además se reivindican derivados de 1,4-dihidro-1,6-naftiridina en el documento WO 02/10164 como agentes de apertura de canales de potasio para el tratamiento de distintas enfermedades, sobre todo urológicas. Los derivados de 4-fluorenonil- o 4-cromenonil-1,4-dihidropiridina como antagonistas del receptor mineralocorticoide se describen en el documento WO 2005/087740 y WO 2007/009670. En el documento WO 2006/066011 se divulgan ésteres y amidas de ácidos 4-aril-3-ciano-1,4-dihidropiridin-5-carboxílicos como moduladores en parte duales de receptores de hormonas esteroideas y del canal de calcio del tipo L, y en el documento WO 2005/097118 se reivindican compuestos con estructura de núcleo 4-aril-1,4-dihidropiridina como antagonistas del receptor de aldosterona.

Se describen compuestos de fórmula general (I)



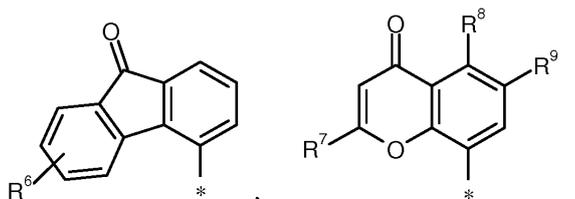
en la que

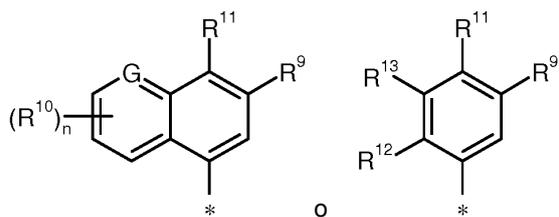
D representa N o C-R⁴, en el que R⁴ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, alquil(C₁-C₆)-tio, amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino o di-alquil(C₁-C₆)-amino,

E representa N o C-R⁵, en el que R⁵ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

en la que o bien D representa C-R⁴ y E representa N o D representa N y E representa C-R⁵,

Ar representa un grupo de fórmula





en las que

* significa el sitio de unión,

R⁶ significa hidrógeno o halógeno,

R⁷ significa metilo o etilo,

R⁸ significa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄),

R⁹ significa hidrógeno o flúor,

R¹⁰ significa halógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo,

R¹¹ significa ciano o nitro,

R¹² significa hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-tio o di-alquil(C₁-C₄)-amino, pudiendo estar sustituido el grupo alquilo en los restos alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄) y alquil(C₁-C₄)-tio mencionados en cada caso hasta tres veces con flúor

o

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

R¹³ significa hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₄),

G significa CH, C-R¹⁰ o N

y

n significa el número 0, 1 o 2,

en el que para el caso de que el sustituyente R¹⁰ aparezca varias veces pueden ser sus significados iguales o distintos,

R¹ representa ciano, nitro o un grupo de fórmula -C(=O)-R¹⁴ o -C(=O)-O-R¹⁵, en la que

R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇) o de una a tres veces con flúor, o fenilo que puede estar sustituido con halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo, o cicloalquilo (C₃-C₇)

y

R¹⁵ significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇) o de una a tres veces con flúor, o cicloalquilo (C₃-C₇),

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

y

R³ representa alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), trifluorometoxilo, alquil(C₁-C₆)-tio, amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁶,

en la que los restos alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) y alquil(C₁-C₆)-tio mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con cicloalquilo (C₃-C₇) y

R¹⁶ significa alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie N, O y/o S,

pudiendo estar sustituido fenilo y heteroarilo por su parte en cada caso una o dos veces, de manera igual o distinta, con halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y/o trifluorometoxilo,

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

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que no se trate ya, en caso de los compuestos mencionados a continuación, comprendidos por la fórmula (I), de sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

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

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

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, 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 de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales 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, tal como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

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

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

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

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

Cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquilo (C₃-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₅) representan en el contexto de la invención un grupo cicloalquilo saturado, monocíclico con 3 a 7, de 3 a 6 o de 3 a 5 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilo con 3 a 6, de manera especialmente preferente con 3 a 5 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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

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

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

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

Heteroarilo de 5 o 6 miembros representa en el contexto 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 enlazado a través de un átomo de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

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

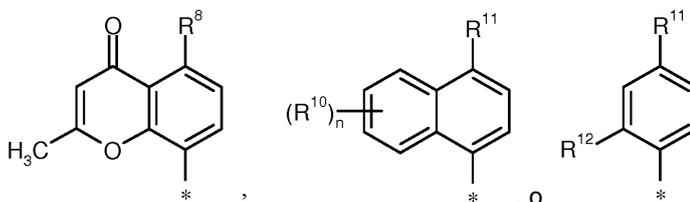
Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, en tanto que no se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención se aplica que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea 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. Igualmente se describen compuestos de fórmula (I), en la que

D representa N o C-R⁴, en el que R⁴ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-tio, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino o di-alquil(C₁-C₄)-amino,

E representa N o C-R⁵, en el que R⁵ significa hidrógeno o metilo,

en la que o bien D representa C-R⁴ y E representa N o D representa N y E representa C-R⁵,

Ar representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el sitio de unión,
R⁸ significa hidrógeno, flúor, cloro o ciano,

R¹⁰ significa flúor, cloro, metilo o etilo,

R¹¹ ciano o nitro,

R¹² cloro, bromo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, alquil(C₁-C₄)-tio o trifluorometiltio

y

n significa el número 0 o 1,

R¹ representa ciano, acetilo, trifluoroacetilo o un grupo de fórmula -C(=O)-O-R¹⁵, en la que

R¹⁵ significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₅) o de una a tres veces con flúor, o cicloalquilo (C₃-C₅),

R² representa metilo o trifluorometilo

y

R³ representa amino, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁶, en la que

R¹⁶ significa alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o tienilo, pudiendo estar sustituidos fenilo y tienilo por su parte en cada caso una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o trifluorometoxilo,

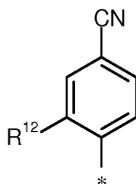
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

D representa C-R⁴, en el que R⁴ significa hidrógeno, amino, metoxilo o metiltio,

E representa N,

Ar representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el sitio de unión

y

R¹² significa etilo, metoxilo o trifluorometoxilo,

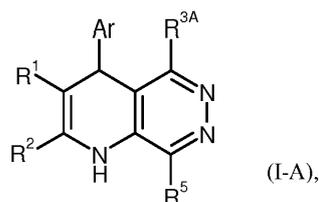
R¹ representa ciano, acetilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,

R² representa metilo o trifluorometilo y
 R³ representa amino, alcoxilo (C₁-C₃) o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁶, en la que
 R¹⁶ significa alquilo (C₁-C₃),

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

5 Las definiciones de restos indicadas en detalle en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos se sustituyen, independientemente de las respectivas combinaciones de restos indicadas, de manera discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones. Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

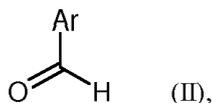
10 Adicionalmente se describe un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I-A) de acuerdo con la invención



en la que Ar, R¹, R² y R⁵ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente y

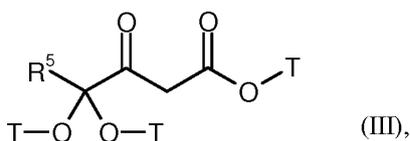
15 R^{3A} representa alcoxilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇), representa trifluorometoxilo o representa un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁶, en el que R¹⁶ tiene el significado indicado anteriormente,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que Ar tiene el significado indicado anteriormente,

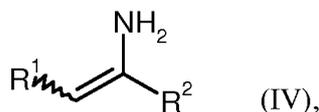
20 en un procedimiento de una única etapa (reacción en un único recipiente) o de dos etapas con un compuesto de fórmula (III)



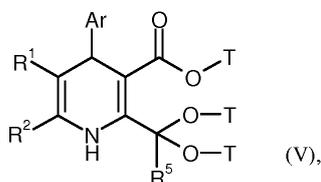
en la que R⁵ tiene el significado indicado anteriormente y

T representa metilo o etilo,

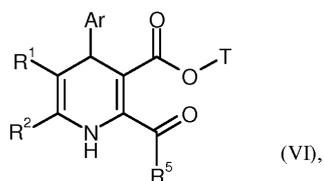
25 y un compuesto de fórmula (IV)



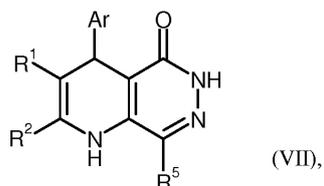
en la que R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (V)



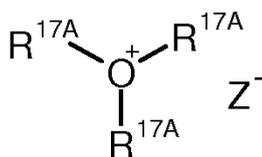
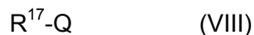
30 en la que Ar, R¹, R², R⁵ y T en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, éste se hidroliza en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (VI)



en la que Ar, R¹, R², R⁵ y T en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, a continuación se condensa con hidrazina en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (VII)



- 5 en la que Ar, R¹, R² y R⁵ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, y entonces se alquila en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VIII) o una sal de trialquiloxonio de fórmula (IX)



(IX)

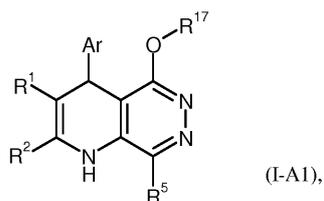
- 10 en las que

R¹⁷ representa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇), o representa trifluorometilo,
R^{17A} representa metilo o etilo,

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

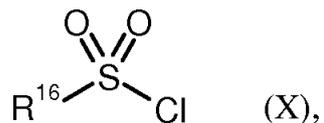
Z⁻ representa un anión no nucleófilo, tal como por ejemplo tetrafluoroborato, para dar compuestos de fórmula (I-A1)

- 15

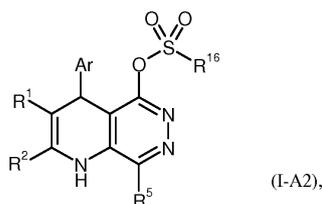


en la que Ar, R¹, R², R⁵ y R¹⁷ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, o se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (VII) en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (X)

- 20



en la que R¹⁶ tiene el significado indicado anteriormente, para dar compuestos de fórmula (I-A2)



en la que Ar, R¹, R², R⁵ y R¹⁶ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, y dado el caso los compuestos de fórmula (I-A1) o (I-A2) resultantes se separan según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (V) se realiza en general en un disolvente inerte en un intervalo de temperatura de +20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente con presión normal.

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

La etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (V) puede realizarse dado el caso de manera ventajosa en presencia de un ácido, de una combinación de ácido/base y/o de un agente deshidratante, tal como por ejemplo un tamiz molecular. Como ácidos son adecuados por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico; como bases son adecuadas en particular piperidina o piridina [véase el siguiente esquema de reacción 8; para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas véase también D.M. Stout, A.I. Meyers, Chem. Rev. 1982, 82, 223-243; H. Meier y col., Liebigs Ann. Chem. 1977, 1888; H. Meier y col., ibid. 1977, 1895; H. Meier y col., ibid. 1976, 1762; F. Bossert y col., Angew. Chem. 1981, 93, 755].

La etapa de procedimiento (V) → (VI) se realiza convenientemente en agua en unión con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua tal como acetona, tetrahydrofurano, dioxano o ácido acético; preferentemente se usa acetona. Como ácidos son adecuadas para esta hidrólisis soluciones acuosas diluidas de ácidos minerales, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico; preferentemente se usa ácido clorhídrico.

La reacción (V) → (VI) se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C. La reacción puede realizarse con presión normal, elevada o con presión reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). En general se trabaja con presión normal.

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VI) → (VII) son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, éteres tales como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, tricloroetileno, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes tales como acetonitrilo, ácido acético, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa etanol.

Como ácidos son adecuados para la etapa de procedimiento (VI) → (VII) en particular ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico; preferentemente se usa ácido acético.

La reacción (VI) → (VII) se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a de +60 °C a +120 °C. La reacción puede realizarse con presión normal, elevada o con presión reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). En general se trabaja con presión normal.

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VII) + (VIII) → (I-A1), (VII) + (IX) → (I-A1) y (VII) + (X) → (I-A2) son por ejemplo éteres tales como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, tricloroetileno, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan

en la etapa de procedimiento (VII) + (VIII) → (I-A1) tetrahidrofurano o dimetilformamida, en la etapa de procedimiento (VII) + (IX) → (I-A1) diclorometano y en la etapa de procedimiento (VII) + (X) → (I-A2) piridina.

5 Como bases para la etapa de procedimiento (VII) + (VIII) → (I-A1) son adecuadas en particular carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, amidas tales como bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio, o también bases de fosfaceno tales como por ejemplo P2-t-Bu o P4-t-Bu [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)]. Preferentemente se usa hidruro de sodio o la base de fosfaceno P4-t-Bu.

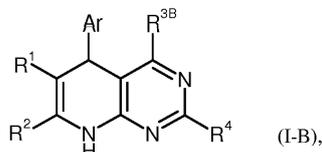
10 Como bases para la etapa de procedimiento (VII) + (X) → (I-A2) son adecuadas en particular carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferentemente se
15 usa piridina que sirve al mismo tiempo también como disolvente.

La etapa de procedimiento (VII) + (IX) → (I-A1) se realiza en general sin adición de una base.

20 Las reacciones (VII) + (VIII) → (I-A1), (VII) + (IX) → (I-A1) y (VII) + (X) → (I-A2) se realizan en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente a de 0 °C a +50 °C. Las reacciones pueden realizarse con presión normal, elevada o con presión reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). En general se trabaja con presión normal.

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse los siguientes esquemas de reacción 1-7). Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (VIII), (IX) y (X) pueden obtenerse comercialmente de manera múltiple, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía.

25 Adicionalmente se describe un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I-B) de acuerdo con la invención



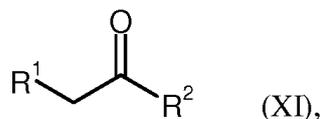
en la que Ar, R¹, R² y R⁴ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente
y

30 R^{3B} representa alcoxilo (C₁-C₆) o alquil(C₁-C₆)-tio, que pueden estar sustituidos en cada caso con cicloalquilo (C₃-C₇), o
representa trifluorometoxilo, amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁶, en la que R¹⁶ tiene el significado indicado anteriormente,

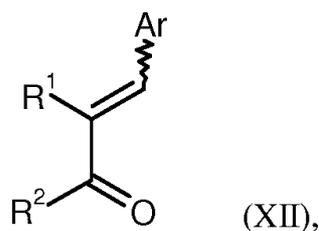
caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula (II)



en la que Ar tiene el significado indicado anteriormente,
con un compuesto de fórmula (XI)



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



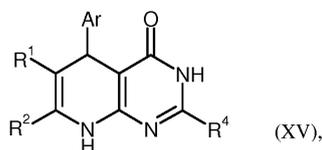
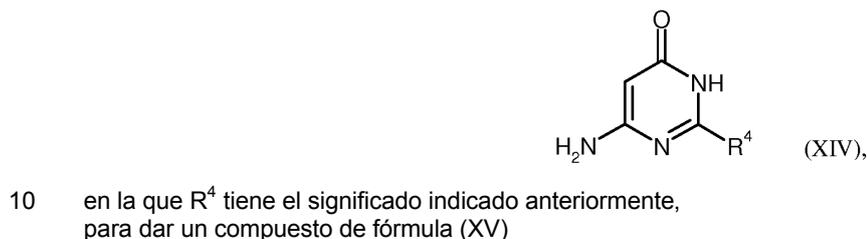
en la que Ar, R¹ y R² en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, y éste se hace reaccionar a continuación o bien

[B-1] en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XIII)

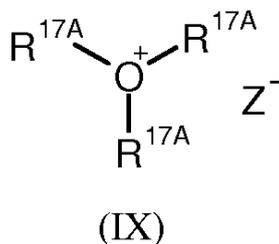


en la que R^{3B} y R⁴ tienen los significados indicados anteriormente, o se hace reaccionar

[B-2] en primer lugar en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XIV)



15 en la que Ar, R¹, R² y R⁴ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, y éste se alquila entonces en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VIII) o una sal de trialquiloxonio de fórmula (IX)



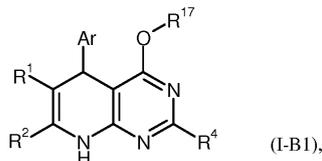
en las que

20 R¹⁷ representa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇), o representa trifluorometilo,
 R^{17A} representa metilo o etilo,
 Q representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

y

Z⁻ representa un anión no nucleófilo, tal como por ejemplo tetrafluoroborato,

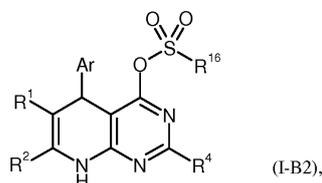
para dar compuestos de fórmula (I-B1)



en la que Ar, R¹, R², R⁴ y R¹⁷ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, o se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (XV) en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (X)



en la que R¹⁶ tiene el significado indicado anteriormente, para dar compuestos de fórmula (I-B2)



10 en la que Ar, R¹, R², R⁴ y R¹⁶ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, y dado el caso se separan los compuestos de fórmula (I-B), (I-B1) o (I-B2) resultantes en cada caso según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

15 La etapa de procedimiento (II) + (XI) → (XII) se realiza en general en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un ácido y/o una base, en un intervalo de temperatura de +20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente con presión normal.

Como disolventes inertes son adecuados según esto por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano o 1,2-dicloroetano, u otros disolventes tales como acetonitrilo, ácido acético glacial, piridina, benceno, clorobenceno, tolueno o xileno. Preferentemente se realiza la reacción en diclorometano o tolueno a la temperatura de reflujo respectiva con presión normal.

20 La reacción (II) + (XI) → (XII) se realiza ventajosamente en presencia de un ácido en combinación con piperidina o piridina como base y/o un agente deshidratante, tal como por ejemplo un tamiz molecular. Como ácidos son adecuados por ejemplo ácido acético o ácido p-toluenosulfónico. Se prefiere una conducción de reacción con adición de acetato de piperidinio.

25 Los disolventes inertes para las etapas de procedimiento (XII) + (XIII) → (I-B) o (XII) + (XIV) → (XV) son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *tert*-butanol, u otros disolventes tales como acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno o ácido acético glacial. Las reacciones se realizan en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +120 °C. Preferentemente se realizan las reacciones en etanol o isopropanol a la respectiva temperatura de reflujo con presión normal.

30 Los disolventes inertes para las etapas de procedimiento (XV) + (VIII) → (I-B1), (XV) + (IX) → (I-B1) y (XV) + (X) → (I-B2) son por ejemplo éteres tales como dietiléter, metil-*tert*-butiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, tricloroetileno, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan en la etapa de procedimiento (XV) + (VIII) → (I-B1) tetrahidrofurano o dimetilformamida, en la etapa de procedimiento (XV) + (IX) → (I-B1) diclorometano y en la etapa de procedimiento (XV) + (X) → (I-B2) piridina.

35 Como bases para la etapa de procedimiento (XV) + (VIII) → (I-B1) son adecuadas en particular carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, amidas tales como bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio, o también bases de fosfaceno tales como por ejemplo P2-*t*-Bu o P4-*t*-Bu [las denominadas "bases de Schwesinger", véase R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem.*

Int. Ed. Eng/ 26, 1167(1987); T. Pietzonka, D. Seebach, Chem. Ber. 124, 1837 (1991)]. Preferentemente se usa hidruro de sodio o la base de fosfaceno P4-t-Bu.

- 5 Como bases para la etapa de procedimiento (XV) + (X) → (I-B2) son adecuadas en particular carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa piridina que sirve al mismo tiempo también como disolvente.

La etapa de procedimiento (XV) + (IX) → (I-B1) se realiza en general sin adición de una base.

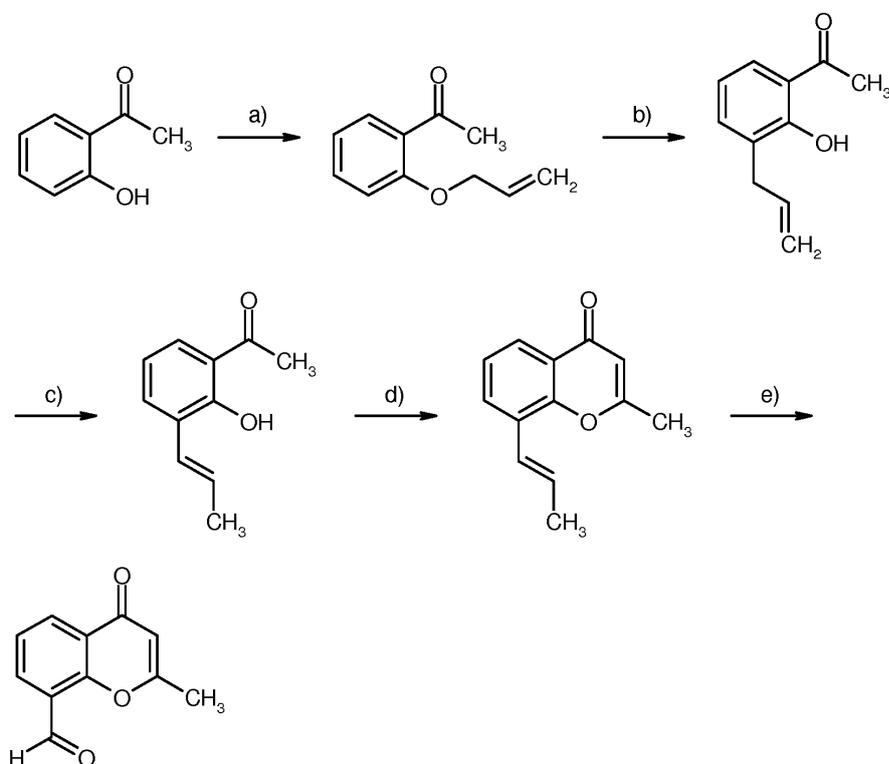
- 10 Las reacciones (XV) + (VIII) → (I-B1), (XV) + (IX) → (I-B1) y (XV) + (X) → (I-B2) se realizan en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente a de 0 °C a +50 °C. Las reacciones pueden realizarse con presión normal, elevada o con presión reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). En general se trabaja con presión normal.

- 15 Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía (véanse los siguientes esquemas de reacción 1-7). Los compuestos de fórmulas (XIII) y (XIV) pueden obtenerse en parte comercialmente o sin embargo se conocen en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos de la bibliografía (véanse esquemas de reacción 9 y la bibliografía allí citada).

- 20 Los compuestos de fórmulas (VIII), (IX), (X) y (XI) pueden obtenerse comercialmente de manera múltiple, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía.

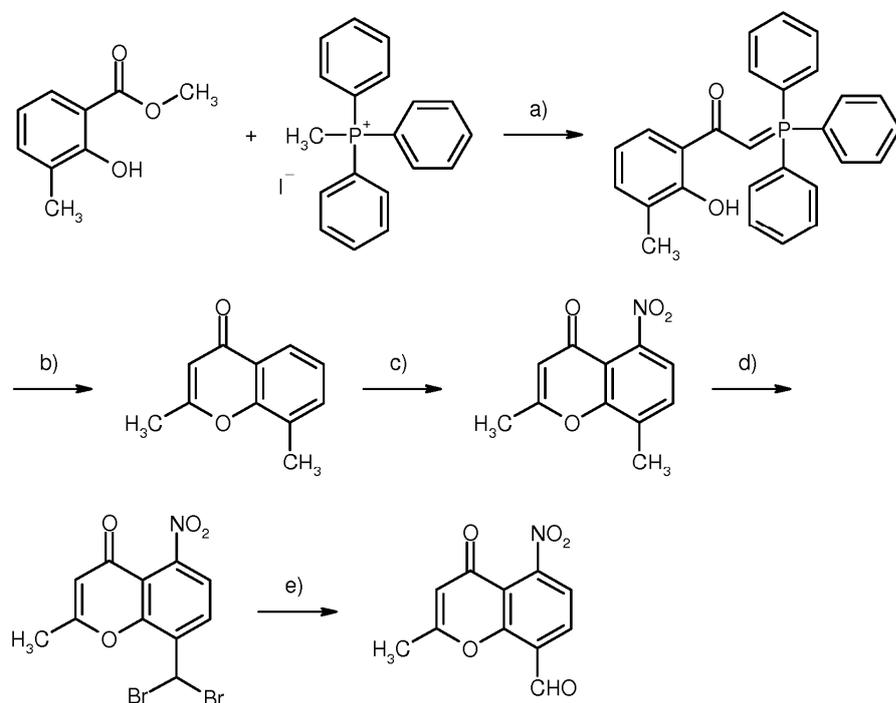
La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 1



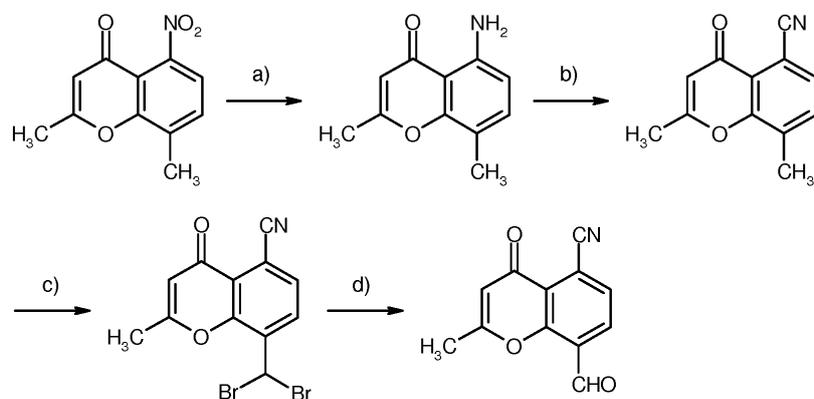
- 25 [a): bromuro de alilo, carbonato de potasio, yoduro de potasio catalítico, acetona, reflujo; b): 230 °C, 4 h; c): bis-(benzonitrilo)dicloropaldio(II), tolueno, 120 °C, 16 h; d): cloruro de acetilo, hidruro de sodio, THF, 10-25 °C, 16 h; e): 1. ozono, diclorometano, -60 °C, 30 min; 2. sulfuro de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

Esquema 2



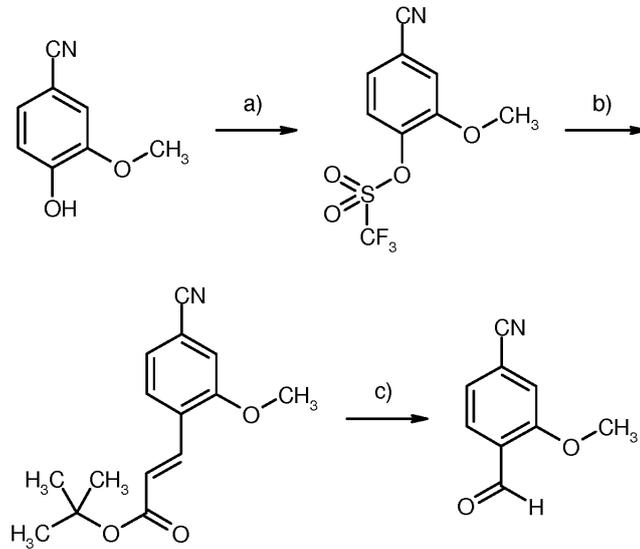
[a]: n-butil-litio, THF, 60 °C, 3 h; b): anhídrido acético, piridina, reflujo, 6 h; c): H₂SO₄ concentrado, HNO₃, 0 °C, 1 h; d): N-bromosuccinimida, AIBN, tetraclorometano, reflujo; e): N-óxido de N-metilmorfolina, acetonitrilo, reflujo].

5 Esquema 3



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

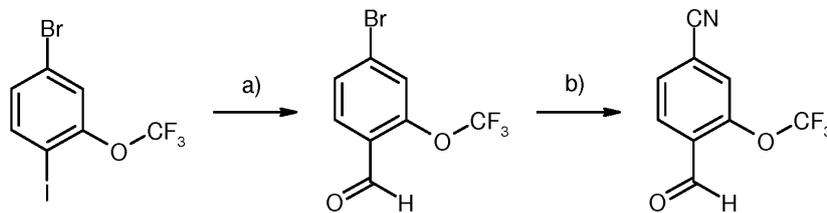
Esquema 4



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

5

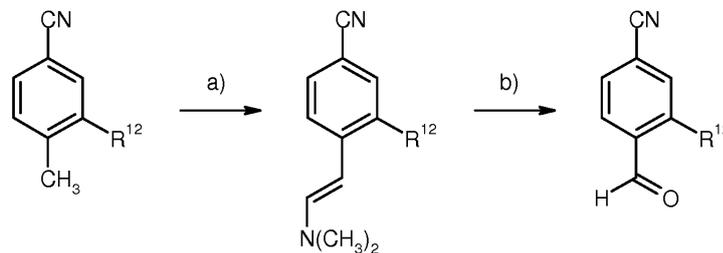
Esquema 5



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

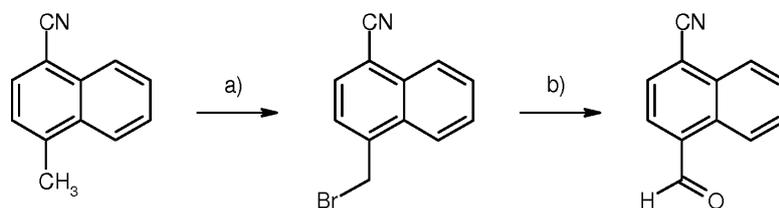
10

Esquema 6



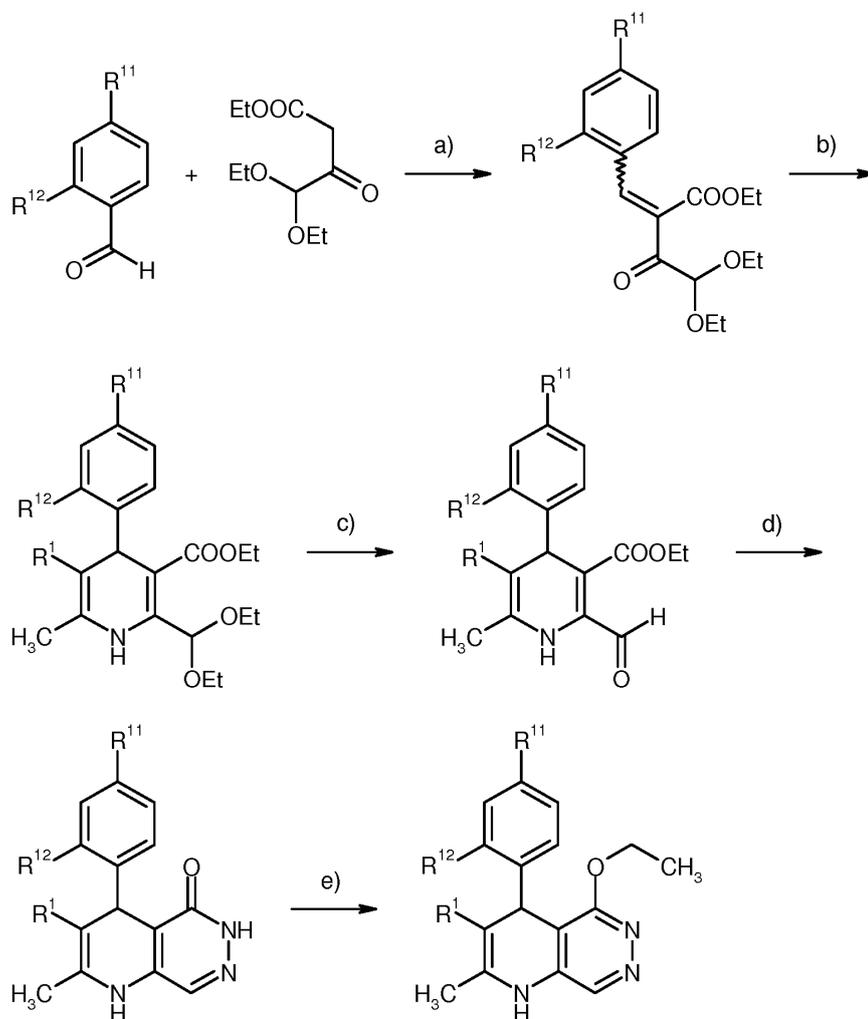
[a): dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida, DMF, 140-180 °C; b): peryodato de sodio, THF/agua].

Esquema 7



[a): *N*-bromosuccinimida, 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo, tetraclorometano, reflujo; b): *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, acetonitrilo, tamiz molecular de 3Å].

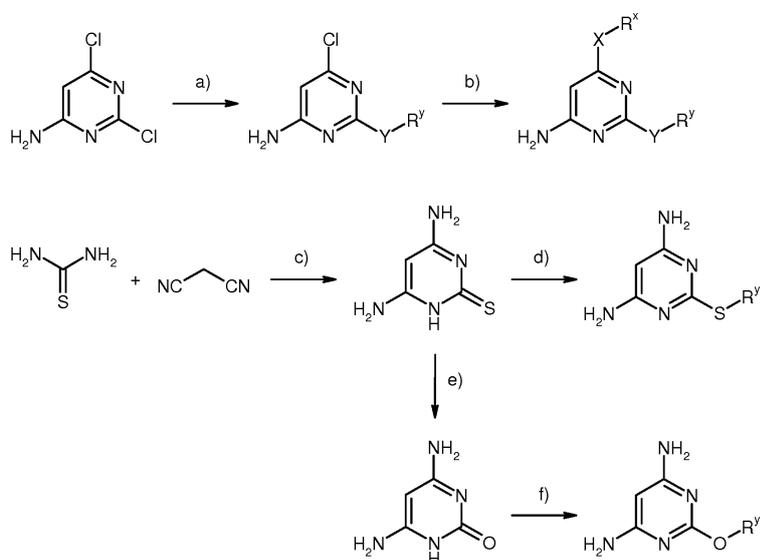
Esquema 8



5

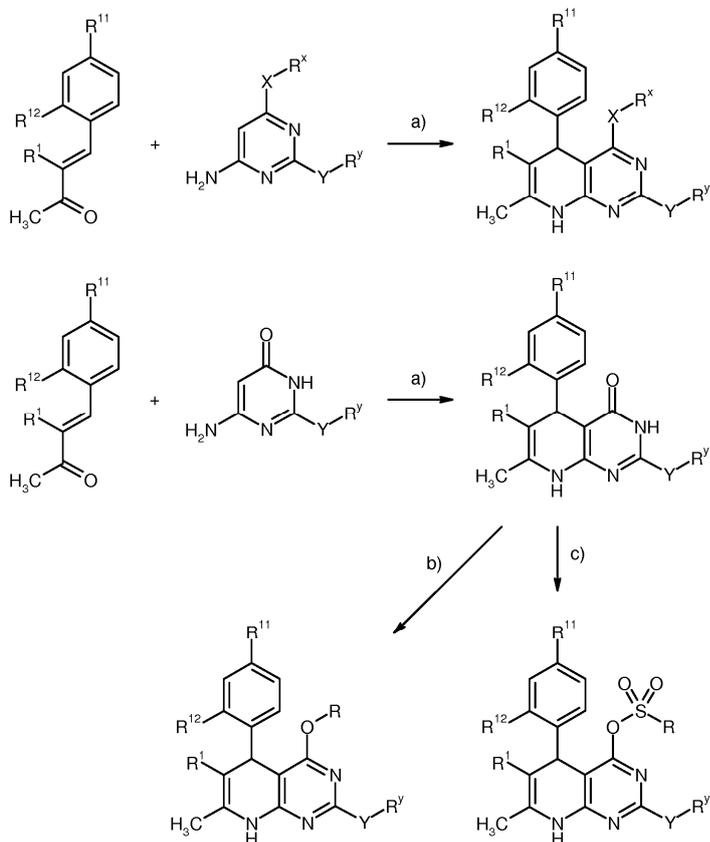
[a): ácido acético, piperidina, diclorometano, reflujo; b): 4-amino-3-penten-2-ona ($R^1 = \text{CH}_3\text{-CO-}$) o 3-aminobut-2-enoato de etilo ($R^1 = \text{EtOOC-}$), isopropanol, reflujo; c): ácido clorhídrico, acetona, TA; d): hidrato de hidrazina, etanol/ácido acético, 100 °C; e): tetrafluoroborato de trietilo, diclorometano, TA].

Esquema 9



- 5 [X, Y = N, O o S; a): R^Y -YH, base; véase por ejemplo R.A. Nugent y col., J. Med. Chem. 1998, 41, 3793-3803. b): R^X -XH, base; véase por ejemplo P. Manesiotis y col., J. Org. Chem. 2005, 70, 2729-2738 (X = N); B. Roth y col., J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 2864-2868 (X = O). c): NaOEt, EtOH; véase A. Bendich y col., J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 3109-3113. d): R^Y -I, EtOH o R^Y -I, K_2CO_3 , acetona; véase por ejemplo E.C. Taylor, C.K. Cain, J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 1644-1647. e): ácido cloroacético, ácido sulfúrico; véase por ejemplo A. Bendich y col., J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 3109-3113. f): $(R^Y)_3O^+BF_4^-$, diclorometano].

Esquema 10



[X, Y = N, O o S; a): isopropanol, reflujo, 12 h; b): $R_3O^+ BF_4^-$, diclorometano, TA, 2-12 h; c): $R-SO_2-Cl$, piridina, TA, 1-3 h].

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

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

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

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

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

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

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

35 Otro objeto de la presente invención es un compuesto tal como se ha definido en la reivindicación 1 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- 45 • principios activos que disminuyen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta e inhibidores de Rho-cinasa;
- diuréticos, en particular diuréticos del asa así como tiazidas y diuréticos similares a tiazida;
- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- 50 • principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores poliméricos del ácido biliar,
- 55 inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a);

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

- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente 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.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de Rho cinasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.
- 10 Por agentes de acción antitrombótica (antitrombóticos) se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o clexane.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.
- 30 Por agentes que modifican el metabolismo de las grasas se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la CETP, agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, de PPAR-gamma y/o de PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de la lipasa así como de los antagonistas de la lipoproteína(a).
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 o vacuna contra CETP (Avant).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista del receptor tiroideo, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tales como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, 35 películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

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

Se prefieren la administración oral o parenteral, en particular la administración oral.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo

antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.

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

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

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

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

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

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

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

Procedimiento 1 (CL-EM):

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

Procedimiento 2 (CL-EM):

55 Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; tipo de aparato HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; 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 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

- 5 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 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

- 10 Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; tipo de aparato HPLC: serie HP 1100; 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 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM):

- 15 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 °C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM):

- 20 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo HyPURITY Aquastar 3 μ 50 mm x 2,1 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 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 °C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (CG-EM):

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

Procedimiento 8 (HPLC):

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

Procedimiento 9 (HPLC quirál):

- 35 Columna: 250 mm x 46 mm, que se basa en el selector quirál poli(*N*-metacriloil-D-leucin-*terc*-butilamina); eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1; temperatura: 24 °C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 260 nm.

Procedimiento 10 (HPLC quirál):

Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20; temperatura: 35 °C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 250 nm.

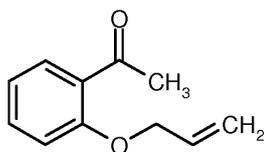
Procedimiento 11 (CL-EM):

- 40 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; 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 °C; detección UV: 208-400 nm.

Compuestos de partida y compuestos intermedios:

- 45 **Ejemplo 1A**

1-[2-(Aliloxi)fenil]etanona

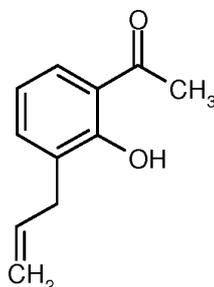


- 5 Se calientan 542 g (3,9 mol) de 2-hidroxiacetofenona con 592 g (4,9 mol) de bromuro de aliilo, 1000 g (7,2 mol) de carbonato de potasio y 13,2 g (79 mmol) de yoduro de potasio en 2,4 litros de acetona durante 24 h hasta reflujo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se filtra y se separa el disolvente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

$^1\text{H-RMN}$ (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

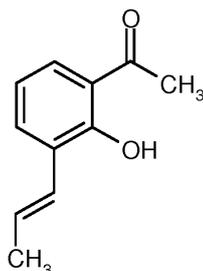
- 10 1-(3-Alil-2-hidroxifenil)etanona



- 15 Se agitan 160 g (0,9 mol) de 1-[2-(aliloxi)fenil]etanona en un baño de metal durante 4 h a 230-240 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se destila el producto a través de un evaporador de capa fina a 140 °C y 0,04 kPa. Se obtienen 155 g (97 % d. t.) del compuesto del título.
- $^1\text{H-RMN}$ (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

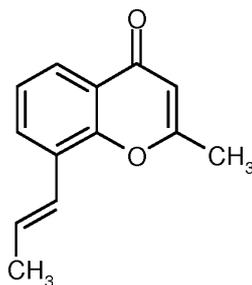
- 1-{2-Hidroxi-3-[(1E)-prop-1-en-1-il]fenil}etanona



- 20 Se disuelven 40 g (227 mmol) de 1-(3-allyl-2-hidroxifenil)etanona en 120 ml de tolueno y se mezclan con 2,17 g (5,6 mmol) de bis(benzonitrilo)dicloropaladio(II). La mezcla de reacción se calienta durante la noche hasta 120 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se filtra a través de tierra de diatomeas y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 20,9 g (95 % d. t.) del compuesto del título, que se hacen reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 CL-EM (Método 1): R_t = 2,36 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 177
- $^1\text{H-RMN}$ (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-[(1E)-prop-1-en-1-il]-4H-cromen-4-ona



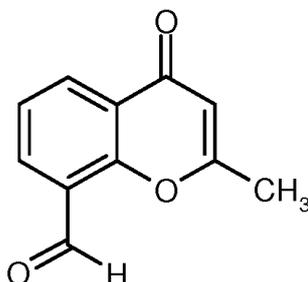
5 Se disponen 12,52 g (313,2 mmol) de hidruro de sodio al 60 % (suspensión en aceite mineral) bajo argón a 10 °C en 300 ml THF absoluto. A la suspensión se añaden gota a gota lentamente 18,4 g (104,4 mmol) de 1-{2-hidroxi-3-[(1*E*)-prop-1-en-1-il]fenil}etanona. Tras 15 min se añaden 9 g (114,9 mmol)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

10 CL-EM (Método 3): $R_t = 2,07$ min; $[M+H]^+ = 201$
 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,98$ (dd, 3H), 2,43 (s, 3H), 6,18 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H).

15

Ejemplo 5A

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

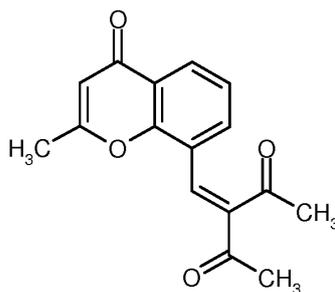


20 Se disuelven 18,5 g (62,8 mmol) de 2-metil-8-[(1*E*)-prop-1-en-1-il]-4*H*-cromen-4-ona en 400 ml de diclorometano y se enfrían hasta -60 °C. En la solución de reacción se introduce ozono durante 30 min. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con sulfuro de dimetilo. Tras calentar hasta temperatura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

25 CL-EM (Método 1): $R_t = 1,31$ min; $[M+H]^+ = 189$
 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,48$ (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 6A

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



30 Se agitan 20 g (106 mmol) de 2-metil-4-oxo-4*H*-cromen-8-carbaldehído, 12 ml (116 mmol) de 2,4-pentanodiona, 9,1 ml (159 mmol) de ácido acético y 0,21 ml (2,1 mmol) de piperidina en 400 ml de diclorometano libre de agua durante 24 h en un separador de agua con reflujo. Tras el enfriamiento se lava la solución de reacción sucesivamente con

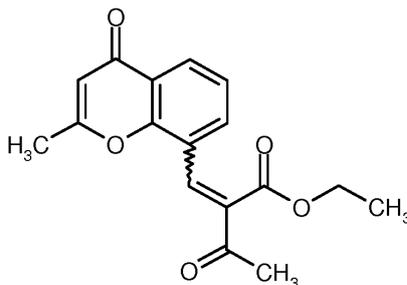
solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 24,3 g (73 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

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

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,24$ (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 6,33 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H).

Ejemplo 7A

2-[(2-Metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metilén]-3-oxobutanoato de etilo



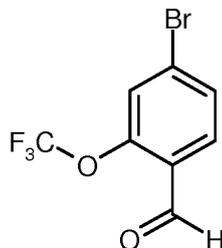
- 10 Se agitaron 5 g (26,57 mmol) de 2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-carbaldehído, 3,4 ml (26,57 mmol) de 3-oxo-butanoato de etilo, 1,9 ml (33,21 mmol) de ácido acético y 263 μl (2,66 mmol) de piperidina en 50 ml diclorometano libre de agua durante 24 h en un separador de agua con reflujo. Tras el enfriamiento se diluye la solución con diclorometano (50 ml) y se lava sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 7,63 g (91 % d. t.) del compuesto del título como mezcla E/Z.

CL-EM (Método 3): $R_t = 1,91$ y 2,03 min; $[M+H]^+ = 301$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,04$ (t, 1,5H), 1,28 (t, 1,5H), 2,34 (s, 1,5H), 2,42 (s, 1,5H), 2,49 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 4,14 (c, 1H), 4,29 (c, 1H), 6,32 (s, 0,5H), 6,33 (s, 0,5H), 7,47 (t, 0,5H), 7,52 (t, 0,5H), 7,65 (dd, 0,5H), 7,65 (dd, 0,5H), 7,98 (s, 0,5H), 8,07 (dd, 0,5H), 8,08 (s, 0,5H), 8,09 (dd, 0,5H).

20 Ejemplo 8A

4-Bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído



Se disuelven 20,00 g (54,51 mmol) de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)iodobenceno en 200 ml de THF y se enfrían hasta -78 °C. 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.

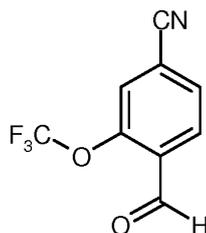
- 25 Se agita posteriormente durante 30 min y a continuación se dosifican 14,43 g (125,37 mmol) de *N*-formilmorfolina. Después de que se haya detectado la conversión completa (control DC), se solvoliza a -78 °C con isopropanol. Tras el calentamiento hasta temperatura ambiente se mezcla con agua y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente con presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 11,43 g (78 % d. t.) del compuesto del título.

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

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

Ejemplo 9A

4-Formil-3-(trifluorometoxi)benzonitrilo

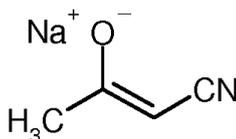


Se disuelven 10,63 g (39,51 mmol) de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído, 3,43 g (29,24 mmol) de cianuro de cinc y 1,37 g (1,19 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 80 ml de DMF. A continuación se hace reaccionar la mezcla de reacción en varias porciones en un microondas Single Mode (Emrys Optimizer, 5 min a 220 °C). Las mezclas de reacción combinadas se mezclan con agua y se extraen dos veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio y a continuación se separa el disolvente en un rotavapor. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 3,32 g (78 % d. t.) del compuesto del título en una pureza al 80 % (tras CI-EM).

EM (Elpos): $m/z = 215 [M]^+$
 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,85\text{-}7,91$ (m, 3H), 10,20 (s, 1H).

Ejemplo 10A

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

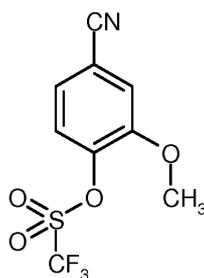


Se incorpora sodio (7,69 g, 335 mmol) en porciones en 350 ml de metanol libre de agua. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta 25 °C se añade 5-metilisoxazol (27,8 g, 335 mmol) lentamente y en porciones (reacción exotérmica). Tras finalizar la adición se agita la mezcla de reacción durante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

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,18$ (s, 1H), 1,51 (s, 3H).

Ejemplo 11A

4-Ciano-2-metoxifenil-trifluorometanosulfonato

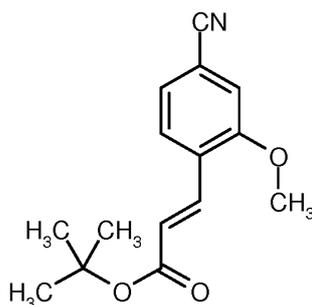


A una solución de 20 g (134 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzonitrilo en piridina (80 ml) se gotean lentamente 24 ml (141 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, manteniéndose la temperatura de reacción con ayuda de un baño de hielo por debajo de 25 °C. La suspensión se agita entonces durante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

CL-EM (Método 4): $R_t = 2,54$ min; EM (Elpos): $m/z = 282 [M+H]^+$
 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,97$ (s, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

Ejemplo 12A

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



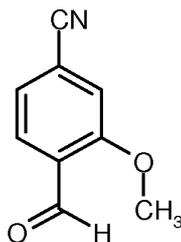
A una solución desgasificada de 37,13 g (132 mmol) de 4-ciano-2-metoxifenil-trifluorometanosulfonato, 35 ml (245 mmol) de acrilato de *terc*-butilo y 90 ml (645 mmol) de trietilamina en DMF (250 ml) se añaden 4 g (5,7 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La solución se agita bajo atmósfera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

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

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

Ejemplo 13A

4-Formil-3-metoxibenzonitrilo



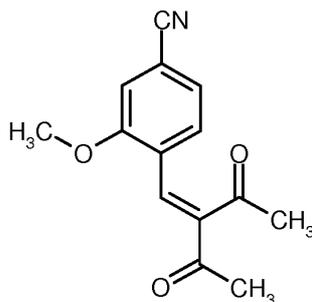
A una solución fuertemente agitada de 48 g (185 mmol) de (2*E*)-3-(4-ciano-2-metoxifenil)acrilato de *terc*-butilo, 207 mg (0,81 mmol) de tetróxido de osmio y 1,4 g (6,14 mmol) de cloruro de benciltrietilamonio en 750 ml de agua/THF (2:1) se añaden en porciones 79 g (370 mmol) de metaperyodato de sodio,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

CL-EM (Método 4): $R_t = 1,87$ min; EM (Elpos): $m/z = 162$ $[M+H]^+$

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

Ejemplo 14A

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



Se agitan 21 g (130 mmol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo, 14,7 ml (143 mmol) de 2,4-pentanodiona, 11,2 ml (195 mmol) de ácido acético y 2,6 ml (26 mmol) de piperidina en 400 ml de diclorometano seco durante 24 h en un separador de agua con reflujo. Tras el enfriamiento se lava la solución de reacción sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre

sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se recrystaliza en dietiléter. Se obtienen 23,2 g (92 % d. t.) del compuesto del título como sólido ligeramente marrón.

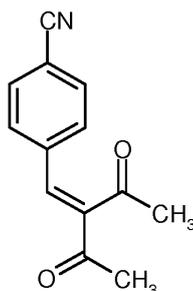
CL-EM (Método 4): $R_t = 2,05$ min; $[M+H]^+ = 244$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,20$ (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (s, 1H).

5

Ejemplo 15A

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



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

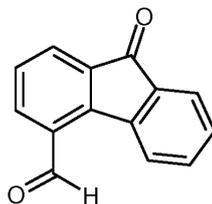
10

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,26$ (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,93 (d, 2H).

15

Ejemplo 16A

9-Oxo-9H-fluoren-4-carbaldehído



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

20

25

30

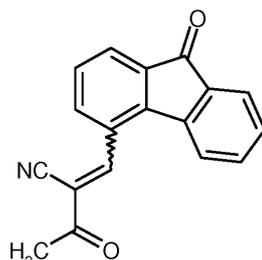
CL-EM (Método 5): $R_t = 2,14$ min; EM (ESIpos): $m/z = 209$ $[M+H]^+$

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

35

Ejemplo 17A

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

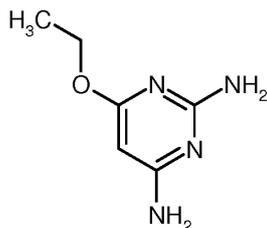


El compuesto del ejemplo 10A (5,21 g, 25,0 mmol) se dispone en 180 ml de diclorometano y se añaden el compuesto del ejemplo 16A (2,89 g, 27,5 mmol), ácido acético (1,72 ml, 30,0 mmol) y piperidina (0,25 ml, 2,50 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 4 h en un separador de agua a la temperatura de ebullición. Tras el enfriamiento hasta TA se diluye con 30 ml de diclorometano, se lava con agua (2 x 50 ml), se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente en un rotavapor. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice-60 con diclorometano como eluyente. Tras la combinación de las fracciones de producto y la separación del disolvente se obtienen 5,40 g (79 % d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros *E/Z*.

CL-EM (Método 5): $R_t = 2,24$ min; EM (ESIpos): $m/z = 274$ $[M+H]^+$
 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,64$ (s, 3H), 7,49 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 18A

6-Etoxipirimidin-2,4-diamina

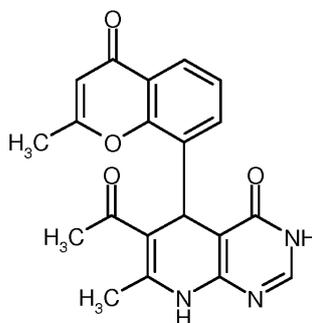


A una solución fuertemente agitada de 500 mg (3,96 mmol) de 2,6-diaminopirimidin-4-ol en 10 ml de DMF se añaden en porciones bajo una atmósfera de argón 174 mg de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 4,36 mmol). Tras 30 min se añaden gota a gota 700 μ l (5,15 mmol) de trifluorometanosulfonato de etilo y se agita posteriormente la solución durante 20 min. La mezcla de reacción se mezcla entonces con metanol (1 ml) y se purifica directamente mediante HPLC preparativa. Tras la combinación de las fracciones de producto y separación del disolvente se obtienen 370 mg (64 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (Método 5): $R_t = 2,24$ min; EM (ESIpos): $m/z = 155$ $[M+H]^+$
 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,21$ (t, 3H), 4,12 (c, 2H), 5,00 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 6,01 (s, 2H).

Ejemplo 19A

6-Acetil-7-metil-5-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



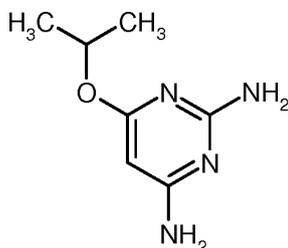
Se mezclan 500 mg (1,85 mmol) de 3-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metil]pentano-2,4-diona con 308 mg (2,77 mmol) de 6-aminopirimidin-4(3H)-ona, se disuelven en 10 ml de isopropanol y se calientan bajo argón durante 2 días con reflujo. La mezcla se concentra a continuación y se recristaliza el residuo en metanol. Se obtienen 341 mg (51 % d. t.) del compuesto del título como sólido amarillo.

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,08$ min; $[M+H]^+ = 364$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,12 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 11,95 (s a, 1H).

Ejemplo 20A

6-Isopropoxipirimidin-2,4-diamina



5

A una solución fuertemente agitada de 1,8 g (14,27 mmol) de 2,6-diaminopirimidin-4-ol en 20 ml de DMF se añaden en porciones bajo una atmósfera de argón 634 mg de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 17,12 mmol). Tras 30 min se añaden gota a gota 1,6 ml (17,12 mmol) de bromuro de isopropilo y se agita la solución durante 12 h a 40 °C. La mezcla de reacción se mezcla entonces con metanol (1 ml) y se purifica directamente mediante HPLC preparativa. Tras la combinación de las fracciones de producto y separación del disolvente se obtienen 250 mg (12 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

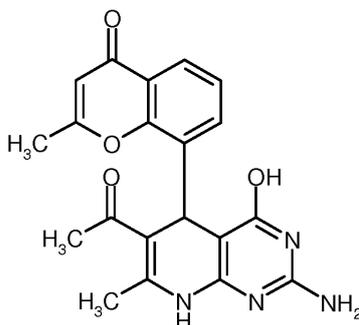
10

CL-EM (Método 5): R_t = 2,31 min; EM (ESIpos): m/z = 169 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,31 (d, 6H), 5,22 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,19 (s, 2H), 7,25 (s, 2H).

Ejemplo 21A

15 8-(6-Acetil-2-amino-4-hidroxi-7-metil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metil-4H-cromen-4-ona



Se mezclan 500 mg (1,85 mmol) de 3-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metilén]pentano-2,4-diona con 349 mg (2,77 mmol) de 2,6-diaminopirimidin-4-ol, se disuelven en 10 ml de isopropanol y se calientan bajo argón durante 2 días con reflujo. Se filtra y se lava el residuo que queda con isopropanol. Se obtienen 660 mg (94 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

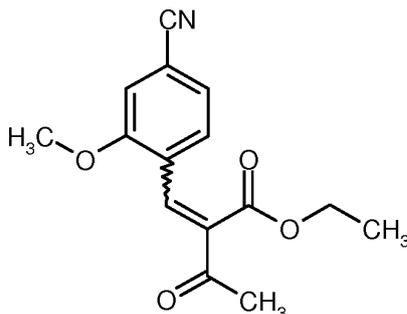
20

CL-EM (Método 1): R_t = 1,03 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 379

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,08 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,34 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

Ejemplo 22A

25 2-(4-Ciano-2-metoxibenciliden)-3-oxobutanoato de etilo

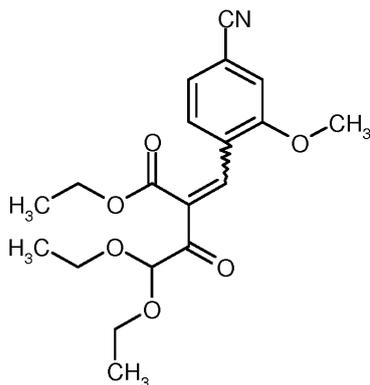


Se agitan 3 g (18,61 mmol) de 4-formil-3-metoxibenitrilo, 2,6 ml (20,47 mmol) de 3-oxobutanoato de etilo, 1,33 ml (23,26 mmol) de ácido acético y 0,18 ml (1,85 mmol) de piperidina en 70 ml de diclorometano seco durante 24 h en un separador de agua con reflujo. Tras el enfriamiento se lava la solución de reacción sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se recrystaliza en dietiléter. Se obtienen 5,01 g (98 % d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros E/Z en forma de un sólido ligeramente amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,11 (t, 2H), 1,26 (t, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,42 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 4,16 (c, 1,3H), 4,25 (c, 0,7H), 7,38 (d, 0,35H), 7,42 (d, 0,75H), 7,45 (dd, 0,35H), 7,49 (dd, 0,65H), 7,60 (d, 0,35H), 7,62 (d, 0,65H), 7,67 (s, 0,35H), 7,80 (s, 0,65H).

10 Ejemplo 23A

2-(4-Ciano-2-metoxibenciliden)-4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo

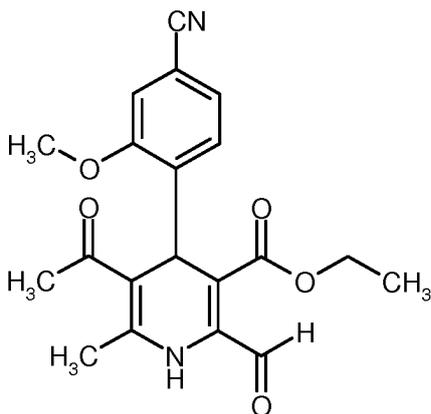


Se disuelven 618,2 mg (2,83 mmol) de 4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo [Johnson y col., J. Am. Chem. Soc. 41, 812 (1919)], 500,0 mg (2,58 mmol) de 4-formil-3-metoxibenitrilo, 232,0 mg (3,86 mmol) de ácido acético y 43,9 mg (0,51 mmol) de piperidina en 20 ml de diclorometano y se calienta durante la noche en un separador de agua inverso con reflujo. Tras el enfriamiento se lava dos veces con agua y se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio. El disolvente se separa en un rotavapor y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 824 mg (77,0 % d. t.) del compuesto del título como mezcla de los isómeros E/Z.

CL-EM (Método 4): R_t = 2,63 min y 2,69 min; [M-EtOH+H]⁺ (Elpos): m/z = 316.

Ejemplo 24A

5-Acetil-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2-formil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



Se suspenden 720 mg (1,992 mmol) de 2-(4-ciano-2-metoxibenciliden)-4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo en 15 ml de isopropanol, se mezclan con 197,5 mg (4,84 mmol) de 4-amino-3-penten-2-ona y se calientan durante la noche hasta temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se concentra entonces y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 250 mg (28,6 % d. t.) de 5-acetil-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2-(dietoximetil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo [CL-EM (Método 11): R_t = 2,48 min; [M+H]⁺ (Elpos): m/z = 443].

Se suspenden 250 mg (0,565 mmol) del acetal de dihidropiridina así obtenido en 7 ml de acetona y se mezclan con 0,38 ml de ácido clorhídrico 6 N. Se agita a temperatura ambiente hasta que se haya detectado la conversión completa (aproximadamente 2 h, control DC). La mezcla de reacción se neutraliza con solución de

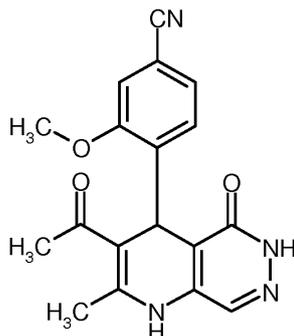
hidrogenocarbonato de sodio y se separa la acetona en un rotavapor. Se extrae tres veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas combinadas con solución de hidrogenocarbonato de sodio. Tras el secado con sulfato de magnesio se separa por destilación el disolvente con presión reducida y se seca el residuo en alto vacío. Se obtienen 824 mg (77,0 % d. t.) del compuesto del título.

5 CL-EM (Método 1): $R_t = 2,00$ min; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 369$

1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,21$ (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 25A

4-(3-Acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo



10 Se suspenden 208 mg (0,565 mmol) de 5-acetil-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2-formil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 41,5 mg (0,830 mmol) de hidrazina hidratada en 6,6 ml de etanol/ácido acético (10:1) y se hacen reaccionar durante 5 h a 100 °C. Los componentes volátiles se separan en un rotavapor y se suspende el residuo en acetonitrilo. El producto precipitado se separa por filtración y se seca en alto vacío. Se obtienen 66 mg

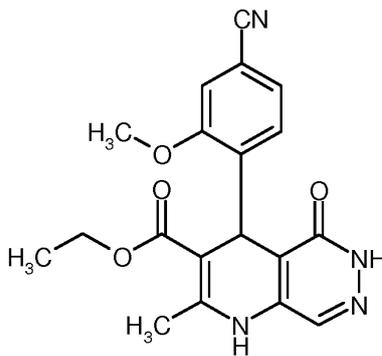
15 (34,7 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (Método 4): $R_t = 1,49$ min; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 337$

1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,14$ (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,36 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).

Ejemplo 26A

20 4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-3-carboxilato de etilo



25 De manera análoga a la descripción del ejemplo 24A puede obtenerse 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2-formil-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo partiendo de 3-aminobut-2-enoato de etilo y 2-(4-ciano-2-metoxibeniliden)-4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo (ejemplo 23A) [véase también Satoh y col., Chem. Pharm. Bull. 39, 3189-3201 (1991)].

30 Se suspenden 115,5 mg (0,290 mmol) de la formil-dihidropiridina así preparada y 21,3 mg (0,426 mmol) de hidrazina hidratada en 6,6 ml de etanol/ácido acético (10:1) y se hacen reaccionar durante 5 h a 100 °C. Los componentes volátiles se separan en un rotavapor y se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna (Biotage-Kartusche 40S, eluyente: acetato de etilo). Las fracciones de producto se concentran, el residuo se mezcla con agitación con diclorometano, el producto precipitado se separa por filtración y los cristales amarillos se secan a alto vacío. Se obtienen 67 mg (63,0 % d. t.) del compuesto del título.

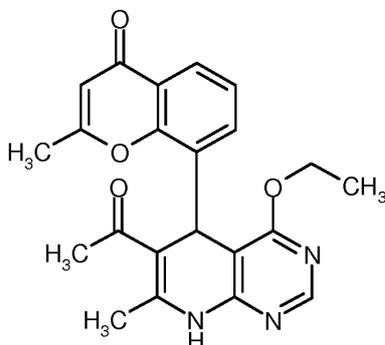
CL-EM (Método 1): $R_t = 1,57$ min; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 367$

1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,09$ (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

35 **Ejemplos de realización:**

Ejemplo 1

8-(6-Acetil-4-etoxi-7-metil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metil-4H-cromen-4-ona



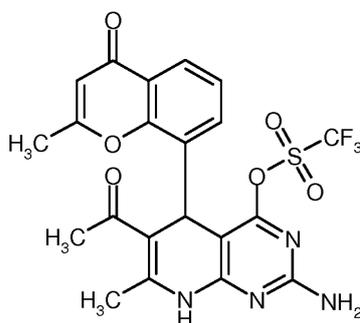
Se suspenden 140 mg (0,38 mmol) de 6-acetil-7-metil-5-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-5,8-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona bajo atmósfera de argón en diclorometano (7 ml), se mezclan con 219 mg (1,15 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio y se agitan durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla entonces con metanol y se concentra. Se purifica en residuo mediante HPLC preparativa y se obtienen 9 mg (6 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,62$ min; $[M+H]^+ = 392$

1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,25 (s, 1H), 10,06 (s, 1H).

Ejemplo 2

Trifluorometanosulfonato de 6-acetil-2-amino-7-metil-5-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-ilo



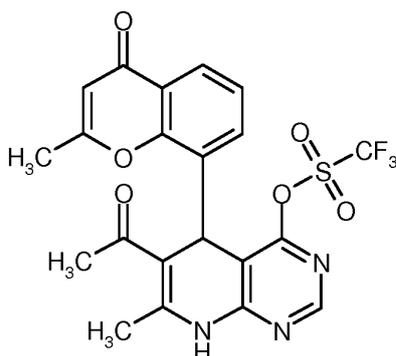
Se disponen 200 mg (0,52 mmol) de 8-(6-acetil-2-amino-4-hidroxi-7-metil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metil-4H-cromen-4-ona en 5 ml de piridina, se mezclan con 188 μ l (1,057 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y se agitan durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se concentra entonces y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 95 mg (35 % d. t.) del compuesto del título como sólido amarillo claro.

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,85$ min; EM (Elpos): $m/z = 510$ $[M+H]^+$

1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,16$ (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 5,52 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 10,18 (s, 1H).

Ejemplo 3

Trifluorometanosulfonato de 6-acetil-7-metil-5-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-ilo



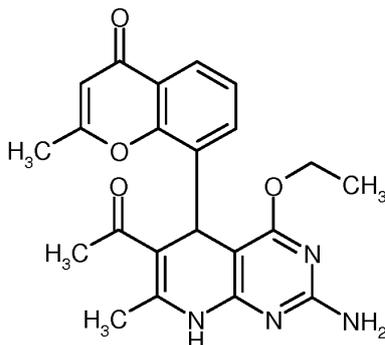
5 Se disponen 50 mg (0,13 mmol) de 6-acetil-7-metil-5-(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona en 2 ml de piridina, se mezclan con 29 μ l (0,165 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y se agitan durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se concentra entonces y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 31 mg (45 % d. t.) del compuesto del título como sólido amarillo claro.

CL-EM (Método 2): $R_t = 2,31$ min; EM (Elpos): $m/z = 496$ $[M+H]^+$

1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,21$ (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,79 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

10 Ejemplo 4

8-(6-Acetil-2-amino-4-etoxi-7-metil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metil-4H-cromen-4-ona



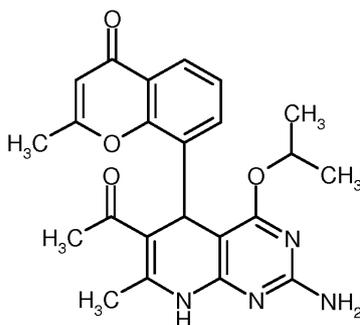
15 Se disuelven 270 mg (1 mmol) de 3-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metilen]pentano-2,4-diona y 170 mg (1,1 mmol) de 6-etoxipirimidin-2,4-diamina en 5 ml de isopropanol y se calientan bajo argón durante 2 días con reflujo. La mezcla se concentra entonces y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 230 mg (56 % d. t.) del compuesto del título como sólido amarillo.

CL-EM (Método 3): $R_t = 1,68$ min; $[M+H]^+ = 407$

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,00$ (t, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 9,49 (s, 1H).

20 Ejemplo 5

8-(6-Acetil-2-amino-4-isopropoxi-7-metil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metil-4H-cromen-4-ona



Se disuelven 100 mg (0,37 mmol) de 3-[(2-metil-4-oxo-4H-cromen-8-il)metilen]pentano-2,4-diona y 62 mg (0,37 mmol) de 6-isopropoxipirimidin-2,4-diamina en 5 ml de isopropanol y se calientan bajo argón durante 2 días con

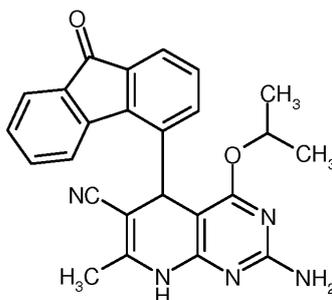
reflujo. La mezcla se filtra y el sólido que queda se lava con isopropanol. Se obtienen 80 mg (51 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (Método 1): $R_t = 1,63$ min; $[M+H]^+ = 421$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0,66$ (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 5,01 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 9,46 (s, 1H).

Ejemplo 6

2-Amino-4-isopropoxi-7-metil-5-(9-oxo-9H-fluoren-4-il)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



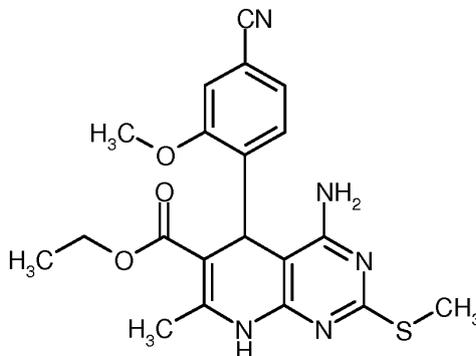
Se disuelven 81 mg (0,29 mmol) de 3-oxo-2-[(9-oxo-9H-fluoren-4-il)metil]butanonitrilo con 50 mg (0,29 mmol) de 6-isopropoxipirimidin-2,4-diamina en 5 ml de isopropanol y se calientan bajo argón durante 6 h con reflujo. La suspensión se separa por filtración con succión tras el enfriamiento y el sólido que queda se lava con isopropanol. Se obtienen 74 mg (59 % d.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (Método 8): $R_t = 4,29$ min; $[M+H]^+ = 424$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,53$ (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

Ejemplo 7

4-Amino-5-(4-ciano-2-metoxifenil)-7-metil-2-(metiltio)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-carboxilato de etilo



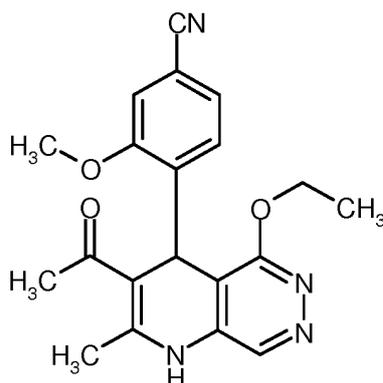
Se disuelven 740 mg (2,70 mmol) de 2-(4-ciano-2-metoxibenciliden)-3-oxobutanoato de etilo y 422 mg (2,70 mmol) de 2-(metiltio)-pirimidin-4,6-diamina en 5 ml de isopropanol y se calientan bajo argón durante 12 h con reflujo. La mezcla se filtra y el sólido que queda se lava con isopropanol. Se obtienen 395 mg (35 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

CL-EM (Método 1): $R_t = 2,06$ min; $[M+H]^+ = 412$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,02$ (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,86 (c, 2H), 3,90 (s, 3H), 5,19 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 9,58 (s, 1H).

Ejemplo 8

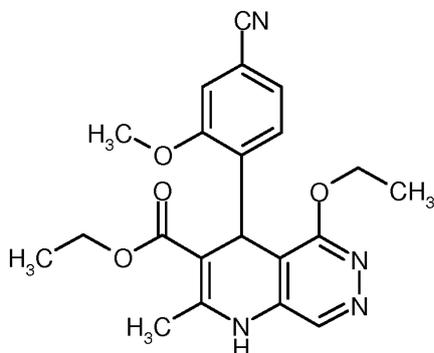
4-(3-Acetil-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidropirido[2,3-d]piridazin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo



- Se mezclan 65 mg (0,193 mmol) de 4-(3-acetil-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-4-il)-3-metoxibenzonitrilo bajo atmósfera de argón con 4 ml de diclorometano absoluto así como 73,4 mg (0,386 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio. Tras un tiempo de reacción de dos horas a temperatura ambiente control de
 5 reacción por medio de HPLC) permanece incompleta la conversión. Se añaden dos equivalentes adicionales de tetrafluoroborato de trietiloxonio. Tras un tiempo de reacción adicional de 3 h se mezcla la mezcla de reacción con 5 ml de metanol así como 0,5 ml de agua y se agita otra vez durante 2 h. Después se diluye con 20 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se separa el disolvente en un rotavapor. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un
 10 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 8 mg (11,3 % d. t.) del compuesto del título.
 CL-EM (Método 1): $R_t = 1,68$ min; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 365$
 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,20$ (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,27 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

Ejemplo 9

- 15 4-(4-Ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2-metil-1,4-dihidropirido[2,3-d]piridazin-3-carboxilato de etilo



- Se mezclan 50 mg (0,136 mmol) de 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-3-carboxilato de etilo bajo atmósfera de argón con 5 ml de diclorometano absoluto así como 51,8 mg (0,273 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio. Tras un tiempo de reacción de dos horas a temperatura ambiente se mezcla la
 20 mezcla de reacción con 5 ml de metanol así como 0,5 ml de agua y se agita otra vez durante 1 h. Después se diluye con 20 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y el disolvente se separa en un rotavapor. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con un 0,1 % de ácido fórmico, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 15 mg (27,8 % d. t.) del compuesto del título.
 25 CL-EM (Método 1): $R_t = 1,97$ min; $[M+H]^+$ (Elpos): $m/z = 395$
 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,06$ (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (c, 2H), 4,24 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,66 (s, 1H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

Abreviaturas:

- 30 DMEM Medio Eagle modificado por Dulbecco
 ADN Ácido desoxirribonucleico
 SFB Suero bovino fetal
 HEPES Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico
 PCR Reacción en cadena de la polimerasa
 35 Tris Tris-(hidroximetil)-metilamina

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

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

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

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

Clonaciones:

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

20

Procedimiento de prueba:

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

30

35 Los compuestos de acuerdo con la invención presentan en el ensayo de RM valores CI₅₀ en el intervalo de 20-250 nM.

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

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

45

50 En este ensayo de unión al canal de calcio tipo L se determina un valor de CI₅₀ de 0,3 nM para un antagonista de calcio clásico del tipo dihidropiridina, tal como por ejemplo nitrendipino, mientras que ejemplos sometidos a investigación de los compuestos de acuerdo con la invención descritos en el presente documento presentan valores de CI₅₀ de \geq 150 nM y por consiguiente una afinidad reducida al menos por el factor 500 al canal de calcio tipo L. Los compuestos con una afinidad de unión residual reducida de este tipo al canal de calcio tipo L ya no muestran *in vivo* por regla general ningún efecto hemodinámico pronunciado, que se proporciona a través del canal de calcio tipo L.

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

55 Se mantienen ratas Wistar (250-350 g de peso corporal) con acceso libre a pienso (Altromin) y agua para beber. A partir de aproximadamente 72 horas antes del inicio del estudio, los animales reciben, en lugar del pienso normal,

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

4. Modelo de DOCA/sal

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

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

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

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

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

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

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

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

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

Preparación:

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

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

10 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Preparación:

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

Solución administrable por vía oral:

Composición:

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

20 Preparación:

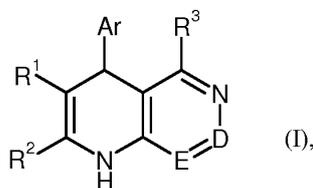
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



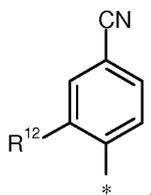
en la que

5 D representa C-R⁴, en donde

R⁴ significa hidrógeno, amino, metoxilo o metiltio,

E representa N,

Ar representa un grupo de fórmula



10 en la que

* significa el sitio de unión

y

R¹² significa etilo, metoxilo o trifluorometoxilo,

15 R¹ representa ciano, acetilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,

R² representa metilo o trifluorometilo

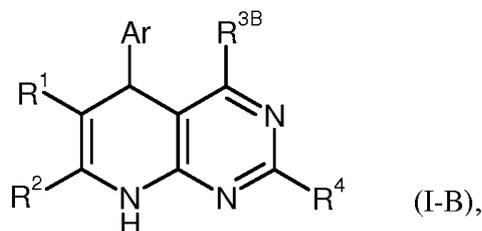
y

R³ representa amino, alcoxilo (C₁-C₃) o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁶, en la que

R¹⁶ significa alquilo (C₁-C₃),

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

20 2. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I-B)

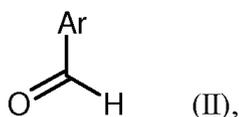


en la que Ar, R¹, R² y R⁴ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

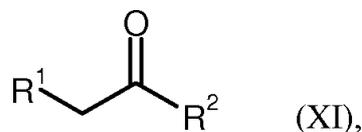
R^{3B} representa amino, alcoxilo (C₁-C₃) o un grupo de fórmula -O-SO₂-R¹⁶, en el que

25 R¹⁶ significa alquilo (C₁-C₃),

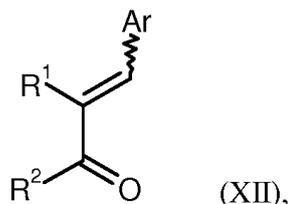
caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula (II)



en la que Ar tiene el significado indicado en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (XI)



5 en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (XII)



en la que Ar, R¹ y R² en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, y éste se hace reaccionar a continuación o bien

[B-1] en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XIII)

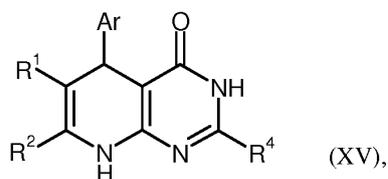


en la que R^{3B} y R⁴ tienen los significados indicados anteriormente o en la reivindicación 1, o se hace reaccionar

[B-2] en primer lugar en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XIV)

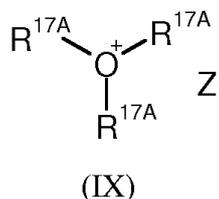


en la que R⁴ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (XV)



en la que Ar, R¹, R² y R⁴ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, y éste se alquila entonces en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VIII) o una sal de trialquiloxonio de fórmula (IX)

20 R¹⁷-O (VIII)



en las que

R¹⁷ representa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇), o representa trifluorometilo,
R^{17A} representa metilo o etilo,

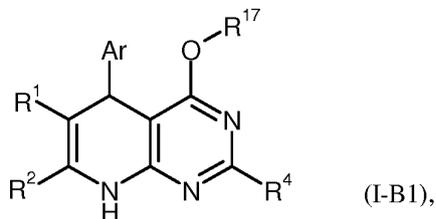
Q representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

y

Z⁻ representa un anión no nucleófilo, tal como por ejemplo tetrafluoroborato,

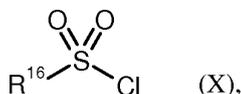
5

para dar compuestos de fórmula (I-B1)

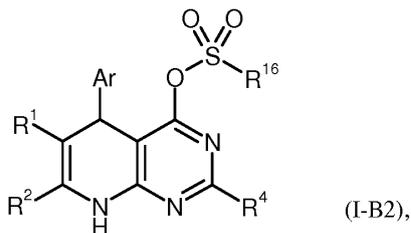


en la que Ar, R¹, R², R⁴ y R¹⁷ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,
o se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (XV) en un disolvente inerte en presencia de una base con un
compuesto de fórmula (X)

10



en la que R¹⁶ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,
para dar compuestos de fórmula (I-B2)



15

en la que Ar, R¹, R², R⁴ y R¹⁶ en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,

y dado el caso los compuestos de fórmula (I-B), (I-B1) o (I-B2) que resultan en cada caso se separan según
procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los
correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

20

3. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, para el tratamiento y/o la profilaxis de
enfermedades.

4. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, para la preparación de un fármaco
para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, las secuelas de
un infarto de miocardio, cirrosis hepática, insuficiencia renal e ictus.

25

5. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, en combinación con
un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.

6. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, en combinación con
uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por inhibidores de ACE, inhibidores
de renina, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueadores beta, ácido acetilsalicílico, diuréticos,
complementos de potasio, antagonistas de calcio, estatinas, derivados de digitalis (digoxina), sensibilizadores de
calcio, nitratos así como agentes antitrombóticos.

30

7. Fármaco según las reivindicaciones 5 o 6 para el tratamiento y/o la profilaxis de aldosteronismo, hipertensión,
insuficiencia cardíaca crónica, las secuelas de un infarto de miocardio, cirrosis hepática, insuficiencia renal e ictus.