



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 400**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 491/14 (2006.01)

C07D 495/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01935065 .1**

86 Fecha de presentación : **03.05.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1278747**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.01.2003**

54 Título: **Compuestos de pirano, piperidina y tiopirano y métodos de utilización.**

30 Prioridad: **03.05.2000 US 563287**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES
D377/AP6D, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6050, US**

72 Inventor/es: **Carroll, William, A.;
Agrios, Konstantinos A.;
Altenbach, Robert, J.;
Drizin, Irene y
Kort, Michael, J.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 269 400 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

Compuestos de pirano, piperidina y tiopirano y métodos de utilización.

- 5 Nuevos compuestos de dihidropiridina y sus derivados pueden abrir los canales de potasio y son útiles para tratar una variedad de condiciones médicas.

Antecedentes de la invención

- 10 Los canales de potasio desempeñan una importante función en la regulación de la excitabilidad de la membrana celular. Cuando los canales de potasio se abren, se producen cambios del potencial eléctrico a través de la membrana celular y tienen como resultado un estado más polarizado. Varias enfermedades o condiciones pueden ser tratadas con
 15 agentes terapéuticos que abren los canales de potasio; ver K. Lawson, Pharmacol. Ther., v. 70, pp. 39-63 (1996); D.R. Gehlert y col., Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat, v. 18, pp. 1093-1102 (1994); M. Gopalakrishnan y col., Drug Development Research, v. 28, pp. 95-127 (1993); J.E. Freedman y col., The Neuroscientist, v. 2, pp. 145-152 (1996); D.E. Nurse y col., Br. J. Urol., v. 68, pp. 27-31 (1991); B.B. Howe y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., v. 274, pp. 884-890 (1995); y D. Spanswick y col., Nature, v. 390, pp. 521-25 (4 de Diciembre de 1997). Tales enfermedades o condiciones incluyen asma, epilepsia, disfunción sexual masculina, disfunción sexual femenina, migraña, dolor, incontinencia urinaria, derrame cerebral, Síndrome de Raynaud, trastornos del apetito, trastornos funcionales
 20 del intestino y neurodegeneración.

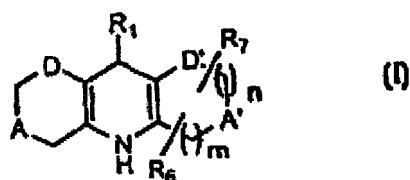
- Los agentes abridores de los canales de potasio actúan también como relajantes de la musculatura lisa. Como la incontinencia urinaria puede ser el resultado de contracciones espontáneas, incontroladas, del músculo liso de la vejiga, la capacidad de los abridores de los canales de potasio para hiperpolarizar las células de la vejiga y relajar el
 25 músculo liso de la vejiga, proporciona un método para mejorar o prevenir la incontinencia urinaria.

- Journal of Cardiovascular Pharmacology 8: 1168-1175 (1986) Raven Press, New York, EP 0 059 291, EP 87051738, US 4.321.384, US 4.551.534, US 4.596.873 y US 4.618.678 describen todas ésteres de 4-(aril)-4,5,6,7,8-hexahidro-2-alquil-5-oxo-1,7-naftiridina-3-carboxílico como bloqueantes de la entrada de calcio que pueden ser útiles como
 30 agentes antihipertensivos.

- WO 00/24743, que es un documento comprendido en el estado de la técnica bajo el Artículo 54(3)EPC, describe compuestos de fórmula

35

40

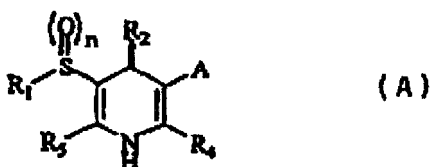


- 45 que pueden ser útiles para hiperpolarizar las membranas celulares, abrir los canales de potasio, relajar células de músculo liso e inhibir contracciones de la vejiga.

- WO 99/31059 describe compuestos que tienen la fórmula (A) útiles para tratar enfermedades prevenidas o mejoradas con abridores de los canales de potasio, así como composiciones que abren los canales de potasio y un método
 50 para abrir los canales de potasio en un mamífero.

55

60

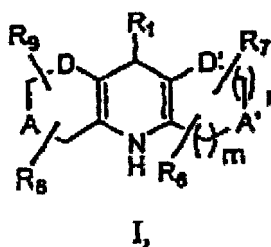


- Los compuestos de la presente invención son nuevos, hiperpolarizan las membranas celulares, abren los canales de potasio, relajan las células de músculo liso, inhiben contracciones de la vejiga y son útiles para tratar enfermedades que pueden ser mejoradas mediante la apertura de los canales de potasio.

65

Resumen de la invención

En la principal realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula (I)



o una sal, una amida, un éster o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

n es 0-1;

m es 1-2;

A es seleccionado del grupo que consta de NR₂, O y S;

A' es seleccionado del grupo que consta de NR₃, O, S y CR₄R₅;

D es C(O);

D' es C(O);

R₁ es seleccionado del grupo que consta de arilo y heterociclo;

R₂ y R₃ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)alquilo donde Z₁ y Z₂ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo;

R₄ y R₅ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno y alquilo;

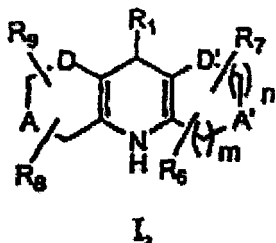
o

R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

R₆ es alquilo y R₇ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo;

R₈ es alquilo y R₉ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo.

En la principal realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula I



o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, donde

n es 0-1;

m es 1-2;

A es seleccionado del grupo que consta de NR₂, O y S;

A' es seleccionado del grupo que consta de NR₃, O, S y CR₄R₅;

D es C(O);

D' es C(O);

R₁ es seleccionado del grupo que consta de arilo y heterociclo;

R₂ y R₃ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)alquilo donde Z₁ y Z₂ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo;

R₄ y R₅ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno y alquilo;

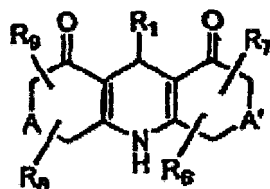
o

R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

R₆ es alquilo y R₇ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo;

R₈ es alquilo y R₉ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo.

En otra realización, la presente invención describe compuestos que tienen la fórmula II



II,

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, donde A, A', R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula II en la que A es NR₂; A' es NR₃ y R₁, R₂, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula II en la que A es NR₂; A' es O y R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula II en la que A es NR₂; A' es S y R₁, R₂, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula II en la que A es O; A' es NR₃ y R₁, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula II en la que A es O; A' es O y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula II en la que A es O; A' es O; R₆ es alquilo, R₇ es seleccionado de hidrógeno y alquilo; R₈ es alquilo; R₉ es seleccionado de entre hidrógeno y alquilo y R₁ es según se definió en la fórmula I.

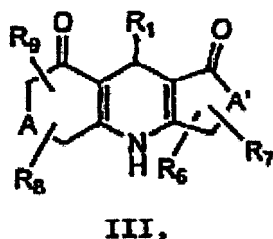
En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula II en la que A es O; A' es S y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula II en la que A es S; A' es NR₃ y R₁, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula II en la que A es S; A' es O y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula II en la que A es S; A' es S y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización, la presente invención describe compuestos que tienen la fórmula III:



o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, donde A, A', R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es NR₂; A' es NR₃ y R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es NR₂; A' es O y R₁, R₂, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es NR₂; A' es S y R₁, R₂, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es NR₂; A' es CR₄R₅ y R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es O; A' es NR₃ y R₁, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es O; A' es O y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es O; A' es S y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es O; A' es CR₄R₅ y R₁, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

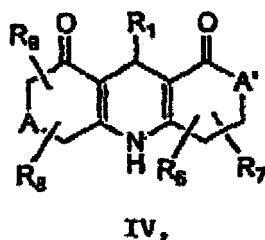
En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es S; A' es NR₃ y R₁, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es S; A' es O y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es S; A' es S y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula III en la que A es S; A' es CR₄R₅ y R₁, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización, la presente invención describe compuestos que tienen la fórmula IV



o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, donde A, A', R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

ES 2 269 400 T3

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es NR₂; A' es NR₃ y R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

5 En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es NR₂; A' es O y R₁, R₂, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es NR₂; A' es S y R₁, R₂, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

10 En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es NR₂; A' es CR₄R₅ y R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es O; A' es NR₃ y R₁, R₃, R₆, R₇ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

15 En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es O; A' es O y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

20 En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es O; A' es S y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es O; A' es CR₄R₅ y R₁, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

25 En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es S; A' es NR₃ y R₁, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es S; A' es O y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

30 En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es S; A' es S y R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

35 En otra realización de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula IV en la que A es S; A' es CR₄R₅ y R₁, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-IV o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención se refiere a la utilización de los compuestos para la producción de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual masculina incluyendo, pero sin limitarse a, la disfunción eréctil y la eyaculación precoz del varón.

45 Otra realización de la invención se refiere a la utilización de los compuestos para la producción de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual femenina incluyendo, pero sin limitarse a, anorgasmia, insuficiencia eréctil del clítoris, congestión vaginal, dispareunia y vaginismo de la mujer.

50 Otra realización más de la invención se refiere a la utilización de los compuestos para la producción de un medicamento para el tratamiento del asma, la epilepsia, el síndrome de Raynaud, migraña, dolor, trastornos del apetito, incontinencia urinaria, trastornos funcionales del intestino, neurodegeneración y derrame cerebral.

Definición de Términos

55 El término "alqueno", según se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Ejemplos representativos de alquenos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, 3-decenilo, etcétera.

60 El término "alcoxi", según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un resto oxi, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etcétera.

65 El término "alcoxialcoxi", según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de otro grupo alcoxi, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no se limitan a, ter-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, metoximetoxi, etcétera.

ES 2 269 400 T3

El término “alcoxialcoxialquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alcoxialcoxi, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alcoxialcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, ter-butoximetoximetilo, etoximetoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, etcétera.

El término “alcoxialquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, ter-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, metoximetilo, etcétera.

El término “alcoxicarbonilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alcoxi, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, etcétera.

El término “alcoxicarbonilalquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 2-ter-butoxicarboniletilo, etcétera.

El término “alquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, etcétera.

El término “alquilcarbonilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, etcétera.

El término “alquilcarbonilalquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilcarbonilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo, 3-oxopentilo, etcétera.

El término “alquilcarboniloxi”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilcarbonilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un resto oxo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarboniloxi, ter-butilcarboniloxi, etcétera.

El término “alquilsulfinito”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un resto sulfinito, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alquilsulfinito incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinito, etilsulfinito, etcétera.

El término “alquilsulfonilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etcétera.

El término “alquiltio”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un resto tio, según se define en la presente. Ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metilsulfanilo, etilsulfanilo, ter-butilsulfanilo, hexilsulfanilo, etcétera.

El término “alquinilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 1-butinilo, etcétera.

El término “arilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos monocíclicos o a un sistema de anillos carbocíclicos bicíclicos fusionados que tienen uno o más anillos aromáticos. Ejemplos representativos de arilo incluyen azuleno, indano, indeno, naftilo, fenilo, tetrahidronaftilo, etcétera.

Los grupos arilo de esta invención pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, arilo, azido, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, sulfo, sulfonato, -NR₈₀R₈₁ (donde R₈₀ y R₈₁ son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo) y -C(O)NR₈₂R₈₃ (donde R₈₂ y R₈₃ son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo).

ES 2 269 400 T3

El término “arilalcoxi”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo arilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi, según se define en la presente. Ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-feniletoksi, 3-naft-2-ilpropoksi, 5-fenilpentiloksi, etcétera.

5 El término “arilalcoxycarbonilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo arilalcoxi, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de arilalcoxycarbonilo incluyen, pero no se limitan a, benciloxycarbonilo, naft-2-ilmetoxycarbonilo, etcétera.

10 El término “arilalquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo arilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-naft-2-iletilo, etcétera.

15 El término “arilcarbonilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo arilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, benzoilo, naftoilo, etcétera.

20 El término “ariloxi”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo arilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un resto oxi, según se define en la presente. Ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, 3,5-dimetoxifenoxi, etcétera.

25 El término “ariloxialquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo ariloxi, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de ariloxialquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-fenoxietilo, 3-naft-2-iloxipropilo, 3-bromofenoximetilo, etcétera.

El término “azido”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-N_3$.

30 El término “carbonilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-C(O)-$.

El término “carboxi”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-CO_2H$.

35 El término “carboxialquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo carboxi, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen, pero no se limitan a, carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, etcétera.

El término “ciano”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-CN$.

40 El término “cianoalquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo ciano, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, etcétera.

45 El término “cicloalquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos. Ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etcétera.

50 El término “cicloalquilalquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo cicloalquilo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 4-cicloheptilbutilo, etcétera.

El término “formilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-C(O)H$.

55 El término “halo” o “halógeno”, según se utiliza en la presente, se refiere a $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

60 El término “haloalcoxi”, según se utiliza en la presente, se refiere a al menos un halógeno, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi, según se define en la presente. Ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, etcétera.

65 El término “haloalquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a al menos un halógeno, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, etcétera.

El término “heterociclo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos. Los sistemas de anillos monocíclicos están ejemplificados por un anillo de 5 ó 6 miembros conteniendo 1, 2, 3 ó 4

heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces y el anillo de 6 miembros tiene de 0 a 3 dobles enlaces. Ejemplos representativos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidina, azepina, aziridina, diazepina, 1,3-dioxolano, dioxano, ditiano, furano, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxadiazol, oxadiazolina, oxadiazolidina, oxazol, oxazolina, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridina, pirimidina, piridazina, pirrol, pirrolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, tiofeno, tiomorfolina, tiomorfolina sulfona, tiopirano, triazina, triazol, tritiano, etcétera. Los sistemas de anillos bicíclicos están ejemplificados por cualquiera de los sistemas de anillos monocíclicos anteriores fusionado a un grupo arilo según se define en la presente, a un grupo cicloalquilo según se define en la presente, o a otro sistema de anillos monocíclicos según se define en la presente. Ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotiofeno, benzoxadiazol, benzoxazol, benzofurano, benzopirano, benzotiopirano, benzodioxina, 1,3-benzodioxol, cinolina, indazol, indol, indolina, indolizina, naftiridina, isobenzofurano, isobenzotiofeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, ftalazina, piranopiridina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, quinazolina, tetrahidroisoquinolina, tetrahydroquinolina, tiopiranopiridina, etcétera.

Los grupos heterocíclicos de esta invención pueden estar sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquino, arilo, azido, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilo, arilalquilo, ariloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, sulfo, sulfonato, $-NR_{80}R_{81}$ (donde R_{80} y R_{81} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo) y $-C(O)NR_{82}R_{83}$ (donde R_{82} y R_{83} son seleccionados independientemente de entre hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo).

El término “heterocicloalquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un heterociclo, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, pirid-3-ilmetilo, 2-pirimidin-2-ilpropilo, etcétera.

El término “hidroxi”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -OH.

El término “hidroxialquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo hidroxi, según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-etil-4-hidroxihexilo, etcétera.

El término “alquilo inferior”, según se utiliza en la presente, es un subgrupo de alquilo y se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo inferior incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, ter-butilo, etcétera.

El término “mercapto”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -SH.

El término “nitro”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-NO_2$.

El término “grupo protector de N” o “grupo protector de nitrógeno”, según se utiliza en la presente, se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino frente a reacciones indeseables durante procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de N comprenden carbamatos, amidas, incluyendo las que contienen grupos heteroarilo, derivados de N-alquilo, derivados de aminoacetal, derivados de N-bencilo, derivados de imina, derivados de enamina y derivados de N-heteroátomos. Los grupos protectores de N preferidos son formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, fenilsulfonilo, bencilo, trifenilmetilo (trítalo), t-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), etcétera. Grupos protectores de N comúnmente utilizados están descritos en T.H. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, John Wiley & Sons, New York (1991), que se incorpora de este modo por referencia.

El término “ $-NZ_1Z_2$ ”, según se utiliza en la presente, se refiere a dos grupos, Z_1 y Z_2 , que están unidos al resto molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo. Ejemplos representativos de $-NZ_1Z_2$ incluyen, pero no se limitan a, amino, bencilamino, metilamino, acetilamino, acetilmetilamino, etcétera.

El término “ (NZ_1Z_2) alquilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo NZ_1Z_2 , según se define en la presente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define en la presente. Ejemplos representativos de (NZ_1Z_2) alquilo incluyen, pero no se limitan a, aminometilo, dimetilaminometilo, 2(amino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, etcétera.

El término “oxo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un resto =O.

El término “oxi”, según se utiliza en la presente, se refiere a un resto -O-.

El término “sulfonilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-S(O)-$.

El término “sulfo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-\text{SO}_3\text{H}$.

El término “sulfonato”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{96}$, donde R_{96} es seleccionado de alquilo, arilo y arilalquilo, según se definen en la presente.

El término “sulfonilo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-\text{SO}_2-$.

El término “tio”, según se utiliza en la presente, se refiere a un resto $-\text{S}-$.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son “R” o “S”, dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Pueden prepararse sintéticamente estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o bien mediante la preparación de mezclas racémicas seguido por separación, lo cual es bien conocido por las personas con experiencia habitual en la técnica. Estos métodos de separación están ejemplificados por (1) la fijación de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro del agente auxiliar o (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

Un compuesto preferido de fórmula I es el derivado:

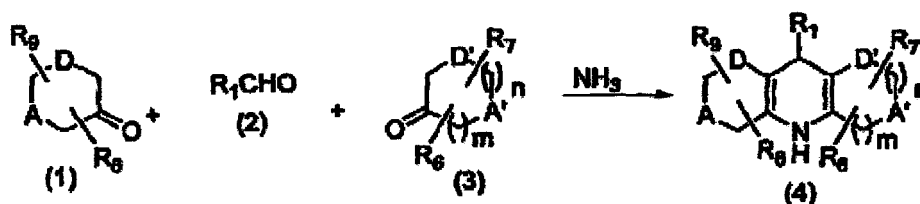
5-(3-bromo-4-fluorofenil)-3,13,7,7-tetrametil-5,10-dihidro-1H,3H-dipirano[3,4-b:4,3-e]piridina-4,6(7H,9H)-diona.

Preparación de los compuestos de la invención

Los Esquemas y Ejemplos siguientes están destinados a ser una ilustración y no una limitación del ámbito de la invención según está definida en las reivindicaciones adjuntas.

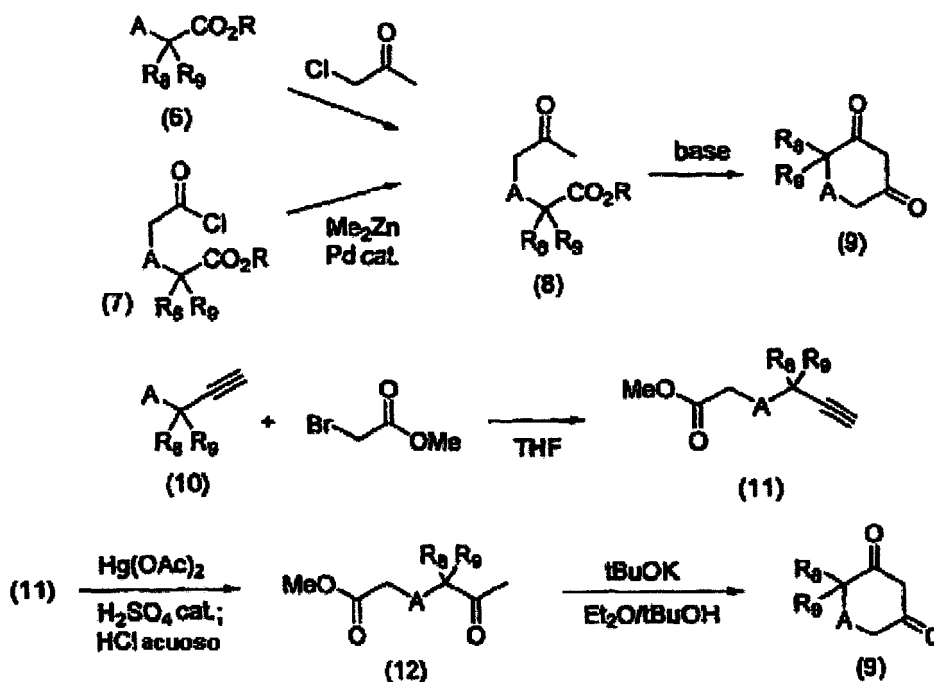
Los compuestos de esta invención pueden ser preparados mediante una variedad de rutas sintéticas. En los Esquemas 1-58 se muestran procedimientos representativos. Además, todas las citas de la presente están incorporadas por referencia.

Esquema 1



Las dihidropiridinas de fórmula general (4), en las que A , A' , D , D' , R_1 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , m y n son según se definieron en la fórmula I, pueden ser preparadas según se describe en el Esquema 1. Los compuestos carbonilo de fórmula general (1), los aldehídos de fórmula general (2) y los compuestos carbonilo de fórmula general (3) pueden ser combinados en presencia de amonio con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (4).

Esquema 2



Los compuestos dicarbonilo de fórmula general (9) en los que R_8 , R_9 y A son según se definieron en la fórmula I, pueden ser preparados según está descrito en el Esquema 2. Ésteres de fórmula general (6) en los que A es seleccionado de S o NR_2 y en los que R_2 es según se definió en la fórmula I, pueden ser alquilados con cloroacetona para proporcionar cetoésteres de fórmula general (8). Los cetoésteres de fórmula general (8) pueden ser ciclados en presencia de una base tal como ter-butoxido de potasio para proporcionar compuestos dicarbonilo de fórmula general (9). Puede utilizarse también un método alternativo para preparar cetoésteres de fórmula general (8). Cloruros de ácido de fórmula general (7) en los que A es O, preparados según está descrito en Terasawa, J. Org. Chem. (1977), 42, 1163-1169, pueden ser tratados con dimetil zinc en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar cetoésteres de fórmula general (8).

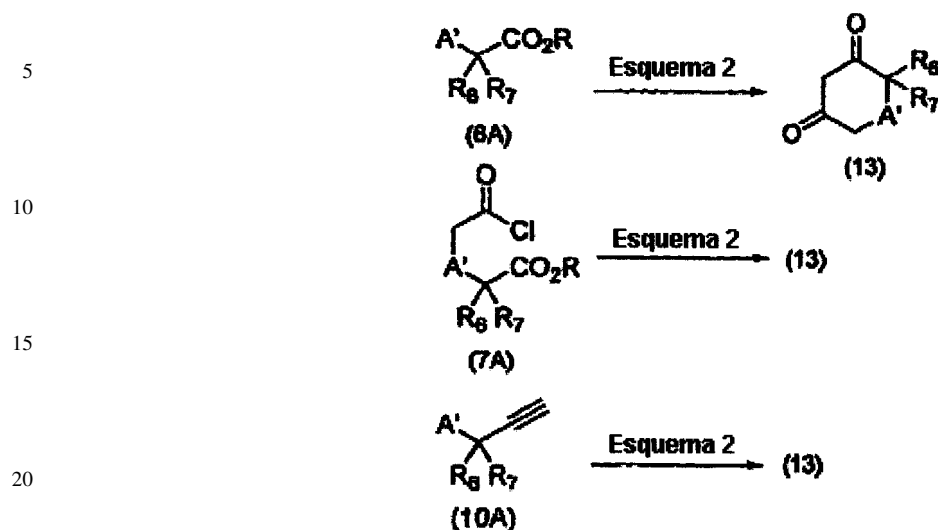
Puede utilizarse un método alternativo para preparar compuestos dicarbonilo de fórmula general (9) según está descrito en el Esquema 2. Alquinos de fórmula general (10) pueden ser tratados con bromoacetato de metilo para proporcionar éteres de fórmula general (11). Puede ser necesaria una base tal como hidruro de sodio cuando A sea O o S. Alquinos de fórmula general (11) pueden ser tratados con un catalizador tal como acetato de mercurio en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico con calentamiento en un solvente tal como metanol, seguido por tratamiento con ácido acuoso para proporcionar metil cetonas de fórmula general (12). Las metil cetonas de fórmula general (12) pueden ser tratadas con una base tal como ter-butoxido de potasio para proporcionar compuestos dicarbonilo de fórmula general (9).

Alquinos de fórmula general (10) en los que A = O, pueden ser comprados o preparados mediante la reacción de una fuente nucleofílica de acetileno tal como bromuro de etinilmagnesio o acetiluro de litio con una cetona o aldehído apropiados.

Alquinos quirales de fórmula general (10), en los que A = O, pueden ser también comprados o producidos mediante métodos conocidos (Midland, M. Tetrahedron (1984), 40, 1371-1380; Smith, R., J. Med. Chem. (1988), 31, 1558-1566) y procesados posteriormente para proporcionar compuestos dicarbonilo quirales de fórmula general (9).

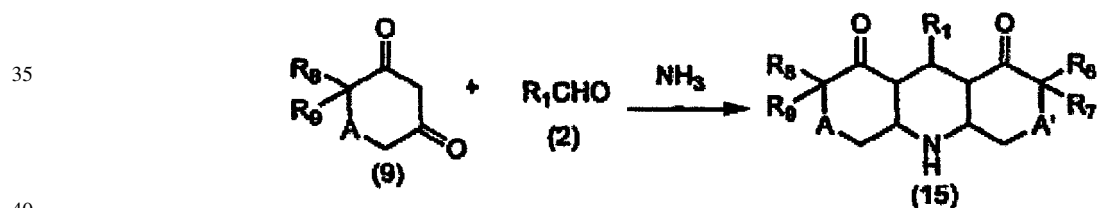
Los compuestos dicarbonilo de fórmula general (9) pueden ser también preparados utilizando los procedimientos descritos en Ziegler, J. Amer. Chem. Soc. (1973), 95, 7458-7464; Terasawa, T., Journal of Organic Chemistry 42 (1977) 1163; Fehnel, J. Amer. Chem. Soc. (1955), 77, 4241-4242; Morgan, J. Amer. Chem. Soc. (1957), 79, 422 y Er, Helv. Chim. Acta (1992), 75, 2265-2269.

Esquema 3



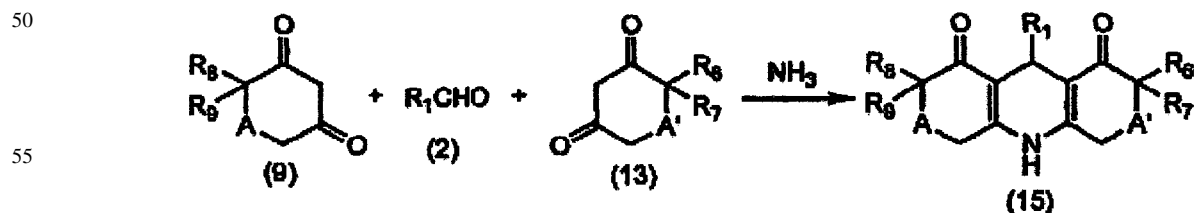
25 Compuestos dicarbonilo de fórmula general (13) en los que R_6 y R_7 son según se definieron en la fórmula I y A' es seleccionado de O, S y NR_3 , donde R_3 es seleccionado de alcóxialquilo, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, $-NZ_1Z_2$ y (NZ_1Z_2) alquilo, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente del grupo que consta de alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo, pueden ser preparados según se describe en el Esquema 3. Los compuestos de fórmulas generales (6A), (7A) y (10A) pueden ser procesados según está descrito en el Esquema 2 para proporcionar compuestos dicarbonilo de fórmula general (13).

Esquema 4



45 Dihidropiridinas simétricas de fórmula (15), en las que $A = A'$, $R_6 = R_8$ y $R_7 = R_9$ y A , R_1 , R_6 y R_7 son según se definieron en la fórmula I, pueden ser preparadas según se describe en el Esquema 4. Dos equivalentes de compuestos dicarbonilo de fórmula general (9), pueden ser tratados con aldehídos de fórmula general (2) y un equivalente de amonio con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas simétricas de fórmula general (15).

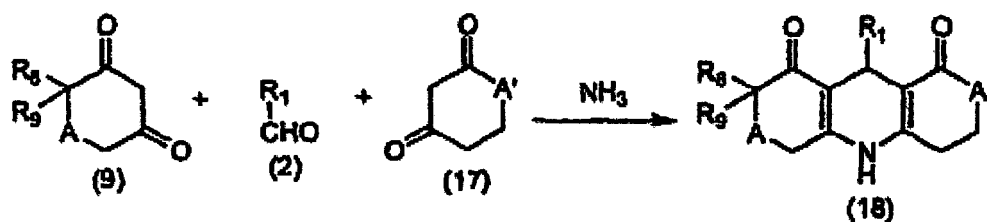
Esquema 5



60 Las dihidropiridinas de fórmula general (15), en las que A , A' , R_1 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son según se definieron en la fórmula I, pueden ser preparadas según se describe en el Esquema 5. Uno de los componentes dicarbonilo (9) o (13) puede ser tratado con amonio seguido por la adición de aldehídos de fórmula general (2) y el otro compuesto dicarbonilo (9) o (13) con calentamiento para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (15).

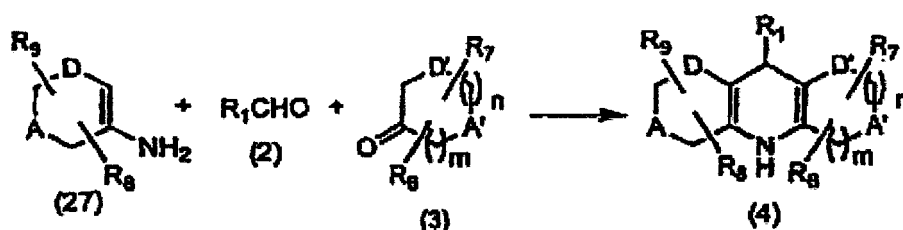
65 Cuando R_6 y R_7 no son equivalentes o R_8 y R_9 no son equivalentes, resulta una mezcla de diastereómeros. Estos diastereómeros, así como los diastereómeros descritos en los esquemas que siguen, pueden ser separados por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema 6



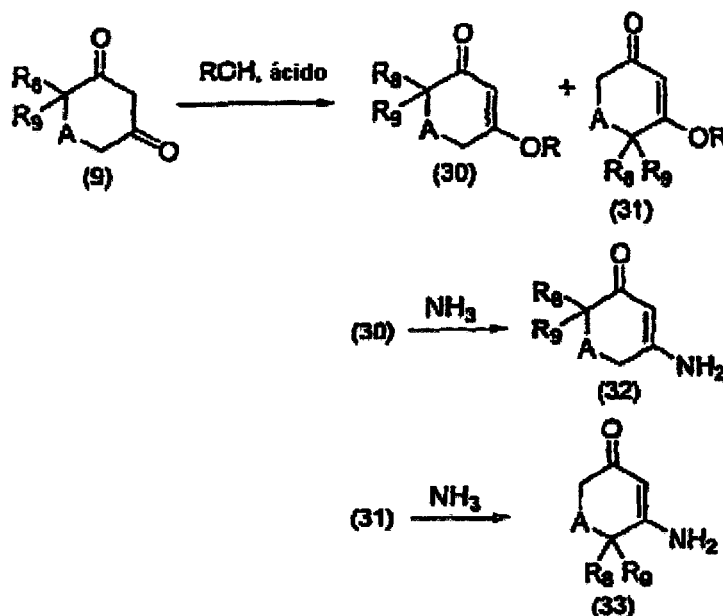
Las dihidropiridinas de fórmula general (18), en las que A, A', R₁, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I, pueden ser preparadas según está descrito en el Esquema 6. Uno de los componentes dicarbonilo (9) o (17) puede ser tratado con amonio seguido por la adición de aldehídos de fórmula general (2) y el otro compuesto dicarbonilo (9) o (17) con calentamiento para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (18). Los compuestos dicarbonilo de fórmula general (17) pueden ser preparados según está descrito en d'Angelo, Tett. Lett. (1991), 32, 3063-3066; Nakagawa, Heterocycles (1979), 13, 477-495.

Esquema 7



Puede utilizarse un método alternativo para preparar dihidropiridinas de fórmula general (4), en las que A, A', D, D', R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, m y n son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 7. Enaminas de fórmula general (27) pueden ser tratadas con aldehídos (2) y compuestos carbonilo (3) con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (4).

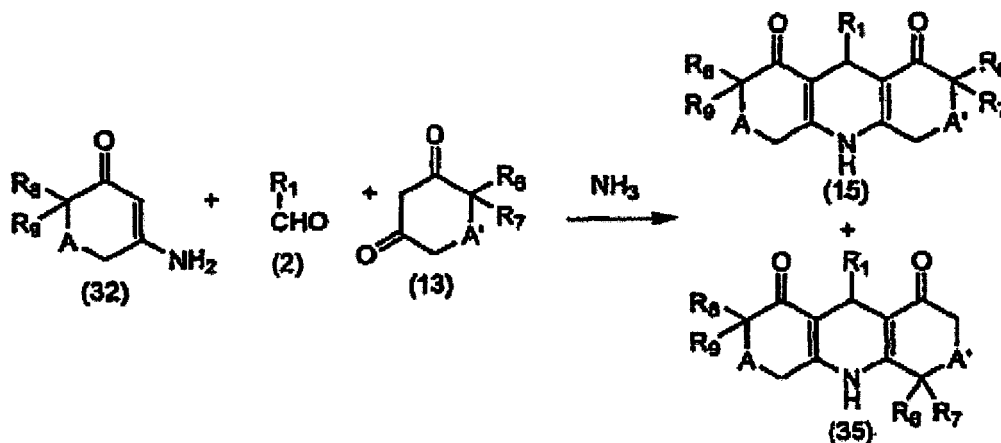
Esquema 8



Las enaminonas de fórmula general (32) y (33), en las que A, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I, pueden ser preparadas según se describe en el Esquema 8. Los compuestos dicarbonilo (9) pueden ser tratados con un alcohol tal como alcohol etílico en presencia de un catalizador ácido tal como ácido para-toluensulfónico para proporcionar éteres de vinilo de fórmula general (30) y (31), en los que R es un alquilo inferior. Los éteres de vinilo de fórmula general (30) y (31) pueden ser separados mediante un método de separación tal como cromatografía. Los éteres de vinilo de fórmula general (30) pueden ser tratados con amonio en un solvente tal como metanol para

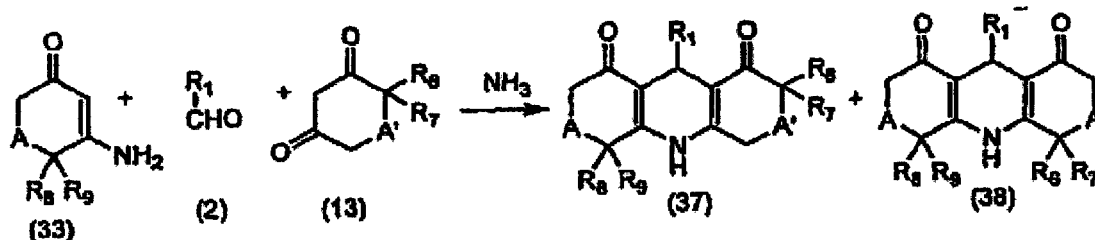
proporcionar enaminonas de fórmula general (32). Los éteres de vinilo de fórmula general (31) pueden ser tratados con amonio en un solvente tal como metanol para proporcionar enaminonas de fórmula general (33).

Esquema 9



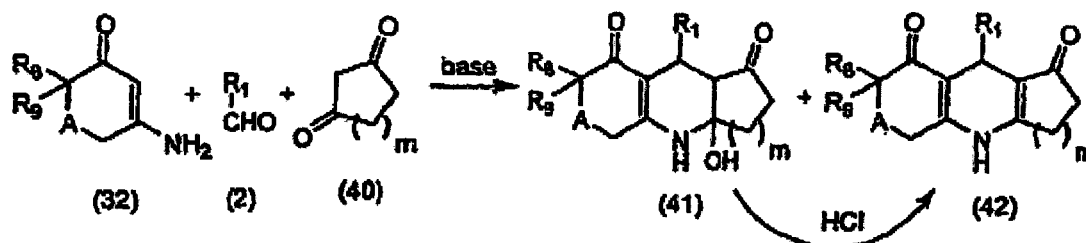
Puede utilizarse un método para preparar dihidropiridinas de fórmula general (15) y (35), en las que A, A', R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 9. Las enaminonas de fórmula general (32) pueden ser tratadas con aldehídos de fórmula general (2) y dicarbonilos de fórmula general (13) con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (15) y (35).

Esquema 10



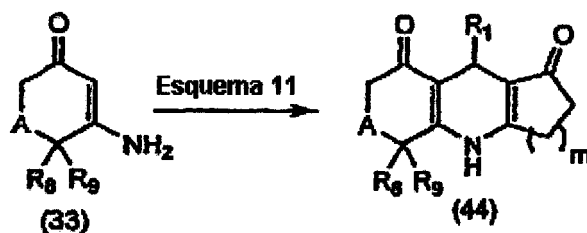
Puede utilizarse un método para preparar dihidropiridinas de fórmula general (37) y (38), en las que A, A', R₁, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 10. Enaminonas de fórmula general (33) pueden ser tratadas con aldehídos (2) y dicarbonilos (13) con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (37) y (38).

Esquema 11



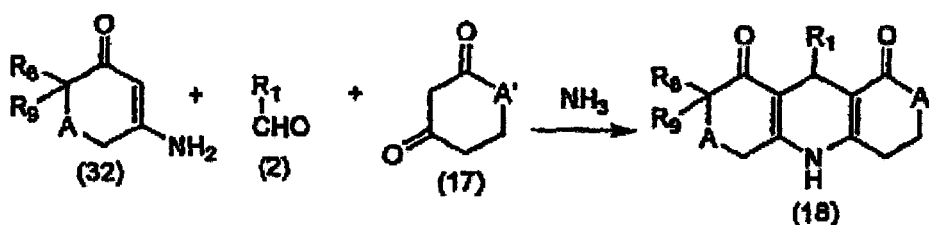
Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (42), en las que A, R₁, R₈, R₉ y m son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 11. Enaminonas de fórmula general (32) pueden ser tratadas con aldehídos (2) y con compuestos dicarbonilo de fórmula general (40) con calentamiento en un solvente tal como etanol, en presencia de una base tal como trietilamina, para proporcionar una mezcla de hemiaminales de fórmula general (41) y dihidropiridinas de fórmula general (42). Los hemiaminales (41) pueden ser tratados con calor en presencia de un ácido tal como HCl en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (42).

Esquema 12



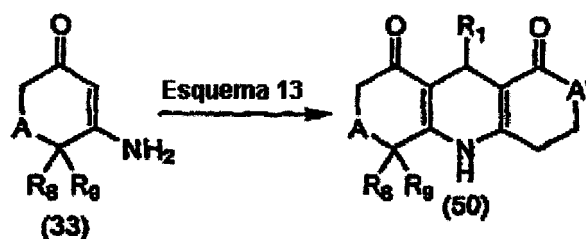
Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (44), en las que A, R₁, R₈, R₉ y m son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 12. Enaminonas de fórmula general (33) pueden ser procesadas según está descrito en el Esquema 11 para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (44).

Esquema 13



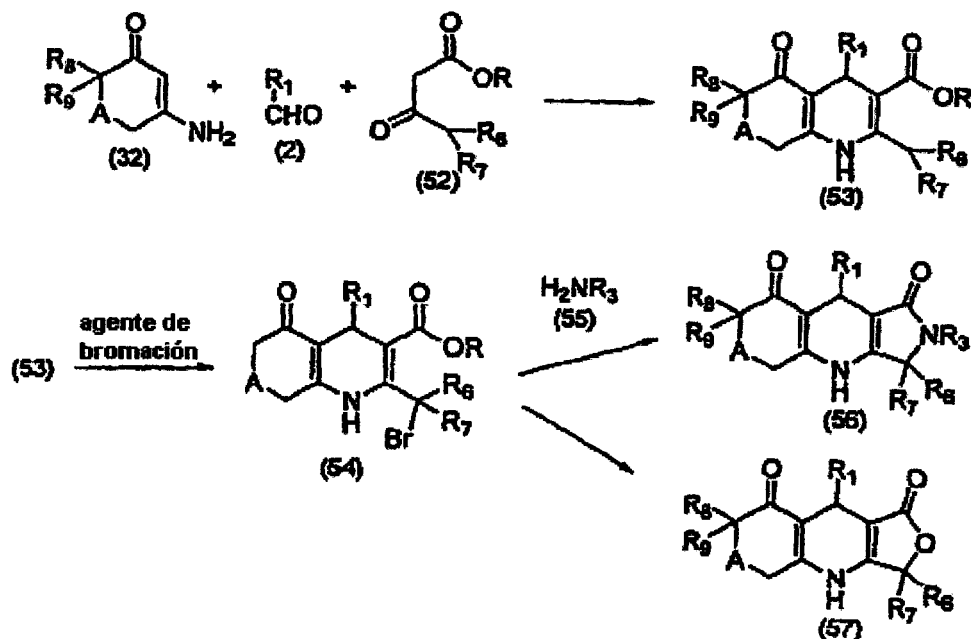
Puede utilizarse un método alternativo para preparar dihidropiridinas de fórmula general (18), en las que A, A', R₁, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 13. Enaminonas de fórmula general (32) pueden ser tratadas con aldehídos (2) y dicarbonilos de fórmula general (17) con calentamiento en un solvente tal como etanol, en presencia de una base tal como trietilamina, para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (18). Puede requerirse una etapa adicional de calentamiento con un ácido tal como HCl con el fin de llevar la reacción hasta su finalización.

Esquema 14



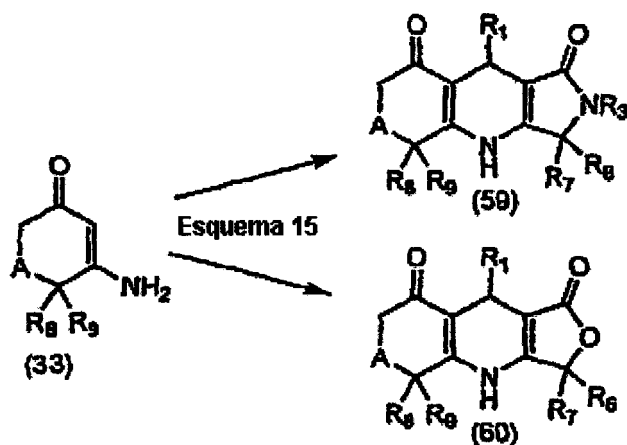
Puede utilizarse un método para preparar dihidropiridinas de fórmula general (50), en las que A, A', R₁, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 14. Enaminonas de fórmula general (33) pueden ser procesadas según está descrito en el Esquema 13 para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (50).

Esquema 15



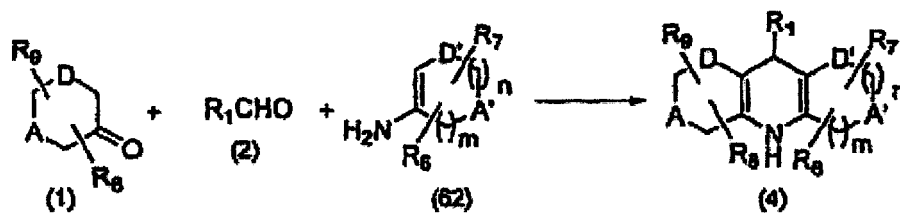
Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (56) y (57), en las que A, R_1 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 15. Enaminonas de fórmula general (32) pueden ser tratadas con aldehídos (2) y acetoacetatos de fórmula general (52), en los que R es un alquilo inferior, para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (53). Las dihidropiridinas de fórmula general (53) pueden ser tratadas con agentes de bromación tales como N-bromosuccinimida o tribromuro de piridinio en un solvente tal como metanol, etanol, isopropanol o cloroformo para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (54). Las dihidropiridinas de fórmula general (54) pueden ser tratadas con aminas primarias de fórmula general (55) o amonio con calor en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (56). Las dihidropiridinas de fórmula general (54) pueden ser calentadas puras o en un solvente tal como cloroformo para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (57).

Esquema 16



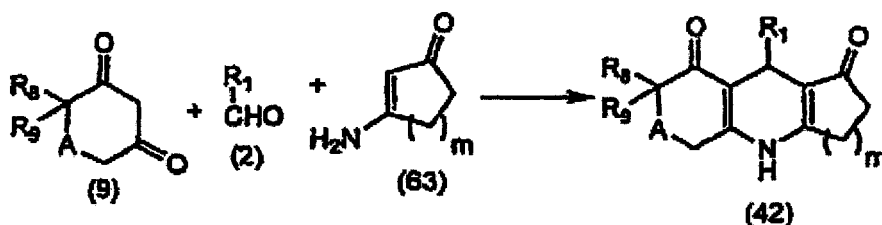
Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (59) y (60), en las que A, R_1 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 16. Enaminonas de fórmula general (33) pueden ser procesadas según está descrito en el Esquema 15 para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (59) y (60).

Esquema 17



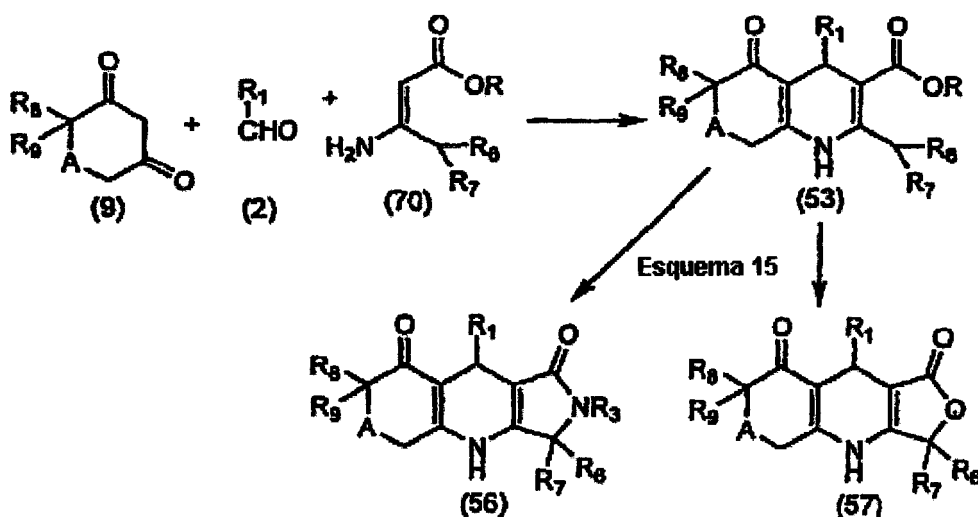
Puede utilizarse un método alternativo para preparar dihidropiridinas de fórmula general (4), en las que A, A', D, D', R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, m y n son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 17. Compuestos carbonilo de fórmula general (1) pueden ser tratados con aldehídos de fórmula general (2) y enaminas de fórmula general (62) con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (4).

Esquema 18



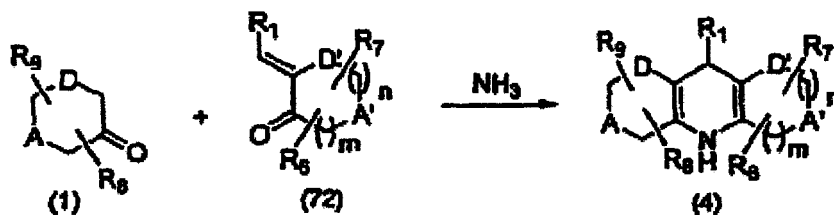
Puede utilizarse un método alternativo para preparar dihidropiridinas de fórmula general (42), en las que A, R₁, R₈, R₉ y m son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 18. Compuestos dicarbonilo de fórmula general (9) pueden ser tratados con aldehídos (2) y aminocicloalquenonas de fórmula general (63) con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (42). Puede requerirse una etapa adicional de calentamiento con un ácido, tal como HCl, para llevar la reacción hasta su finalización. Las aminocicloalquenonas de fórmula general (63) pueden ser adquiridas comercialmente tal como 3-amino-2-ciclohexeno-1-ona (Fluka) o preparadas según está descrito en Kikani, B. Synthesis, (1991), 2, 176.

Esquema 19



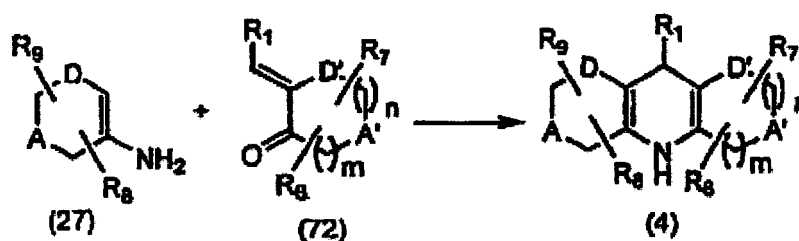
Puede utilizarse un método alternativo para preparar dihidropiridinas de fórmula general (56) y (57), en las que A, R₁, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 19. Dionas de fórmula general (9) pueden ser tratadas con aldehídos de fórmula general (2) y aminocrotonatos de fórmula general (70), en los que R es un alquilo inferior, para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (53) que pueden ser procesadas según está descrito en el Esquema 15 para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (56) y (57). Los aminocrotonatos de fórmula general (70) pueden ser producidos a partir de la reacción de acetoacetatos de fórmula general (52) con amonio.

Esquema 20



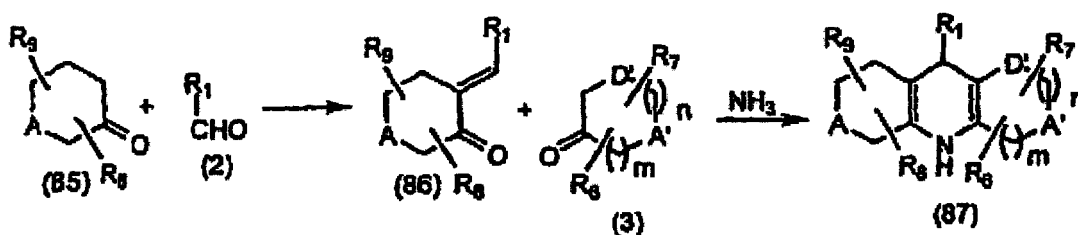
Puede utilizarse un método alternativo para preparar dihidropiridinas de fórmula general (4), en las que A, A', D, D', R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, m y n son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 20. Carbonilos de fórmula general (1) pueden ser tratados con cetonas α,β -insaturadas de fórmula general (72) en presencia de amonio con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (4).

Esquema 21



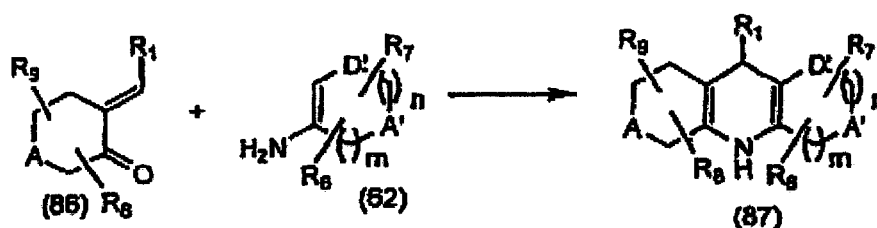
Puede utilizarse un método alternativo para preparar dihidropiridinas de fórmula general (4), en las que A, A', D, D', R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, m y n son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 21. Enaminas de fórmula general (27) pueden ser tratadas con cetonas α,β -insaturadas de fórmula general (72) con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (4).

Esquema 22



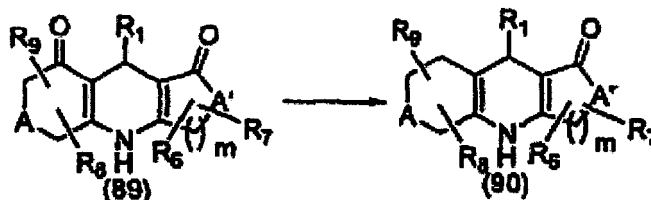
Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (87), en las que A, A', R₁, D', R₆, R₇, R₈, R₉, m y n son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 22. Carbonilos de fórmula general (85) pueden ser tratados con aldehídos de fórmula general (2) para proporcionar cetonas α,β -insaturadas de fórmula general (86) según está descrito en Eiden, F., Liebigs Ann. Chem., (1984), 11, 1579-1777. Las cetonas α,β -insaturadas de fórmula general (86) pueden ser tratadas con carbonilos de fórmula general (3) en presencia de amonio con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (87).

Esquema 23



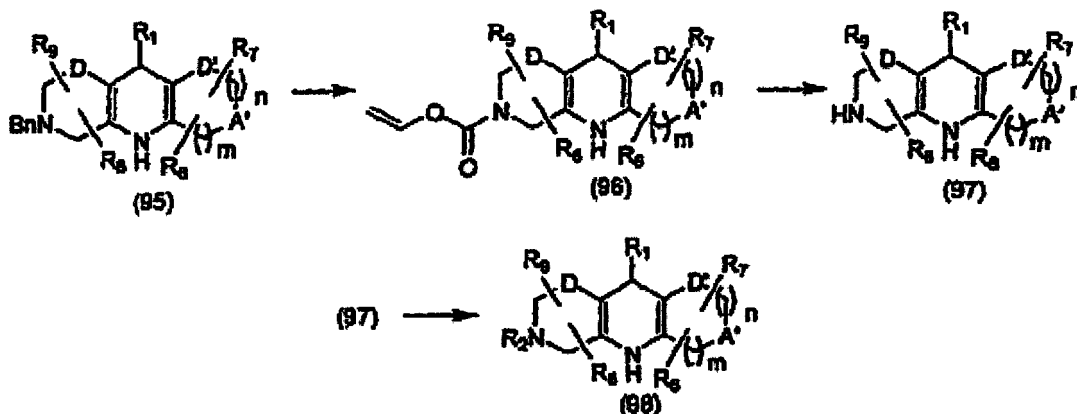
Puede utilizarse un método alternativo para preparar dihidropiridinas de fórmula general (87), en las que A, A', D', R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, m y n son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 23. Cetonas α,β -insaturadas de fórmula general (86) pueden ser tratadas con enaminas de fórmula general (62) con calentamiento en un solvente tal como etanol para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (87).

Esquema 24



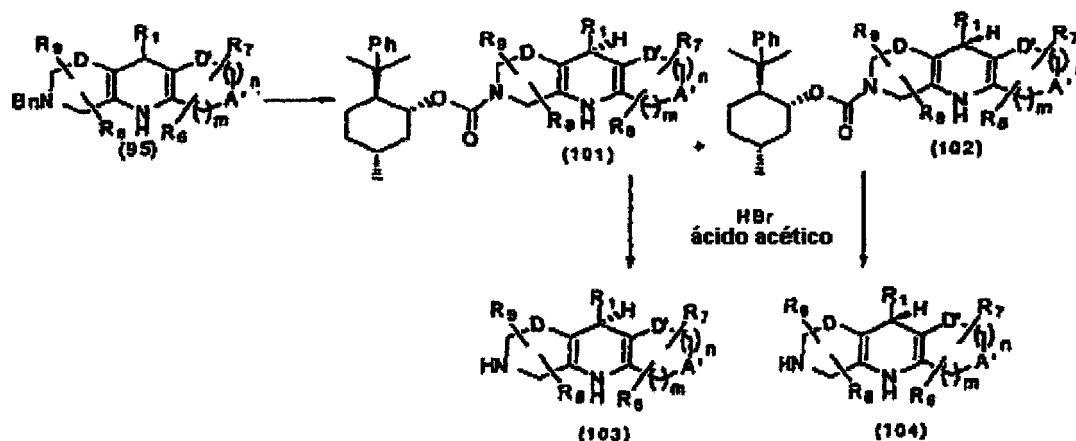
Puede llevarse a cabo un método alternativo para preparar dihidropiridinas de fórmula general (90), en las que A, A', R₁, R₆, R₇, R₈, R₉ y m son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 24. Las dihidropiridinas de fórmula general (89), procedentes de los Esquemas previos, pueden ser reducidas para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (90). Preferiblemente, esta transformación puede ser realizada mediante la conversión de (89) en el iminoéter con tetrafluoroborato de trimetilo o de trietiloxonio y reducción con borohidruro de sodio. Alternativamente, el carbonilo puede ser convertido en el tiocarbonilo utilizando el reactivo de Lawesson. La desulfuración del tiocarbonilo puede ser realizada con níquel de Raney bajo atmósfera de hidrógeno. La desulfuración puede ser realizada también mediante conversión en la especie sulfonio a través de la adición de un haluro de alquilo tal como yodometano y la reducción posterior con borohidruro de sodio. El carbonilo puede ser también reducido para dar el metileno bajo las condiciones descritas en Lakhvich, F.A. y col., J. Org. Chem. USSR (Traducido al inglés) 25 (1989) 1493-1498.

Esquema 25



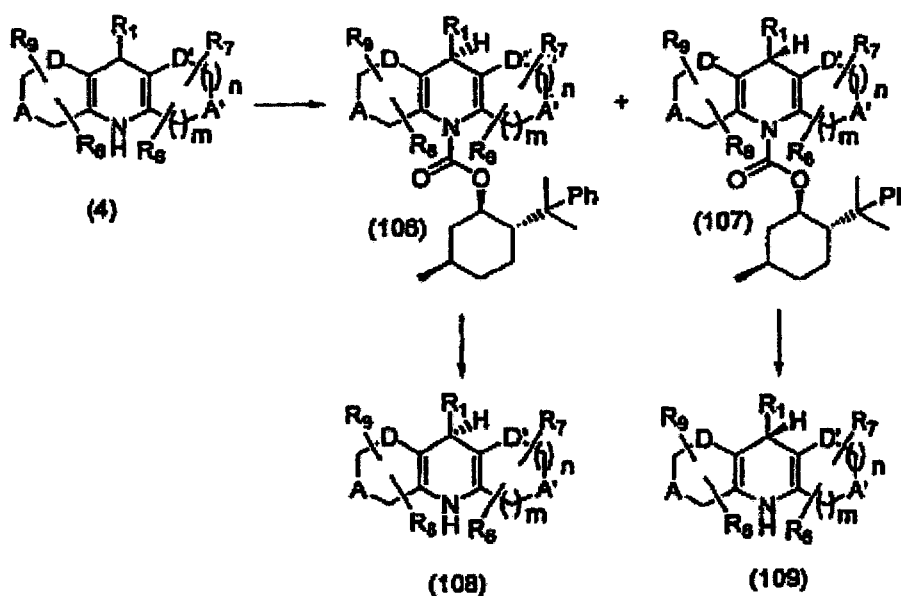
Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (98), en las que D, D', A', R₁, R₂, R₆, R₇, R₈, R₉, m y n son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 25. Las dihidropiridinas de fórmula general (95) preparadas según se describió en los Esquemas previos, pueden ser tratadas con cloroformato de vinilo para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (96). Las dihidropiridinas de fórmula general (96) pueden ser tratadas con un ácido tal como ácido clorhídrico en un solvente prótico tal como agua o metanol con calentamiento para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (97). Las dihidropiridinas de fórmula general (97) pueden ser alquiladas utilizando la química estándar conocida por los expertos en la técnica para proporcionar dihidropiridinas de fórmula general (98).

Esquema 26



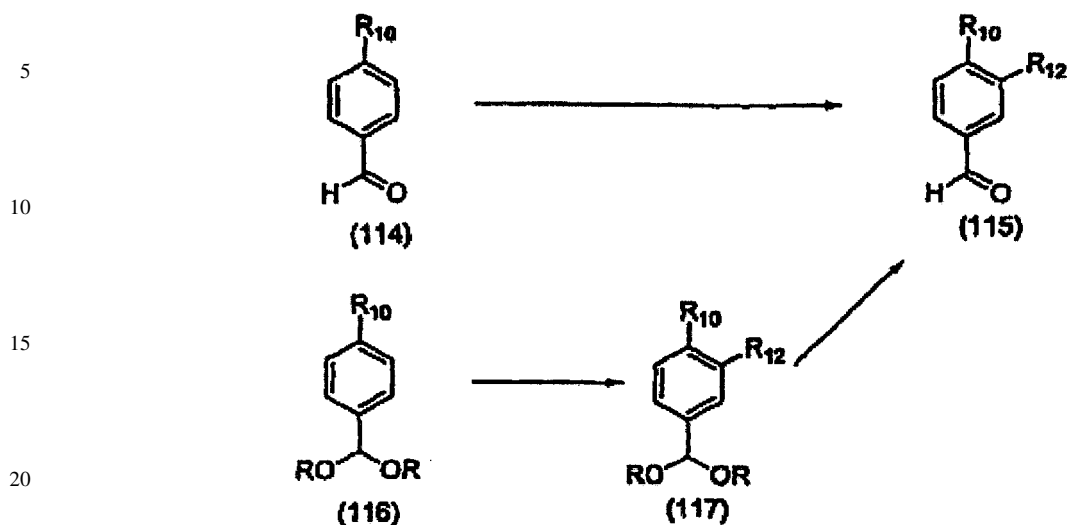
Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (103) y (104), en las que $A', D, D', R_1, R_6, R_7, R_8, R_9, m$ y n son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 26. Dihidropiridinas de fórmula general (95), preparadas según se describió en los Esquemas previos, en particular en los Esquemas 11 y 18, pueden ser desbenciladas según está descrito en el Esquema 25 y tratadas posteriormente con cloroformato de (8)-fenilmentol preparado a partir de (-) 8-fenilmentol en un solvente tal como tetrahydrofurano, cloruro de metileno o cloroformo o tratadas con cloroformato de (-) 8-fenilmentol directamente para producir una mezcla de carbamatos diastereoméricos de fórmula general (101) y (102). Los diastereómeros (101) y (102) pueden ser separados mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y tratados posteriormente con HBr en ácido acético para producir las dihidropiridinas enantioméricas de fórmula general (103) y (104).

Esquema 27



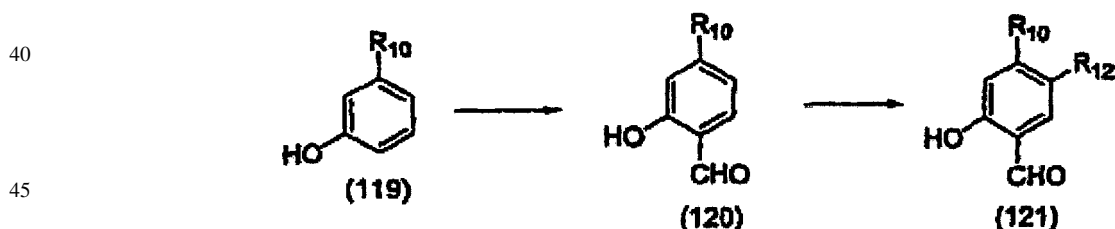
Pueden prepararse enantiómeros de fórmula general (108) y (109), en los que $A, A', D, D', R_1, R_6, R_7, R_8, R_9, m$ y n son según se definieron en la fórmula I, como enantiómeros individuales mediante el método ilustrado en el Esquema 27. Dihidropiridinas de fórmula general (4) pueden ser tratadas con una base tal como *ter*-butóxido de potasio en un solvente tal como THF y el anión resultante puede hacerse reaccionar con el cloroformato de (-) 8-fenilmentol para producir una mezcla de carbamatos diastereoméricos (106) y (107). Estos diastereómeros pueden ser separados mediante métodos de separación conocidos por los expertos en la técnica tales como cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los carbamatos individuales (106) y (107) pueden ser tratados con metóxido de sodio en metanol para producir los enantiómeros individuales (108) y (109), respectivamente.

Esquema 28



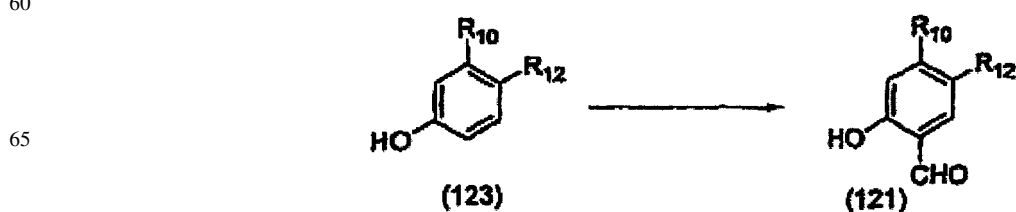
Pueden prepararse aldehídos meta, para-disustituídos de fórmula general (115), en los que R_{10} es seleccionado de alquilo, haloalquilo, halo, haloalcoxi, alcoxi, alquiltio, $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ y $-\text{C(O)NZ}_1\text{Z}_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo, y R_{12} es seleccionado de nitro, halo y alquilcarbonilo, de acuerdo con el método descrito en el Esquema 28. Un aldehído para-sustituído de fórmula general (114) o el aldehído protegido con acetal correspondiente de fórmula general (116), en el que R es seleccionado de alquilo o junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros del que se prefieren los 1,3-dioxolanos, puede ser sometido a las condiciones de una reacción de sustitución aromática electrofílica para proporcionar aldehídos de fórmula general (115) o aldehídos de fórmula general (117). Los grupos protectores preferidos para los compuestos de fórmula general (116) y (117) incluyen acetales de dimetilo o dietilo o los 1,3-dioxolanos. Estos grupos protectores pueden ser introducidos y retirados utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de química orgánica. La eliminación del grupo protector de los compuestos de estructura general (117) proporciona aldehídos sustituidos de fórmula general (115).

Esquema 29



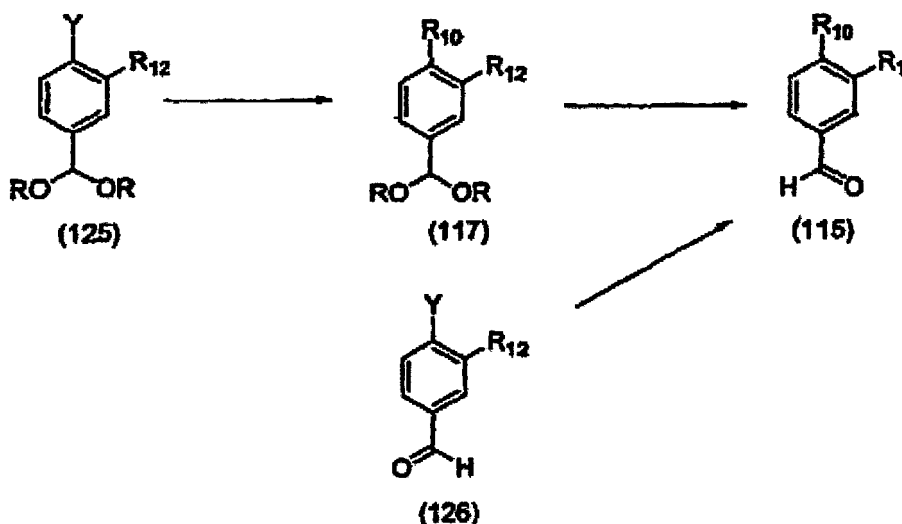
Pueden prepararse aldehídos de fórmula general (121), en los que R_{10} es seleccionado de alquilo, haloalquilo, halo, haloalcoxi, alcoxi, alquiltio, $-\text{NZ}_1\text{Z}_2$ y $-\text{C(O)NZ}_1\text{Z}_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo y R_{12} es seleccionado de nitro, halo y alquilcarbonilo, de acuerdo con el método descrito en el Esquema 29. Un fenol meta-sustituído (119) es convertido en el salicilaldehído para-sustituído (120) por reacción con una base tal como hidróxido de sodio y un reactivo tal como triclorometano o tribromometano, conocida como reacción de Reimer-Tiemann. Un conjunto alternativo de condiciones de reacción implica la reacción con metóxido de magnesio y paraformaldehído (Aldred, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1994), 1823). El aldehído (120) puede ser sometido a las condiciones de una reacción de sustitución aromática electrofílica para proporcionar salicilaldehídos meta, para-disustituídos de fórmula general (121).

Esquema 30



Puede utilizarse un método alternativo para preparar salicilaldehídos meta, para-disustituídos de fórmula general (121), en los que R_{10} es seleccionado de alquilo, haloalquilo, halo, haloalcoxi, alcoxi, alquiltio, $-NZ_1Z_2$ y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo y R_{12} es seleccionado de nitro, halo y alquilcarbonilo, según está descrito en el Esquema 30. Un fenol meta, para-disustituído de fórmula general (123) puede hacerse reaccionar con una base tal como hidróxido de sodio y un reactivo tal como triclorometano o tribromometano, conocida como reacción de Reimer-Tiemann, para proporcionar salicilaldehídos disustituídos de fórmula general (121). Un conjunto alternativo de condiciones de reacción implica la reacción con metóxido de magnesio y paraformadehído (Aldred, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1994), 1823).

Esquema 31

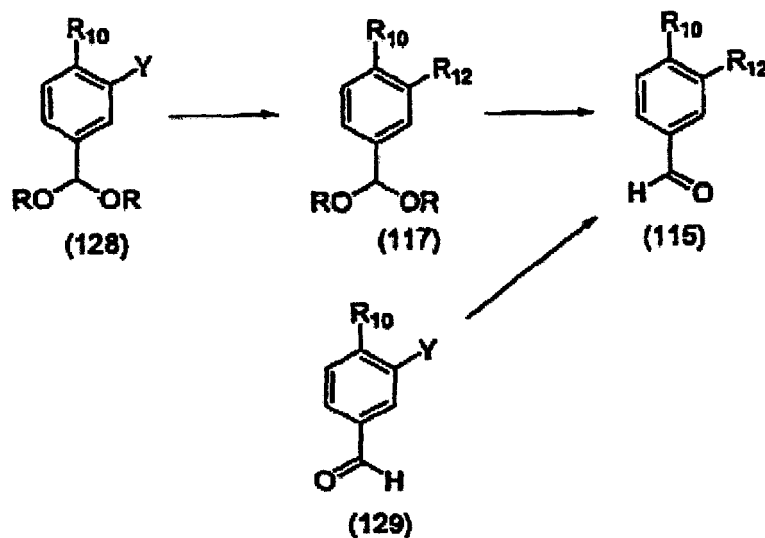


En el Esquema 31 se describe un método alternativo para preparar benzaldehídos de fórmula general (115), en los que R_{12} es seleccionado de alquilo, haloalquilo, cloro, flúor, haloalcoxi, alcoxi, alquiltio, nitro, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, $-NZ_1Z_2$ y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo y R_{10} es seleccionado de alquilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilcarbonilo y formilo. Benzaldehídos protegidos de fórmula general (125), en los que Y es seleccionado de bromo y yodo, y en los que R es seleccionado de alquilo o junto con los átomos de oxígeno a los que está unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros de los que se prefieren los 1,3-dioxolanos, pueden ser convertidos en el benzaldehído protegido 3,4-disustituído de fórmula general (117) a través de la conversión en un derivado intermedio de litio o magnesio, seguido por la reacción con un electrófilo apropiado tal como un aldehído, disulfuro de dialquilo, una amida de Weinreb, dimetilformamida, un haluro de alquilo o similares. La desprotección de los benzaldehídos protegidos de fórmula general (117) proporciona benzaldehídos de fórmula general (115).

Se describe también en el Esquema 31 un método alternativo para preparar benzaldehídos de fórmula general (115), en los que R_{12} es seleccionado de alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, cloro, flúor, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo y R_{10} es seleccionado de alquilo, alquino, vinilo, arilo, heteroarilo, ciano, etcétera. Benzaldehídos protegidos de fórmula general (125), en los que Y es seleccionado de bromo, yodo y triflato, y en los que R es seleccionado de alquilo o junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros de los que se prefieren los 1,3-dioxolanos, pueden ser tratados con un reactivo adecuado de estaño, ácido borónico, alquino o haluro insaturado en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio, con calentamiento en un solvente tal como dimetilformamida para llevar a cabo una reacción de acoplamiento que proporciona benzaldehídos protegidos de fórmula general (117). La desprotección del acetal de fórmula general (117) proporciona benzaldehídos de fórmula general (115).

Se describe también en el Esquema 31 un método alternativo para preparar benzaldehídos de fórmula general (115), en los que R_{12} es seleccionado de alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, cloro, flúor, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo y R_{10} es seleccionado de alquilo, alquino, vinilo, arilo, heteroarilo, ciano, etcétera. Los benzaldehídos de fórmula general (126) pueden ser tratados con un reactivo adecuado de estaño, ácido borónico, alquino o haluro insaturado en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio, con calentamiento en un solvente tal como dimetilformamida para llevar a cabo una reacción de acoplamiento que proporciona aldehídos de fórmula general (115).

Esquema 32



Puede utilizarse un método alternativo para preparar benzaldehídos de fórmula general (115), en los que R₁₀ es seleccionado de alquilo, haloalquilo, cloro, flúor, haloalcoxi, alcoxi, alquiltio, -NZ₁Z₂ y -C(O)NZ₁Z₂, donde Z₁ y Z₂ son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo y R₁₂ es seleccionado de alquilo, hidroxialquilo, alquiltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo y formilo, según se describe en el Esquema 32. Benzaldehídos protegidos de fórmula general (128), en los que Y es seleccionado de bromo y yodo, y en los que R es seleccionado de alquilo o junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros entre los que se prefieren los 1,3-dioxolanos, pueden ser convertidos en el benzaldehído protegido 3,4-disustituido de fórmula general (117) a través de la conversión en un derivado intermedio de litio o magnesio, seguido por la reacción con un electrófilo apropiado tal como un aldehído, disulfuro de dialquilo, una amida de Weinreb, dimetilformamida, un haluro de alquilo o similares. La desprotección de los benzaldehídos protegidos de estructura general (117) proporciona benzaldehídos de fórmula general (115).

Se describe también en el Esquema 32 un método alternativo para preparar benzaldehídos de fórmula general (115), en los que R₁₀ es seleccionado de alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, cloro, flúor, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio y -C(O)NZ₁Z₂, donde Z₁ y Z₂ son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo y R₁₂ es seleccionado de alquilo, alquinilo, vinilo, arilo, heteroarilo, ciano, etcétera. Los benzaldehídos protegidos de fórmula general (128), en los que Y es seleccionado de bromo, yodo y triflato, y en los que R es seleccionado de alquilo o junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros de los que se prefieren los 1,3-dioxolanos, pueden ser tratados con un reactivo apropiado de estaño, ácido borónico, alquino o un haluro insaturado en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio, con calentamiento en un solvente tal como dimetilformamida para llevar a cabo una reacción de acoplamiento que proporciona los benzaldehídos protegidos de fórmula general (117). La desprotección del acetal de fórmula general (117) proporciona benzaldehídos de fórmula general (115).

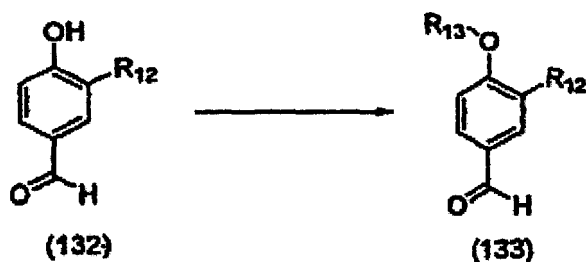
Se describe también en el Esquema 32 un método alternativo para preparar benzaldehídos de fórmula general (115), en los que R₁₀ es seleccionado de alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, cloro, flúor, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio y -C(O)NZ₁Z₂, donde Z₁ y Z₂ son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo y R₁₂ es seleccionado de alquilo, alquinilo, vinilo, arilo, heteroarilo, ciano, etcétera. Los benzaldehídos de fórmula general (129) pueden ser tratados con un reactivo adecuado de estaño, ácido borónico, alquino o un haluro insaturado en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio, con calentamiento en un solvente tal como dimetilformamida para llevar a cabo una reacción de acoplamiento que proporciona aldehídos de fórmula general (115).

Esquema 33



Pueden prepararse benzaldehídos de fórmula general (131), en los que R_{10} es seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, halo, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio, $-NZ_1Z_2$ y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo y R_{13} es seleccionado de alquilo, arilalquilo y haloalquilo, donde los grupos haloalquilo preferidos son seleccionados de difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y bromodifluorometilo, según está descrito en el Esquema 33. El 3-hidroxibenzaldehído de fórmula general (130) puede ser tratado con reactivos alquilantes adecuados tal como bromuro de bencilo, yodometano, 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano, clorodifluorometano o dibromodifluorometano en presencia de una base tal como carbonato de potasio, ter-butoxido de potasio o ter-butoxido de sodio, para proporcionar benzaldehídos de fórmula general (131). La síntesis de 3-hidroxibenzaldehídos útiles de fórmula general (130) puede ser encontrada en las referencias de literatura siguientes: J. Chem. Soc. (1923), 2820; J. Med. Chem. (1986), 29, 1982; Monatsh. Chem. (1963), 94, 1262; Justus Liebigs Ann. Chem. (1987), 294, 381; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1990), 315; Tetrahedron Lett. (1990), 5495; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1981), 2677.

Esquema 34



Pueden prepararse benzaldehídos de fórmula general (133), en los que R_{12} es seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, halo, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio, $-NZ_1Z_2$ y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo y R_{13} es seleccionado de alquilo, arilalquilo y haloalquilo, donde los grupos haloalquilo preferidos son seleccionados de difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y bromodifluorometilo, según está descrito en el Esquema 34. Los 4-hidroxibenzaldehídos de fórmula general (132) pueden ser tratados con reactivos alquilantes adecuados tales como bromuro de bencilo, yodometano, 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano, clorodifluorometano o dibromodifluorometano, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, ter-butoxido de potasio o ter-butoxido de sodio para proporcionar benzaldehídos de fórmula general (133). La síntesis de 4-hidroxibenzaldehídos útiles de fórmula general (132), puede ser encontrada en las siguientes referencias de literatura: Angyal, J. Chem. Soc. (1950), 2141; Ginsburg, J. Am. Chem. Soc. (1951), 73, 702; Claisen, Justus Liebigs Ann. Chem. (1913), 401, 107; Nagao, Tetrahedron Lett. (1980), 21, 4931; Ferguson, J. Am. Chem. Soc. (1950), 72, 4324; Barnes, J. Chem. Soc. (1950), 2824; Villagomez-Ibarra, Tetrahedron (1995), 51, 9285; Komiyama, J. Am. Chem. Soc. (1983), 105, 2018; DE 87255; Hodgson, J. Chem. Soc. (1929), 469; Hodgson, J. Chem. Soc. (1929), 1641.

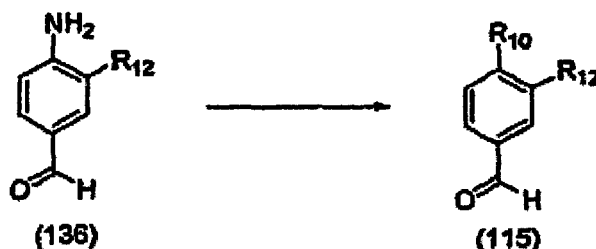
Esquema 35



Puede utilizarse un método alternativo para la introducción de sustituyentes en la posición 3 de los benzaldehídos de fórmula general (115), en los que R_{10} es seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, halo, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo, según está descrito en el Esquema 35.

Este método, conocido también como la reacción de Sandmeyer, implica la conversión de los 3-amino benzaldehídos de fórmula general (135) en una sal de diazonio intermedia con nitrito de sodio. Las sales de diazonio pueden ser tratadas con una fuente de bromo o de yodo para proporcionar el bromuro o el yoduro. La reacción de Sandmeyer y las condiciones para llevar a cabo la transformación son bien conocidas por los expertos en la técnica de la química orgánica. Para realizar con éxito esta transformación puede ser ventajoso en ciertas circunstancias realizar la reacción de Sandmeyer sobre un aldehído protegido. Los tipos de sustituyentes R_{12} que pueden ser introducidos de esta manera incluyen ciano, hidroxilo o halo. Para llevar a cabo con éxito esta transformación puede ser ventajoso en ciertas circunstancias realizar la reacción de Sandmeyer sobre un aldehído protegido. El yoduro o bromuro resultante puede ser tratado posteriormente con haluros insaturados, ácidos borónicos o reactivos de estaño en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) para proporcionar benzaldehídos de fórmula general (115).

Esquema 36



Puede utilizarse un método alternativo para la introducción de sustituyentes en la posición 4 de los benzaldehídos de fórmula general (115), en los que R_{12} es seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, halo, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo, según está descrito en el Esquema 36.

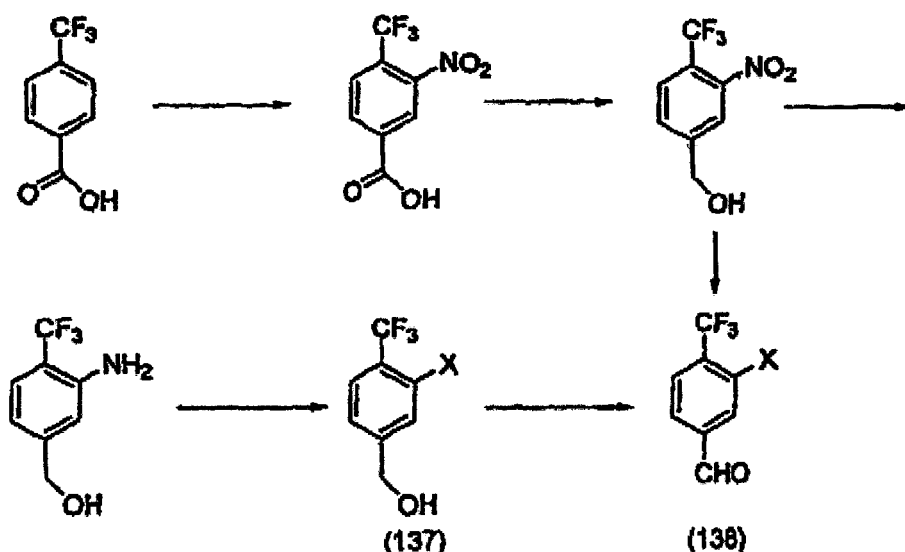
Este método, conocido también como la reacción de Sandmeyer, implica la conversión de 4-amino benzaldehídos de fórmula general (136) en una sal de diazonio intermedia con nitrito de sodio y el tratamiento posterior de las sales de diazonio de manera similar a la descrita en el Esquema 35. Los tipos de sustituyentes R_{10} que pueden ser introducidos de esta manera incluyen ciano, hidroxilo o halo. La reacción de Sandmeyer y las condiciones para llevar a cabo la transformación son bien conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica. Para llevar a cabo con éxito esta transformación puede ser ventajoso en ciertas circunstancias realizar la reacción de Sandmeyer sobre un aldehído protegido.

Esquema 37



Puede prepararse 4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzaldehído o 4-cloro-3-(trifluorometoxi) benzaldehído según está descrito en el Esquema 37. La 4-bromo-2-(trifluorometoxi)anilina disponible comercialmente puede ser protegida en el grupo amino con un grupo protector de N adecuado bien conocido por los expertos en la técnica de la química orgánica, tal como acetilo o ter-butoxicarbonilo. El bromo puede ser convertido posteriormente en el derivado de litio o magnesio y hacerse reaccionar directamente con dimetilformamida para proporcionar el derivado 4-aminoprotectido-3-(trifluorometoxi)benzaldehído. La eliminación del grupo protector de N seguida por la conversión de la amina en un bromuro o en un cloruro mediante el método de Sandmeyer del Esquema 35, seguido por hidrólisis del dioxolano, proporciona 4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzaldehído o 4-cloro-3-(trifluorometoxi)benzaldehído.

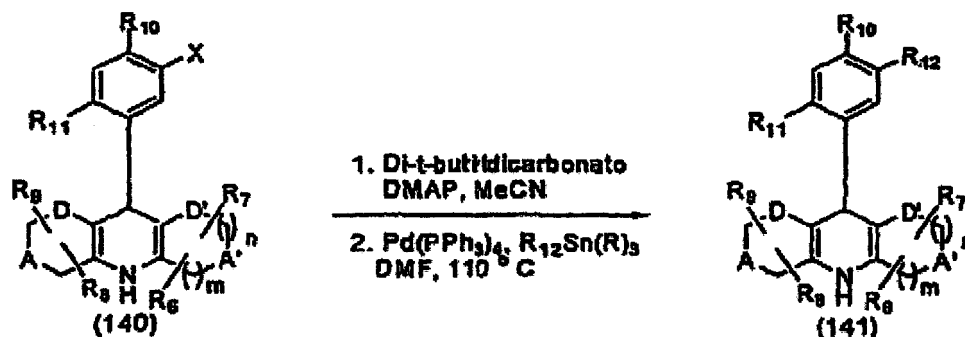
Esquema 38



Pueden prepararse 4-trifluorometilbenzaldehídos de fórmula general (138), en los que X es seleccionado de ciano, nitro y halo, de acuerdo con el método del Esquema 38. En primer lugar el ácido 4-trifluorometilbenzoico es nitrado, utilizando condiciones adecuadas bien conocidas en la literatura tales como ácido nítrico con ácido sulfúrico, y el grupo ácido carboxílico reducido con borano para proporcionar alcohol 3-nitro-4-trifluorometilbencílico. El alcohol 3-nitro-4-trifluorometilbencílico puede ser oxidado directamente a 3-nitro-4-trifluorometilbenzaldehído por oxidación con reactivos típicos tal como dióxido de manganeso. Alternativamente, el alcohol 3-nitro-4-trifluorometilbencílico puede ser reducido a la anilina correspondiente utilizando cualquiera de varias condiciones diferentes para llevar a cabo esta transformación, entre las cuales un método preferido es la hidrogenación sobre un catalizador de paladio. La anilina puede ser convertida en un sustituyente halo o ciano utilizando la reacción de Sandmeyer descrita en el Esquema 35, proporcionando alcoholes bencílicos de estructura general (137). Los alcoholes bencílicos de fórmula general (137) pueden ser oxidados utilizando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica tales como dióxido de manganeso o las condiciones de Swern para proporcionar benzaldehídos de fórmula general (138).

Para ciertas sustituciones de R_1 en el anillo aromático de los compuestos de la presente invención es preferible realizar las transformaciones de las sustituciones del anillo aromático después de que el aldehído haya sido incorporado a la estructura central de la presente invención. Como tales, los compuestos de la presente invención pueden ser transformados posteriormente en otros compuestos distintos de la presente invención. Estas transformaciones implican las reacciones de acoplamiento de Stille, Suzuki y Heck, todas las cuales son bien conocidas por los expertos en la técnica de la química orgánica. A continuación se muestran algunos métodos representativos de tales transformaciones de compuestos de la presente invención en otros compuestos de la presente invención.

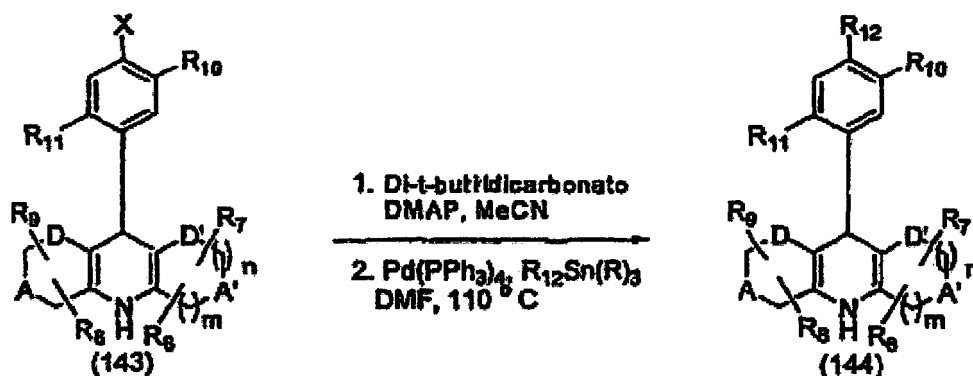
Esquema 39



Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (141), en las que A, A', D, D', R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , n y m son según se definieron en la fórmula I, R_{10} es seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, cloro, flúor, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo, R_{11} es seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y arilalcoxi, R_{12} es seleccionado de alquilo, vinilo, arilo, heteroarilo, ciano, etcétera, según está descrito en el Esquema 39. Compuestos de fórmula general (140), en los que X es seleccionado de bromo, yodo y triflato, son protegidos con un grupo ter-butoxicarbonilo (Boc) utilizando procedimientos estándar.

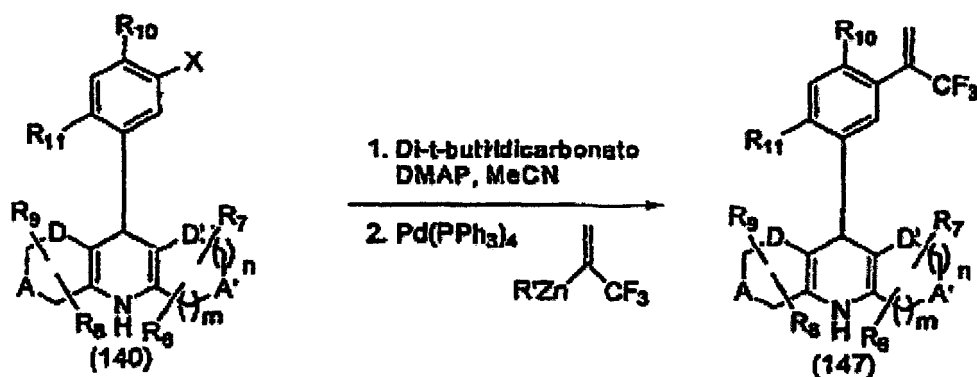
dar. El bromuro, yoduro o triflato aromático puede ser tratado con un reactivo adecuado de estaño, ácido borónico o haluro insaturado en presencia de un catalizador de paladio con calentamiento en un solvente tal como dimetilformamida para llevar a cabo una reacción de acoplamiento que proporciona dihidropiridinas de fórmula general (141). Las condiciones para esta transformación producen también la eliminación de los grupos protectores Boc.

Esquema 40



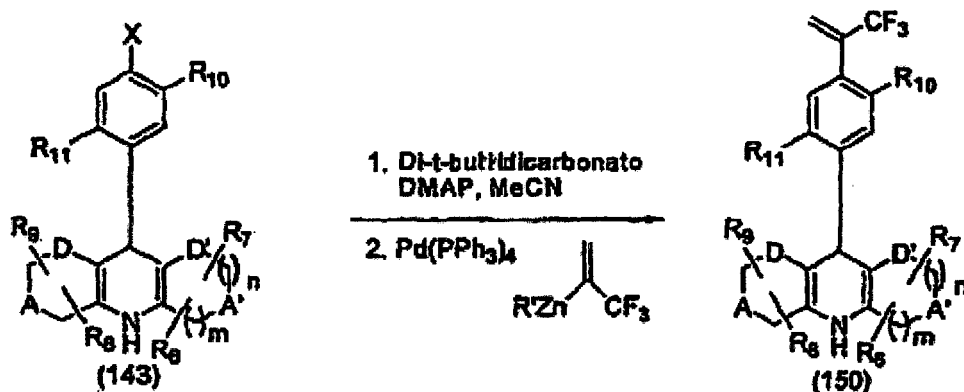
Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (144), en las que A , A' , D , D' , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , m y n son según se definieron en la fórmula I, R_{10} es seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, cloro, flúor, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo, R_{11} es seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y arilalcoxi, R_{12} es seleccionado de alquilo, vinilo, arilo, heteroarilo, ciano, etcétera, según está descrito en el Esquema 40. Las dihidropiridinas de fórmula general (143), en las que X es seleccionado de bromo, yodo y triflato, pueden ser protegidas con un grupo ter-butoxicarbonilo (Boc) utilizando procedimientos estándar. El bromuro, yoduro o triflato aromático puede hacerse reaccionar con un reactivo adecuado de estaño, ácido borónico o un haluro insaturado en presencia de un catalizador de paladio con calentamiento en un solvente tal como dimetilformamida para llevar a cabo una reacción de acoplamiento que proporciona dihidropiridinas de fórmula general (144). Las condiciones para esta transformación causan también la eliminación del grupo protector Boc.

Esquema 41



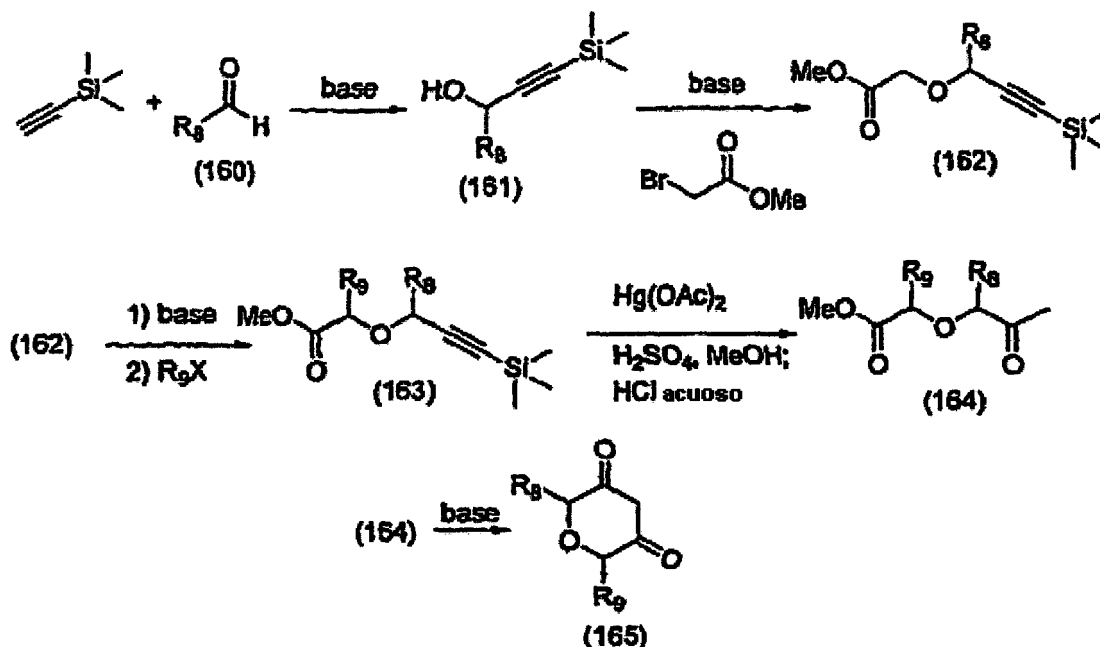
Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (147), en las que A , A' , D , D' , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , m y n son según se definieron en la fórmula I, R_{10} es seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, cloro, flúor, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio y $-C(O)NZ_1Z_2$, donde Z_1 y Z_2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo, y R_{11} es seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y arilalcoxi, según está descrito en el Esquema 41. Dihidropiridinas de fórmula general (140), en las que X es seleccionado de bromo, yodo y triflato, pueden ser protegidas con un grupo ter-butoxicarbonilo (Boc) utilizando procedimientos estándar. El bromuro, yoduro o triflato aromático puede ser tratado con un reactivo halozinc adecuado en presencia de un catalizador de paladio con calentamiento en un solvente tal como dimetilformamida para llevar a cabo una reacción de acoplamiento que proporciona dihidropiridinas de fórmula general (147). Las condiciones para esta transformación causan también la eliminación del grupo protector Boc. Los tipos de sustituyentes meta que pueden ser introducidos de esta manera incluyen trihalopropenilo y más específicamente el grupo trifluoropropenilo.

Esquema 42



Pueden prepararse dihidropiridinas de fórmula general (150), en las que A, A', D, D', R₆, R₇, R₈, R₉, m y n son según se definieron en la fórmula I, R₁₀ es seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, ciano, haloalquilo, cloro, flúor, haloalcoxi, nitro, alcoxi, alquiltio y -C(O)NZ₁Z₂, donde Z₁ y Z₂ son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo, y R₁₁ es seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi y arilalcoxi, según está descrito en el Esquema 42. Dihidropiridinas de fórmula general (143), en la que X es seleccionado de bromo, yodo y triflato, pueden ser protegidas con un grupo tert-butoxicarbonilo (Boc) utilizando procedimientos estándar. El bromuro, yoduro o triflato aromático puede ser tratado con un reactivo halozinc adecuado en presencia de un catalizador de paladio con calentamiento en un solvente tal como dimetilformamida para llevar a cabo una reacción de acoplamiento que proporciona dihidropiridinas de fórmula general (150). Las condiciones para esta transformación causan también la eliminación del grupo protector Boc. Los tipos de sustituyentes para, que pueden ser introducidos de esta manera, incluyen trihalopropenilo y más específicamente el grupo trifluoropropenilo.

Esquema 43

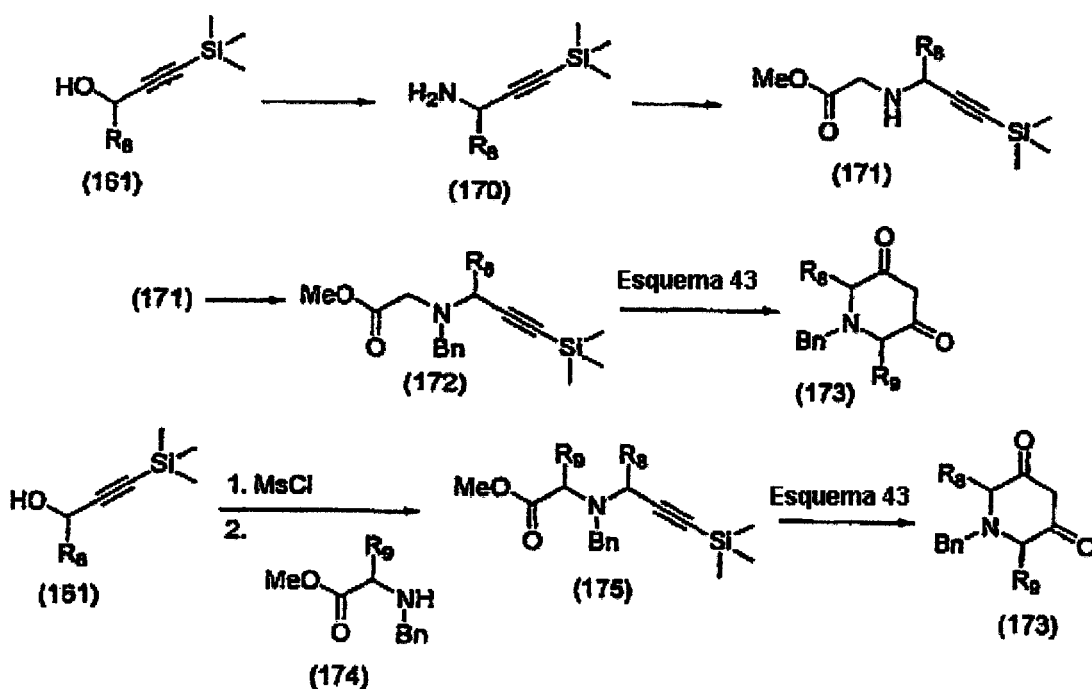


Pueden prepararse dicarbonyl piranos de fórmula general (165), en los que R₈ y R₉ son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 43. (Trimetilsilil)acetileno puede ser desprotonado con una base tal como n-butil litio, metil-litio o bromuro de etil magnesio en un solvente tal como éter dietílico o tetrahydrofurano y tratado posteriormente con un aldehído de fórmula general (160) para proporcionar alcoholes propargílicos de fórmula general (161). Los alcoholes propargílicos de fórmula general (161) pueden ser tratados con una base tal como hidruro de sodio y tratados posteriormente con bromoacetato de metilo en un solvente tal como tetrahydrofurano para proporcionar alquinos de fórmula general (162). Los alquinos de fórmula general (162) pueden ser tratados con una base tal como diisopropilamida litio o litio bis(trimetilmil)amida y tratados posteriormente con un agente alquilante tal como un haluro de alquilo, triflato de alquilo, etcétera, en un solvente tal como tetrahydrofurano para proporcionar alquinos

de fórmula general (163). Los alquinos de fórmula general (163) pueden ser tratados con un fuente de mercurio (II), tal como acetato de mercurio (II), en presencia de ácido en un solvente tal como metanol seguido por tratamiento con ácido acuoso para proporcionar metil cetonas de fórmula general (164). Las metil cetonas de fórmula general (164) pueden ser tratadas con una base tal como ter-butóxido de potasio para proporcionar dicarbonil piranos de fórmula general (165). Los dicarbonil piranos de fórmula general (165) pueden ser procesados según se describió en los Esquemas previos para proporcionar compuestos de la presente invención.

Los alcoholes propargílicos de fórmula general (161) pueden ser separados en enantiómeros individuales según está descrito en Burgess, J. Amer. Chem. Soc. (1990), 112, 7434-7435; Burgess, J. Amer. Chem. Soc. (1991), 113, 6129-6139; Takano, Synthesis (1993), 12, 1253-1256 y Allevi, Tetrahedron Asymmetry (1997), 8, 93-100. Los enantiómeros individuales de fórmula general (161) pueden ser procesados según está descrito en el Esquema 43 para proporcionar dicarbonil piranos enantioméricamente puros de fórmula general (165).

Esquema 44

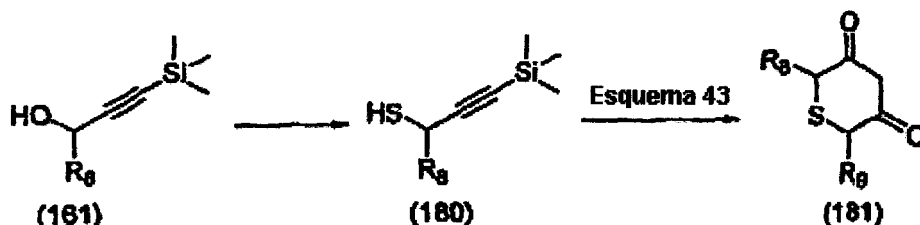


Pueden prepararse dicarbonil piperidinas de estructura general (173), en las que R_8 y R_9 son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 44. Los alcoholes propargílicos de fórmula general (161) del Esquema 43 pueden ser convertidos en aminas de fórmula general (170) bajo las condiciones de Mitsunobu directamente utilizando amonio o indirectamente a través de un producto intermedio azida o ftalimida según está descrito en Holmes, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1991), 12, 3301-3306; Tabor, J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1989), 15, 1025-1027; Cossy, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1997), 7, 1699-1700; Mukai, Tet. Lett. (1991), 32, 7553-7556 y Mukai, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1993), 5, 563-572. Las aminas de fórmula general (170) pueden ser tratadas con bromoacetato de metilo para proporcionar aminoésteres de fórmula general (171). Los aminoésteres de fórmula general (171) pueden ser bencilados utilizando un agente bencilante tal como bromuro de bencilo en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar ésteres de fórmula general (172). Los ésteres de fórmula general (172) pueden ser procesados según está descrito en el Esquema 43 para proporcionar compuestos dicarbonilo de fórmula general (173). Las dicarbonil piperidinas de estructura general (173) pueden ser utilizadas según está descrito en los Esquemas previos para proporcionar compuestos de la presente invención.

Puede utilizarse un método alternativo para preparar compuestos dicarbonilo de estructura general (173) según está descrito en el Esquema 44. Los alcoholes propargílicos de fórmula general (161) del Esquema 43 pueden ser tratados con cloruro de metilsulfonilo o similar para proporcionar un sulfonato intermedio que puede ser tratado posteriormente con un éster de aminoácido protegido con N-bencilo de fórmula general (174) para proporcionar ésteres de fórmula general (175) según está descrito en Olsson, Acta Chem. Scand. Ser. B (1979), 33, 679-684; Geri, Gazz. Chim. Ital. (1994), 124, 241-248; Imada, J. Org. Chem. (1983), 26, 1036-1042; Sahlberg, J. Med. Chem. (1983), 26, 1036-1042; Bates, Tetrahedron (1995), 51, 12939-12954. Se conocen en la literatura muchos ésteres de aminoácidos protegidos con N-bencilo de fórmula general (174) y pueden ser sintetizados enantioméricamente puros. Los ésteres de fórmula general (175) pueden ser procesados según está descrito en el Esquema 43 para proporcionar compuestos dicarbonilo de estructura general (173).

Las dicarbonil piperidinas quirales de estructura general (173) pueden ser preparadas según está descrito en el Esquema 44. Alcoholes propargílicos enantioméricamente puros de fórmula general (161) pueden ser procesados para proporcionar dicarbonil piperidinas enantioméricamente puras de estructura general (173). Los ésteres de aminoácidos protegidos con N-bencilo enantioméricamente puros de fórmula general (174) pueden ser procesados para proporcionar dicarbonil piperidinas enantioméricamente puras de estructura general (173).

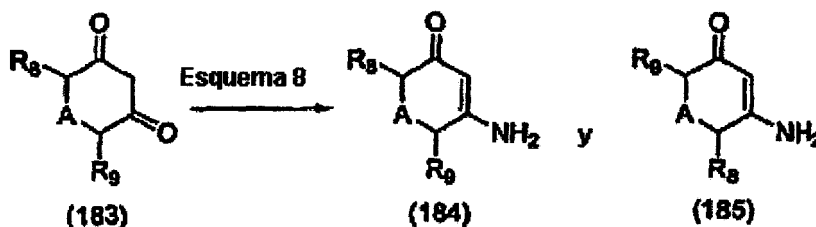
Esquema 45



Pueden prepararse dicarbonil tiopiranos de estructura general (181), en los que R_8 y R_9 son según se definieron en la fórmula I, según está descrito en el Esquema 45. Los alcoholes propargílicos de fórmula general (161) del Esquema 43 pueden ser convertidos en los cloruros correspondientes utilizando agentes de cloración bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como oxícloruro fosforoso, y tratados posteriormente con una fuente de azufre tal como hidrógeno sulfuro de sodio para proporcionar tioles de fórmula general (180) según está descrito en Komarov, Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Traducido al inglés) (1963), 81-85. Los tioles de estructura general (180) pueden ser procesados según está descrito en el Esquema 43 para proporcionar dicarbonil tiopiranos de estructura general (181). Los dicarbonil tiopiranos de estructura general (181) pueden ser procesados según se describió en los Esquemas previos para proporcionar compuestos de la presente invención.

Alternativamente, pueden prepararse compuestos dicarbonilo de fórmula general (181) utilizando procedimientos como los descritos en Bergel, Nature (London) (1945), 155, 481.

Esquema 46



Pueden prepararse enaminonas de fórmula general (184) y (185) según está descrito en el Esquema 46. Compuestos dicarbonilo de estructura general (183) pueden ser procesados según está descrito en el Esquema 8 para proporcionar enaminonas de fórmula general (184) y (185). Las enaminonas de fórmula general (184) y (185) pueden ser procesadas según se describió en los Esquemas previos para proporcionar compuestos de la presente invención.

Además de la utilización de los métodos ilustrados en los Esquemas 26 y 27, los enantiómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden ser también separados mediante cromatografía quiral.

Ejemplo 1

5-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-3,7,7-tetrametil-5,10-dihidro-1H,3H-dipirano[3,4-b:4,3-e]piridina-4,6(7H,9H)-diona

Ejemplo 1A

Metil(1,1-dimetil-2-propinil)oxilacetato

Se trató una suspensión de hidruro de sodio agitada magnéticamente (10,0 g, 0,25 moles) en THF (170 ml) a 0°C bajo gas N_2 gota a gota con una solución de 2-metil-3-buten-2-ol (29,1 ml, 0,30 moles) en THF (70 ml). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla de reacción fue tratada a 0°C con una solución de bromoacetato de metilo (35,5 ml, 0,38 moles) en THF (100 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción fue amortiguada en HCl 1 M (300 ml) y extraída con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas hasta la mitad del volumen. El residuo fue destilado mediante destilación en vacío (punto de ebullición 118-120°C/20 mm de Hg) para proporcionar el compuesto del título (10,0 g).

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,52 (s, 6H), 2,47 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,25 (s, 2H).

Ejemplo 1B

Metil(1,1-dimetil-2-oxopropoxi)acetato

Se trató el producto del Ejemplo 1A (10,0 g, 64 mmoles) en metanol (320 ml) con acetato de mercurio (II) (2,0 g, 6,4 mmoles) y ácido sulfúrico (0,5 ml). Después de someterla a reflujo durante 1,5 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró hasta un volumen de 100 ml, se vertió en HCl 1 N (300 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con NaHCO₃ acuoso, lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas para proporcionar el compuesto del título (10,3 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,34 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,01 (s, 2H).

Ejemplo 1C

2,2-dimetil-2H-piran-3,5(4H,6H)-diona

Se trató una solución de ter-butóxido de potasio (1 M en ter-butanol, 12,1 ml, 12,1 mmoles) en éter dietílico (7,5 ml) a 0°C bajo gas N₂, con una solución del producto del Ejemplo 1B en éter dietílico (3 ml). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción fue amortiguada en HCl 2 N (25 ml) y extraída con éter dietílico (3 x 25 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄, concentradas hasta la formación de un aceite, tratadas con diclorometano al 10% en hexano (5 ml) y colocadas en el congelador durante 1 hora. Los cristales resultantes fueron recogidos por filtración, lavados con una solución de diclorometano al 10% en hexano fría y secados para proporcionar el compuesto del título (431 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,25 (s, 6H), 4,16 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ejemplo 1D

5-amino-2,2-dimetil-2H-piran-3(6H)-ona

El producto del Ejemplo 1C (1,5 g, 11 mmoles) en etanol (40 ml) fue tratado con ácido sulfúrico concentrado (0,4 ml), sometido a reflujo durante 4 horas, enfriado hasta temperatura ambiente, tratado con amonio 2 M en etanol (50 ml), agitado a temperatura ambiente durante 16 horas y concentrado. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,0 g).

Ejemplo 1E

5-(3-bromo-4-fluorofenil)-3,3,7,7-tetrametil-5,10-dihidro-1H,3H-dipirano[3,4-b:4,3-e]piridina-4,6(7H,9H)-diona

El producto del Ejemplo 1C (0,20 g, 1,4 mmoles), el producto del Ejemplo 66D (0,20 g, 1,4 mmoles) y 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (0,30 g, 1,4 mmoles) fueron procesados según se describe en el Ejemplo 29 para proporcionar el compuesto del título (0,20 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 4,49 (s, 4H), 4,81 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 9,94 (s 1H);

MS (APCI+) m/z 450 (M+H)⁺;

Análisis calculado para C₂₁H₂₁BrFNO₄: C, 56,01; H, 4,70; N, 3,11. Encontrado: C, 55,67; H, 4,59; N, 2,99.

Determinación de la Actividad de Apertura de los Canales de Potasio en Ensayos de Hiperpolarización de Membranas

Los compuestos fueron evaluados para determinar la actividad de apertura de los canales de potasio utilizando células primarias de vejiga urinaria de cobaya (GPB) cultivadas.

Para la preparación de células de músculo liso de vejiga urinaria, se extrajeron las vejigas urinarias de cobayas macho (Hartley, Charles River, Wilmington, MA) que pesaban 300-400 gramos (g) y se colocaron en solución de Krebs sin Ca²⁺ enfriada en hielo (composición, milimolar (mM): KCl, 2,7; KH₂PO₄, 1,5; NaCl, 75; Na₂HPO₄, 9,6; Na₂HPO₄·7H₂O, 8; MgSO₄, 2; glucosa, 5; HEPES, 10; pH 7,4). Las células fueron aisladas mediante disociación enzimática (Klockner, U. e Isenberg, G., Pflugers Arch. (1985), 405, 329-339). La vejiga fue cortada en pequeñas secciones e incubada en 5 mililitros (ml) de la solución de Krebs que contenía 1 miligramo por mililitro (mg/ml) de colagenasa (Sigma, St. Louis, MO) y 0,2 mg/ml de pronasa (Calbiochem, La Jolla, CA) con agitación continua en un incubador de células durante 30 minutos. La mezcla fue centrifugada posteriormente a 1300 x g durante 5 minutos y la pella resuspendida en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS) (GIBCO, Gaithersburg, MD) y centrifugada de nuevo para eliminar el enzima residual. La pella de células fue resuspendida en 5 ml de medio de crecimiento (composición: medio de Eagle modificado de Dulbecco suplementado con un 10% de suero bovino fetal, 100 unidades/ml de penicilina, 100 unidades/ml de estreptomycin y 0,25 mg/ml de anfotericina B) y disociada

posteriormente mediante el pipeteo de la suspensión a través de una pipeta Pasteur pulida a la llama y el pase de la misma a través de una membrana de retícula de polipropileno (Spectrum, Houston, TX). La densidad celular fue ajustada a 100.000 células/ml por resuspensión en medio de crecimiento. Las células fueron sembradas en placas de 96 pocillos negras de fondo claro (Packard) para llevar a cabo estudios de potencial de membrana a una densidad de 20.000 células/pocillo y mantenidas en un incubador de células con un 90% de aire:10% de CO₂ hasta que alcanzaron la confluencia. Se confirmó que las células eran del tipo de músculo liso mediante tinción del citoesqueleto utilizando un monoclonal anti-actina α de músculo liso humano producido en ratón (Biomed, Foster City, CA).

La actividad funcional de los canales de potasio fue medida mediante la evaluación de los cambios del potencial de membrana utilizando el colorante bis-oxonol DiBAC(4)₃ (Molecular Probes) en un sistema de ensayo cinético basado en células en placas de 96 pocillos, utilizando un lector de placas Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR) (K.S. Schroeder y col., J. Biomed. Screen., v., pp 75-81 (1996)). El DiBAC(4)₃ es una sonda potenciométrica aniónica que se reparte entre las células y la solución extracelular de manera dependiente del potencial de membrana. Al incrementar el potencial de membrana (por ejemplo, despolarización con K⁺), la sonda se acumula más en la célula; esto se mide como un incremento de la fluorescencia debido a la interacción del colorante con los lípidos y proteínas intracelulares. A la inversa, la disminución del potencial de membrana (hiperpolarización por agentes que abren los canales de potasio) produce una disminución de la fluorescencia.

Células de vejiga urinaria de cobaya confluentes cultivadas en placas de 96 pocillos negras de fondo claro fueron lavadas dos veces con 200 ml de tampón de ensayo (composición, mM: HEPES, 20; NaCl, 120; KCl, 2; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; glucosa, 5; pH 7,4 a 25°C) que contenía DiBAC(4)₃ 5 μ M e incubadas con 180 ml del tampón en un incubador de células durante 30 minutos a 37°C para asegurar la distribución del colorante a través de la membrana. Después de registrar la fluorescencia basal durante 5 minutos, se añadieron directamente a los pocillos los compuestos de referencia o de ensayo preparados a 10 veces la concentración en el tampón de ensayo. Los cambios de la fluorescencia fueron monitorizados durante 25 minutos adicionales. Las respuestas de hiperpolarización fueron corregidas por cualquier ruido de fondo y fueron normalizadas respecto a la respuesta observada con 10 μ M del compuesto de referencia P1075 (al que se asignó el 100%), un potente agente abridor de los canales K_{ATP} de músculo liso (Quast y col., Mol. Pharmacol., v. 43, pp. 474-481 (1993)).

De forma rutinaria, se evaluaron cinco concentraciones de P1075 o de los compuestos de ensayo (diluciones logarítmicas o semilogarítmicas) y los valores de hiperpolarización máxima en el estado estacionario (expresados como % con relación a P1075) y se representaron gráficamente como función de la concentración. Los valores de la CE₅₀ (concentración que produce el 50% de la respuesta máxima para la muestra de ensayo) fueron calculados mediante análisis de regresión no lineal utilizando una ecuación sigmoidea de cuatro parámetros. Se presenta la respuesta de la CE₅₀ micromolar máxima de cada compuesto (expresada como % con relación a P1075). Se prepararon soluciones madre de los compuestos en DMSO al 100% y se realizaron diluciones posteriores en el tampón de ensayo y se añadieron a una placa de 96 pocillos.

TABLA 1

Hiperpolarización de la Membrana (MHP) en Células de Vejiga de Cobaya (GPB)		
Número de Ejemplo	Respuesta Máxima (% de P1075)	CE ₅₀ (μ M)
1	104	0,023

Modelos Funcionales *In Vitro*

Los compuestos fueron evaluados para determinar la actividad funcional de apertura de los canales de potasio utilizando tiras de tejido obtenidas de vejigas de cerdo Landrace.

Se obtuvieron vejigas de cerdos Landrace a partir de cerdos Landrace hembras de 9-30 kg. Los cerdos Landrace fueron sacrificados con una inyección intraperitoneal de una solución de pentobarbital, Somlethal®, J.A. Webster Inc., Sterling, MA. Se extrajo la vejiga completa y se colocó inmediatamente en una solución de bicarbonato Krebs Ringer (composición, mM: NaCl, 120; NaHCO₃, 20; dextrosa, 11; KCl, 4,7; CaCl₂, 2,5; MgSO₄, 1,5; KH₂PO₄, 1,2; K₂EDTA, 0,01, equilibrada con 5% de CO₂/95% de O₂, pH 7,4 a 37°C). Se incluyó propranolol (0,004 mM) en todos los ensayos para bloquear los receptores β -adrenérgicos. Se desecharon la porción trigonal y la porción de la bóveda. Se prepararon tiras del tejido restante de 3-5 milímetros (mm) de ancho y 20 mm de largo cortadas de forma circular. Se retiró la capa mucosal. Un extremo fue fijado a una varilla de vidrio fija y el otro a un transductor Grass FT03 a una precarga basal de 1,0 g. Se incluyeron dos electrodos de platino paralelos en la varilla de vidrio fija para proporcionar una estimulación de campo de 0,05 Hz, 0,5 milisegundos a 20 voltios. Esta estimulación de baja frecuencia producía una respuesta estable de contracción de 100-500 centigramos. Los tejidos se dejaron equilibrar durante al menos 60 minutos y se estimularon con KCl 80 mM. Se generó una curva concentración-respuesta control (acumulativa) para cada tejido utilizando el agente abridor de canales de potasio P1075 como agonista control. P1075 eliminaba completamente la contracción estimulada de manera dependiente de la dosis en un rango de concentraciones de 10⁻⁹ a 10⁻⁵ M utilizando incrementos de 1/2 log. Después de un periodo de lavado de 60 minutos, se generó una curva de

ES 2 269 400 T3

concentración-respuesta (acumulativa) para el agonista de ensayo de la misma manera que la utilizada para el agonista control P1075. Se presenta la eficacia máxima de cada compuesto (expresada como % con relación a P1075). La cantidad de agente necesaria para producir el 50% de la respuesta máxima del agente (DE_{50}) fue calculada utilizando "ALLFIT" (DeLean y col., Am. J. Physiol., 235, E97 (1980)), y las potencias de los agonistas fueron expresadas como pD_2 (el logaritmo negativo). Las potencias de los agonistas fueron también expresadas como un índice relativo a P1075. El índice fue calculado dividiendo la DE_{50} para P1075 entre la DE_{50} para el agonista de ensayo en un tejido dado. Cada tejido fue utilizado para únicamente un agonista de ensayo y se hizo la media de los índices obtenidos a partir de cada tejido con el fin de proporcionar un índice de potencia medio. Estos datos están mostrados en la Tabla 2.

TABLA 2

Actividad Funcional de Apertura de Canales de Potasio en Tiras de Vejiga Aisladas			
Vejiga de Cerdo Landrace			
Número de Ejemplo	Eficacia (% de P1075)	pD_2	Índice
1	91	6,8	1,2

Según está mostrado por los datos de las Tablas 1 y 2, los compuestos de esta invención reducen las contracciones estimuladas de la vejiga mediante la apertura de los canales de potasio y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento de síntomas y/o enfermedades prevenidos por, o mejorados con, agentes abridores de los canales de potasio.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente, indica un agente de carga, diluyente, material de encapsulación o agente auxiliar de formulación de cualquier tipo, no tóxico, sólido, semisólido o líquido inerte. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilén glicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, además de agentes coloreantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes; pueden estar también presentes en la composición, conservantes y antioxidantes según el criterio de la persona que realice la formulación.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la presente invención formulados junto con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

Están además incluidas dentro del ámbito de la presente invención composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de fórmula I-VIII preparados y formulados en combinación con una o más composiciones no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a humanos y a otros mamíferos oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (mediante polvos, ungüentos o gotas), bucalmente o como un pulverizador oral o nasal. El término "parenteralmente", según se utiliza en la presente, se refiere a modos de administración que incluyen la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles, farmacéuticamente aceptables, y polvos estériles para ser reconstituídos en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de transportadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilén glicol, polietilén glicol, glicerol, etc.), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede ser mantenida mediante, por ejemplo, la utilización de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante la utilización de surfactantes.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser asegurada mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, etcétera. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares.

La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser producida mediante la utilización de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es a menudo deseable enlentecer la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede ser realizado mediante la utilización de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

Si se desea, y para obtener una distribución más eficaz, los compuestos de la presente invención pueden ser incorporados a sistemas de liberación lenta o de administración vectorizada tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Pueden ser esterilizados, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, las cuales pueden ser disueltas en agua estéril o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su utilización.

Los compuestos activos pueden estar también en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más excipientes según se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas tales como tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos para el control de la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden contener también, como es una práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo lubricantes para la formación de tabletas y otros agentes auxiliares para la formación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden contener también agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser también de tal composición que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) únicamente, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden ser utilizadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Formas depot inyectables son producidas mediante la formación de matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones depot inyectables son también preparadas incluyendo el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retenga bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril o en otro medio inyectable estéril justo antes de su utilización.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo soluciones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico, parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y una solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente como solventes o como medio de suspensión aceites fijos estériles. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico son utilizados en la preparación de inyectables.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo es mezclado con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) agentes de carga o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilén glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede contener también agentes tamponantes.

Composiciones sólidas de tipo similar pueden ser también empleadas como agentes de carga en cápsulas de gelatina dura rellenas y de gelatina blanda utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilén glicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólida como tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser también de una composición tal que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) únicamente, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden ser utilizadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden ser preparados mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilén glicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilén glicol, 1,3-butilén glicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, de maní, de maíz, germinal, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilén glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El componente activo es mezclado bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y conservantes o tampones necesarios según se requiera. Se contemplan también dentro del ámbito de esta invención formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, ungüentos, polvos y soluciones para los ojos.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilén glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y las composiciones para pulverización pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Las composiciones para pulverización pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto al organismo. Tales formas de dosificación pueden ser producidas disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Pueden utilizarse también intensificadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede ser controlada mediante la provisión de una membrana controladora de la velocidad o mediante la dispersión del compuesto en una matriz polimérica o en un gel.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también administrados en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos o de otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que están dispersos en un medio acuoso. Puede utilizarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, etcétera. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) naturales y sintéticos utilizados separadamente o conjuntamente.

Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 y siguientes.

El término “catión farmacéuticamente aceptable”, según se utiliza en la presente, se refiere a un ión inorgánico u orgánico cargado positivamente que es considerado de manera general adecuado para el consumo humano. Ejemplos de cationes farmacéuticamente aceptables son hidrógeno, metales alcalinos (litio, sodio y potasio), magnesio, calcio, ferroso, férrico, amonio, alquilamonio, dialquilamonio, trialquilamonio, tetraalquilamonio, dietanolamonio y colina. Los cationes pueden ser intercambiados por métodos conocidos en la técnica, tal como intercambio iónico.

Los términos “sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables”, según se utilizan en la presente, se refieren a sales carboxilato, sales de adición de aminoácidos, iones anfotéricos, ésteres y amidas de compuestos de fórmula I-VIII que son, dentro del ámbito del criterio médico con fundamento, adecuados para ser utilizados en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica, etc., excesivas, que se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para su uso deseado.

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, según se utiliza en la presente, se refiere a sales que son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge y col. describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J.

Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977). Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante la utilización de otros métodos empleados en la técnica tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen nitrato, bisulfato, borato, formato, butirato, valerato, 3-fenilpropionato, canforato, adipato, benzoato, oleato, palmitato, estearato, laurato, lactato, fumarato, ascorbato, aspartato, nicotinato, p-toluénsulfonato, canforsulfonato, metanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, gluconato, glucoheptonato, lactobionato, glicerofosfato, pectinato, lauril sulfato, etcétera; sales de metales tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio o sales de amino tales como sales de amonio, trietilamina y similares, todas las cuales pueden ser preparadas de acuerdo con métodos convencionales.

El término “éster farmacéuticamente aceptable”, según se utiliza en la presente, se refiere a ésteres de compuestos de la presente invención que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquéllos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para dar lugar al compuesto parental o a una sal del mismo. Ejemplos de ésteres no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, de la presente invención incluyen ésteres de alquilo C₁ a C₆ y ésteres de cicloalquilo C₅ a C₇, aunque se prefieren los ésteres de alquilo C₁ a C₄. Pueden prepararse ésteres de los compuestos de fórmula I-VIII de acuerdo con métodos convencionales.

El término “amida farmacéuticamente aceptable”, según se utiliza en la presente, se refiere a amidas no tóxicas de la presente invención derivadas de amonio, alquil-C₁ a C₆-aminas primarias y dialquil-C₁ a C₆-aminas secundarias. En el caso de aminas secundarias, la amina puede estar también en forma de un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amonio, las alquil-C₁ a C₃-amidas primarias y las dialquil-C₁ a C₂-amidas secundarias. Pueden prepararse amidas de los compuestos de fórmula I-VIII de acuerdo con métodos convencionales. Se desea que las amidas de la presente invención incluyan también derivados aminoácidos y peptídicos de los compuestos de fórmula I-VIII.

El término “profármaco farmacéuticamente aceptable” o “profármaco”, según se utiliza en la presente, representa a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son adecuados, dentro del ámbito del criterio médico con fundamento, para ser utilizados en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuestas alérgicas, etc., excesivas, que se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para su uso deseado. Los profármacos de la presente invención pueden ser transformados rápidamente *in vivo* en el compuesto parental de fórmula I-VIII anterior mediante, por ejemplo, hidrólisis en la sangre. Una discusión en profundidad está proporcionada en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 de la A.C.S. Symposium Series y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

El término “grupo éster del profármaco”, según se utiliza en la presente, se refiere a cualquiera de varios grupos formadores de éster que son hidrolizados bajo condiciones fisiológicas. Ejemplos de grupos éster del profármaco incluyen pivooximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo, así como otros grupos similares conocidos en la técnica. Otros ejemplos de grupos éster del profármaco pueden ser encontrados en el libro “*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*” de Higuchi y Stella, anteriormente citado.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos e inhalaciones. El compuesto activo es mezclado bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con los conservantes, tampones o propelentes necesarios que puedan ser requeridos. Se contemplan también dentro del ámbito de esta invención formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones para los ojos.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser variados con el fin de obtener una cantidad del(los) compuesto(s) activo(s) que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composiciones particulares y un modo de administración particular. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, de la vía de administración, de la gravedad de la condición que esté siendo tratada y de la condición y la historia médica previa del paciente que esté siendo tratado. Sin embargo, está dentro de la experiencia en la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores que los requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

La presente invención contempla metabolitos farmacéuticamente activos formados mediante la biotransformación *in vivo* de los compuestos de fórmula I-VIII. El término “metabolito farmacéuticamente activo”, según se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto formado por la biotransformación *in vivo* de los compuestos de fórmula I-VIII. La presente invención contempla compuestos de fórmula I-VIII y metabolitos de los mismos. Una discusión en profundidad de la biotransformación está proporcionada en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, séptima edición, que se incorpora a la presente por referencia.

Los compuestos de la invención, incluyendo pero sin limitarse a los especificados en los ejemplos, poseen actividad de apertura de los canales de potasio en mamíferos (especialmente en humanos). Como abridores de los canales de potasio, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades tales

como asma, epilepsia, síndrome de Raynaud, impotencia, migraña, dolor, trastornos del apetito, incontinencia urinaria, enfermedades funcionales del intestino, neurodegeneración y hemorragia cerebral.

La capacidad de los compuestos de la invención para tratar asma, epilepsia, síndrome de Raynaud, disfunción sexual masculina, disfunción sexual femenina, migraña, dolor, trastornos del apetito, incontinencia urinaria, trastornos funcionales del intestino, neurodegeneración y hemorragia cerebral puede ser demostrada de acuerdo con los métodos descritos (D.E. Nurse y col., Br. J. Urol., v. 68, pp. 27-31 (1991); B.B. Howe y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., v. 274, pp. 884-890 (1995); K. Lawson, Pharmacol. Ther., v. 70, pp. 39-63 (1996); D.R. Gehler y col., Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat., v. 18, pp. 1093-1102 (1994); M. Gopalakrishnan y col., Drug Development Research, v. 28, pp. 95-127 (1993); J.E. Freedman y col., The Neuroscientist, v. 2, pp. 145-152 (1996); D. Spanswick y col., Nature, v. 390, pp. 521-25 (4 de Diciembre de 1997)).

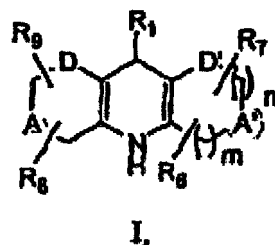
Las composiciones líquidas acuosas de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento y la prevención del asma, epilepsia, síndrome de Raynaud, disfunción sexual masculina, disfunción sexual femenina, migraña, dolor, trastornos del apetito, incontinencia urinaria, enfermedades funcionales del intestino, neurodegeneración y hemorragia cerebral.

Cuando se utilizan en los tratamientos anteriores o en otros tratamientos, puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención en forma pura o, cuando tal forma existe, en forma de sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el compuesto puede ser administrado como una composición farmacéutica conteniendo el compuesto de interés en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención, significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar enfermedades con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se comprenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidida por el médico asistente dentro del ámbito de la opinión médica con fundamento. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la enfermedad que esté siendo tratada y la gravedad de la enfermedad; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; la hora de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro de la experiencia en la técnica el comenzar con dosis del compuesto a niveles más bajos que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un humano o un animal inferior puede variar de 0,003 aproximadamente a 10 mg/kg/día aproximadamente. Para los fines de administración oral, las dosis más preferibles pueden estar en el rango de 0,01 aproximadamente a 5 mg/kg/día aproximadamente. Si se desea, la dosis eficaz diaria puede ser dividida en múltiples dosis con fines de administración; por consiguiente, las composiciones de dosis individuales pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la cual

n es 0-1;

m es 1-2;

A es seleccionado del grupo que consta de NR₂, O y S;

A' es seleccionado del grupo que consta de NR₃, O, S y CR₄R₅;

D es C(O);

D' es C(O);

R₁ es seleccionado del grupo que consta de arilo y heterociclo;

R₂ y R₃ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)alquilo, donde

Z₁ y

Z₂ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo;

R₄ y R₅ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno y alquilo;

o

R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

R₆ es alquilo;

R₇ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo;

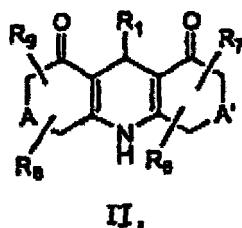
R₈ es alquilo y R₉ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es NR₂.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es O.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es S.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula II:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la cual,

A es seleccionado del grupo que consta de NR₂, O y S;

A' es seleccionado del grupo que consta de NR₃, O, S y CR₄R₅;

R₁ es seleccionado del grupo que consta de arilo y heterociclo;

R₂ y R₃ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)alquilo donde Z₁ y

Z₂ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo;

R₄ y R₅ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno y alquilo;

o

R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

R₆ es alquilo;

R₇ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo; R₈ es alquilo y R₉ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

A es NR₂; y

A' es NR₃.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

A es NR₂; y

A' es O.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

A es NR₁; y

A' es S.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

A es O; y

A' es NR₃.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

A es O; y

A' es O.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

A es O; y

A' es O;

R₆ es alquilo;

R₇ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es 5-(3-bromo-4-fluorofenil)-3,3,7,7-tetrametil-5,10-dihidro-1H,3H-dipirano[3,4-b:4,3-e]piridina-4,6(7H,9H)-diona.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

A es O; y

A' es S.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

A es S; y

A' es NR₃.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

A es S; y

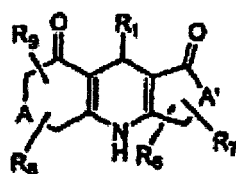
A' es O.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

A es S; y

A' es S.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula III:



III.

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la cual

A es seleccionado del grupo que consta de NR₂, O y S;

A' es seleccionado del grupo que consta de NR₃, O, S y CR₄R₅;

R₁ es seleccionado del grupo que consta de arilo y heterociclo;

R₂ y R₃ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)alquilo donde

Z₁ y

Z₂ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo;

R₄ y R₅ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno y alquilo; o

ES 2 269 400 T3

R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

R_6 es alquilo;

5 R_7 es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo;

R_8 es alquilo y R_9 es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo.

10 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

A es NR_2 ; y

A' es NR_3 .

15 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

A es NR_2 ; y

A' es O.

20 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

A es NR_2 ; y

25 A' es S.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

30 A es NR_2 ; y

A' es CR_4R_5 .

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

35 A es O; y

A' es NR_1 .

40 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

A es O; y

A' es O;

45 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

A es O; y

A' es S.

50 25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

A es O; y

55 A' es CR_4R_5 .

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

60 A es S; y

A' es NR_1 .

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

65 A es S; y

A' es O.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

A es S; y

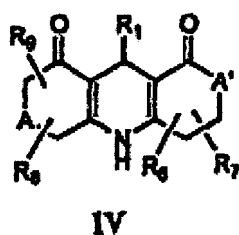
A' es S.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que

A es S; y

A' es CR₄R₅.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula IV:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la cual

A es seleccionado del grupo que consta de NR₂, O y S;

A' es seleccionado del grupo que consta de NR₃, O, S y CR₄R₅;

R₁ es seleccionado del grupo que consta de arilo y heterociclo;

R₂ y R₃ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)alquilo donde Z₁ y

Z₂ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo y formilo;

R₄ y R₅ son seleccionados independientemente del grupo que consta de hidrógeno y alquilo;

o

R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros;

R₆ es alquilo;

R₇ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo;

R₈ es alquilo y R₉ es seleccionado del grupo que consta de hidrógeno y alquilo.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es NR₂; y

A' es NR₃.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es NR₂; y

A' es O.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es NR₂; y

A' es S.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es NR_2 ; y

A' es CR_4R_5 .

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es O; y

A' es NR_3 .

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es O; y

A' es O;

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es O; y

A' es S.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es O; y

A' es CR_4R_5 .

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es S; y

A' es NR_3 .

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es S; y

A' es O.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es S; y

A' es S.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

A es S; y

A' es CR_4R_5 .

43. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

44. Utilización de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma, epilepsia, síndrome de Raynaud, migraña, dolor, trastornos del apetito, trastornos funcionales del intestino, neurodegeneración y derrame cerebral en un huésped mamífero con necesidad de tal tratamiento mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz.

45. La utilización de la reivindicación 44 para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

46. La utilización de la reivindicación 44 para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

47. La utilización de la reivindicación 44 para el tratamiento de la anorgasmia, insuficiencia eréctil del clítoris, congestión vaginal, dispareunia y vaginismo de la mujer.