(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 375 506**

(51) Int. CI.:

C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 419/14 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08774012 .2**
(96) Fecha de presentación: **17.07.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2185550**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

(54) Título: **ARILOXAZOLES SUSTITUIDOS Y SU USO.**

(30) Prioridad:
27.07.2007 DE 102007035367

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2012

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

(72) Inventor/es:
NELL, Peter;
HÜBSCH, Walter;
ALBRECHT-KÜPPER, Barbara;
KELDENICH, Jörg;
VAKALOPOULOS, Alexandros;
SÜSSMEIER, Frank;
ZIMMERMANN, Katja;
LANG, Dieter y
MEIBOM, Daniel

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Ariloxazoles sustituidos y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de ariloxazol sustituido, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la producción de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

La adenosina, un nucleósido de purina, está presente en todas las células y se libera bajo una pluralidad de estímulos fisiológicos y fisiopatológicos. La adenosina se produce de forma intracelular con la degradación de adenosin-5'-monofosfato (AMP) y S-adenosilhomocisteína como producto secundario, sin embargo puede liberarse a partir de las célula y, entonces, mediante la unión a receptores específicos, ejerce funciones como sustancia de tipo hormona o neurotransmisor.

En condiciones normóxicas la concentración de la adenosina libre en el espacio extracelular es muy baja. Sin embargo, la concentración extracelular de adenosina en los órganos afectados se eleva drásticamente en condiciones isquémicas o hipóxicas. De este modo se conoce ejemplo que la adenosina inhibe la agregación de trombocitos y aumenta la circulación sanguínea de los vasos coronarios. Además actúa sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca, sobre la distribución de neurotransmisores y sobre la diferenciación de linfocitos. En los adipositos la adenosina puede inhibir la lipólisis y por lo tanto puede reducir la concentración de triglicéridos y ácidos grasos libres en la sangre.

Estos efectos de la adenosina van dirigidos a elevar el suministro de oxígeno de los órganos afectados o a reducir el metabolismo de estos órganos, para conseguir con ello en condiciones isquémicas o hipóxicas una adaptación del metabolismo de los órganos al riego sanguíneo de los órganos.

El efecto de la adenosina se media a través de receptores específicos. Hasta el momento se conocen los subtipos A1, A2a, A2b y A3. Como "ligandos selectivos de receptores de adenosina" se designan según la invención aquellas sustancias que se unen selectivamente a uno o varios subtipos de receptores de adenosina y de este modo o bien pueden imitar el efecto de la adenosina (agonistas de adenosina) o bien bloquear su efecto (antagonistas de adenosina).

Los efectos de estos receptores de adenosina se median de manera intracelular por medio del mensajero cAMP. En el caso de la unión de adenosina a los receptores A2a o A2b, a través de una activación de la adenilato ciclasa de membrana, se produce un aumento del cAMP intracelular, mientras que la unión de la adenosina a los receptores A1 o A3, a través de una inhibición de la adenilato ciclasa provoca una disminución del contenido en cAMP intracelular.

En el sistema cardiovascular los efectos principales de la activación de receptores de adenosina son: bradicardia, inotropismo negativo y protección del corazón frente a isquemias ("*preconditioning*") a través de receptores A1, dilatación de los vasos a través de receptores A2a y A2b así como inhibición de los fibroblastos y proliferación de células del músculo liso a través de receptores A2b.

En el caso de agonistas de A1 (acoplamiento preferentemente a través de proteínas G_i) se observa en este caso una disminución del contenido en cAMP intracelular (preferentemente tras estimulación previa directa de la adenilato ciclasa por forskolina). De manera correspondiente, los agonistas de A2a y A2b (acoplamiento a través de proteínas G_s) conducen a un aumento y los antagonistas de A2a y A2b a una disminución en el contenido en cAMP de las células. En el caso de los receptores de A2 no es útil una estimulación previa directa de la adenilato ciclasa por forskolina.

La activación de receptores A1 mediante agonistas de A1 específicos en seres humanos conduce a una reducción de la frecuencia cardiaca que depende de la frecuencia, sin tener que influir en la presión sanguínea. Por tanto, los agonistas de A1 selectivos podían ser adecuados, entre otras cosas, para el tratamiento de angina de pecho y fibrilación auricular.

La activación de receptores A2b mediante adenosina o agonistas de A2b específicos conduce a una reducción de la presión sanguínea a través de la dilatación de los vasos. La reducción de la presión sanguínea se deriva de un aumento de la frecuencia cardiaca reflexivo. El aumento de la frecuencia cardiaca puede reducirse mediante la activación de receptores A1 por agonistas de A1 específicos.

El efecto combinado de agonistas de A1/A2b selectivos sobre el sistema vascular y la frecuencia cardiaca da como resultado por tanto una reducción de la presión sanguínea sistémica sin un aumento de la frecuencia cardiaca relevante. Con un perfil farmacológico de este tipo podían usarse agonistas de A1/A2b duales para el tratamiento, por ejemplo de la hipertonía en seres humanos.

En los adipocitos la activación de receptores A1 y A2b provoca una inhibición de la lipólisis. El efecto selectivo o combinado de agonistas de A1 y A1/A2b sobre el metabolismo lipídico conduce por lo tanto a una reducción de triglicéridos y ácidos grasos libres. Una reducción de los lípidos conduce a su vez, en el caso de pacientes con

síndrome metabólico y diabéticos, a la disminución de la resistencia a insulina y a la mejora de la sintomatología.

La selectividad de los receptores mencionada anteriormente puede determinarse mediante el efecto de las sustancias en líneas celulares que tras la transfección estable con el ADNc correspondiente expresan los subtipos de receptores respectivos [véase el documento M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis", J. Biol. Chem. 267 (1992), páginas 10764-10770, cuya descripción se incluye en el presente documento por referencia en su totalidad].

El efecto de las sustancias en tales líneas celulares puede detectarse mediante medición bioquímica del mensajero intracelular cAMP [véase el documento K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors en CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998), páginas 1-9, cuya descripción se incluye en el presente documento por referencia en su totalidad].

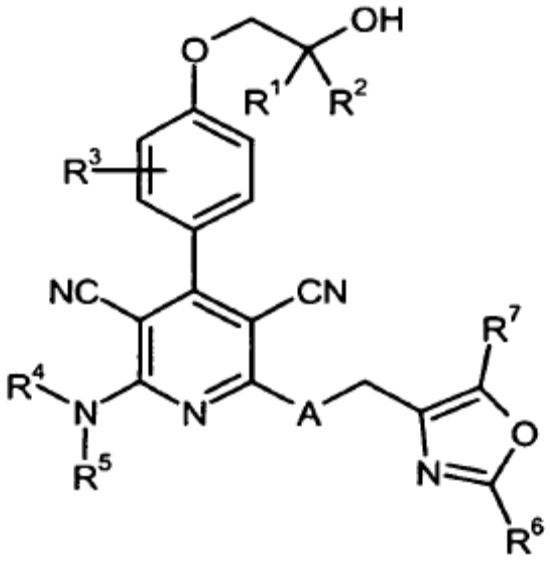
En el caso de los ligandos que sirven como "específicos de receptores de adenosina" conocidos por la bibliografía, se trata principalmente de derivados a base de la adenosina natural [S.-A. Poulsen y R. J. Quinn, "Adenosine receptors: New opportunities for future drugs", Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998), páginas 619-641]. Sin embargo los ligandos de adenosina de este tipo de estructura tienen por regla general la desventaja de que no actúan realmente de manera específica de receptores, son menos eficaces que la adenosina natural o son muy débilmente eficaces tras la administración oral. Por esto se usan principalmente sólo para fines experimentales.

En los documentos WO 01/25210, WO 02/070484 y WO 02/070485 se dan a conocer 2-tio- o 2-oxi-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas como ligandos de receptores de adenosina para el tratamiento de enfermedades. En el documento WO 03/053441 se describen 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas de forma específica como ligandos selectivos del receptor A1 de adenosina, y en el documento WO 2006/027142 se reivindican derivados de fenilaminotiazol sustituidos como agonistas de A1/A2b de adenosina para el tratamiento de la hipertonía y otras enfermedades cardiovasculares. No obstante se mostró que estos compuestos presentan desventajas en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas, tales como por ejemplo su solubilidad y/o formulabilidad, o en cuanto a sus propiedades *in vivo*, tales como por ejemplo su comportamiento farmacocinético, su relación dosis-efecto y/o su ruta metabólica.

Además en el documento WO 01/62233 se dan a conocer distintos derivados de piridina y pirimidina así como su uso como moduladores de receptores de adenosina. En el documento EP 1302 463-A1 se reivindican 3,5-dicianopiridinas sustituidas como agentes de apertura de los canales de potasio dependientes del calcio para el tratamiento de enfermedades urológicas. En el documento WO 2004/054505 se reivindica el uso de derivados de aminocianopiridina como inhibidores de MK 2 para el tratamiento de enfermedades mediadas por TNFα. El uso de aminocianopiridinas 4-aril- o 4-heteroaril-substituidas como moduladores de receptores de andrógenos se describe en el documento US 2005/0182105.

Era objetivo de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que actúen como agonistas selectivos del receptor A1 de adenosina o como agonistas duales selectivos del receptor A1 y A2b de adenosina, que son adecuados como tales para el tratamiento y/o la prevención especialmente de enfermedades cardiovasculares tales como hipertonía, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular, del síndrome metabólico, de diabetes y dislipidemias así como para la protección de órganos en trasplantes e intervenciones quirúrgicas y que además presentan un perfil terapéutico mejorado con respecto a los compuestos conocidos por el estado de la técnica.

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



(I),

en la que

A representa O o S,

R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^2 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4) o hasta tres veces con flúor,

o

R^1 y R^2 están unidos entre sí y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropano o de ciclobutano,

R^3 significa hidrógeno, halógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^4 y R^5 son iguales o diferentes e independientemente uno de otro representan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4), carboxilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4) y/o un heterociclo de 4 a 7 miembros, conteniendo el heterociclo mencionado uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y por su parte puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo y/o alcoxilo (C_1-C_4),

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O o S y puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo y/o alcoxilo (C_1-C_4),

y o bien (*i*)

R^6 representa arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que en cada caso pueden estar sustituidos de una a tres veces, iguales o diferentes, con halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, mono-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4) y/o carboxilo,

y

R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), carboxilo o fenilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_4) con hidroxilo o alcoxilo (C_1-C_4) y fenilo con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

o bien (*ii*)

R^6 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4)

y

R^7 representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o

S, que en cada caso pueden estar sustituidos una o dos veces, iguales o diferentes, con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4) y/o trifluorometilo,

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

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

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los componentes estereoisómeros individuales.

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

Como sales en el contexto de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Pero también están incluidas sales, que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

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

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

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

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

Alquilo (C_1-C_6) y alquilo (C_1-C_4) representan en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alcoxilo (C_1-C_4) representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo y terc-butoxilo.

Alcoxicarbonilo (C_1-C_4) representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que está unido a través de un grupo carbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

Mono-alquilamino (C_1-C_4) representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado, que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente

se mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino y terc-butilamino.

Mono-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4) representa en el contexto de la invención un grupo amino que está unido a través de un grupo carbonilo y que presenta un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo y terc-butilaminocarbonilo.

Di-alquilamino (C_1-C_4) representa en el contexto de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados iguales o diferentes, que presentan en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-*n*-butil-*N*-metilamino y *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino.

Arilo (C_6-C_{10}) representa en el contexto de la invención un carbociclo aromático con 6 ó 10 átomos de carbono de anillo. Restos arilo preferidos son fenilo y naftilo.

Un heterociclo de 4 a 7 miembros representa en el contexto según la invención un heterociclo saturado con 4 a 7 átomos de anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está unido a través de un átomo de carbono de anillo u opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno de anillo. Se prefiere un heterociclo de 4 a 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/u O. A modo de ejemplo se mencionan: azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidroazepinilo y hexahidro-1,4-diazepinilo. Se prefieren azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

Un resto azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino representa en el contexto según la invención un anillo de azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino unido a través del átomo de nitrógeno de anillo respectivo.

Heteroarilo de 5 a 10 miembros representa en el contexto según la invención un heterociclo aromático mono- u opcionalmente bicíclico (compuesto heteroaromático) con 5 a 10 átomos de anillo en total, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o diferentes de la serie N, O y/o S y que está unido a través de un átomo de carbono de anillo u opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo. Se prefieren restos heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S tal como por ejemplo furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo.

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

Cuando los restos en los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, siempre que no se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención rige que para todos los restos que aparezcan varias veces, su significado es independiente unos de otros. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere muy especialmente la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes.

En el contexto de la presente invención se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que

A representa O o S,

R^1 representa hidrógeno o metilo,

R^2 representa hidrógeno, metilo, hidroximetilo, metoximetilo o trifluorometilo,

R^3 representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4), carboxilo y/o un heterociclo de 4 a 6 miembros, conteniendo el heterociclo mencionado uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/u O y por su parte puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con metilo, hidroxilo y/o metoxilo,

R^5 representa hidrógeno o metilo

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N o O y puede estar sustituido una o dos veces, iguales o

diferentes, con metilo, hidroxilo y/o metoxilo,

y o bien (*i*)

R^6 representa fenilo, piridilo o tienilo, que en cada caso pueden estar sustituidos de una a tres veces, iguales o diferentes, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, mono-alquilamino carbonilo (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4) y/o carboxilo,

y

R^7 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), carboxilo o fenilo, que puede estar sustituido con flúor o cloro,

o bien (ii)

R^6 representa hidrógeno

y

R^7 representa fenilo, que puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con flúor, cloro, ciano, metilo y/o trifluorometilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

A representa O o S,

R^1 representa hidrógeno o metilo,

R^2 representa hidrógeno, metilo, hidroximetilo o trifluorometilo,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con hidroxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y/o dietilamino,

R^5 representa hidrógeno o metilo

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino, que en cada caso puede estar sustituido con hidroxilo, o un anillo de morfolino,

R^6 representa fenilo o tienilo, que en cada caso pueden estar sustituidos una o dos veces, iguales o diferentes, con flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o carboxilo,

y

R^7 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxicarbonilo o carboxilo,

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

Las definiciones de restos indicadas en detalle en las combinaciones respectivas o combinaciones preferidas de restos se sustituyen de manera aleatoria independientemente de las combinaciones indicadas respectivas de los restos también por definiciones de restos de otras combinaciones.

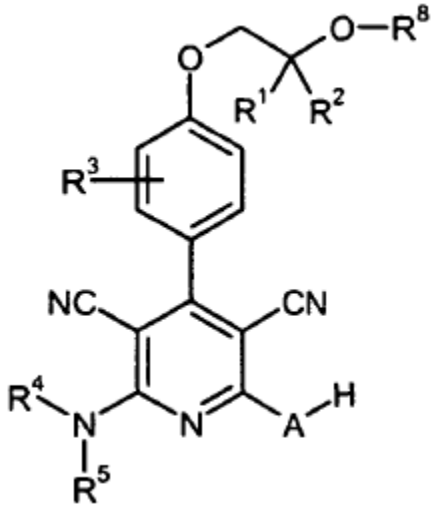
Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los campos preferidos mencionados anteriormente.

En el contexto de la presente invención se prefieren especialmente los compuestos mencionados a continuación
2-amino-6-({[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-({[2-(3,4-difluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-({[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-4-(4-{[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)-6-({[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;

2-amino-4-(4-{[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)-6-({[2-(2-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-4-(4-{[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)-6-({[2-(4-metoxifenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-({[2-(4-cloro-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
ácido 4-{4-[({6-amino-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]piridin-2-il}tio)-metil]-5-metil-1,3-oxazol-2-il}benzoico;
2-amino-4-(4-{[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)-6-({[2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-metil}sulfanil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi}-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-{[2-(3,4-difluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi}-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-({2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-6-{[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]amino}-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi}-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3,5-dicarbonitrilo
y
2-{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi}-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención se prefieren muy especialmente los compuestos mencionados a continuación

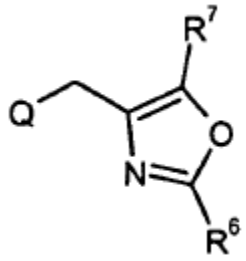
2-amino-6-({[2-(3,4-difluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-amino-6-{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi}-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3,5-dicarbonitrilo;
2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]piridin-3,5-dicarbonitrilo
y
2-{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi}-6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II),

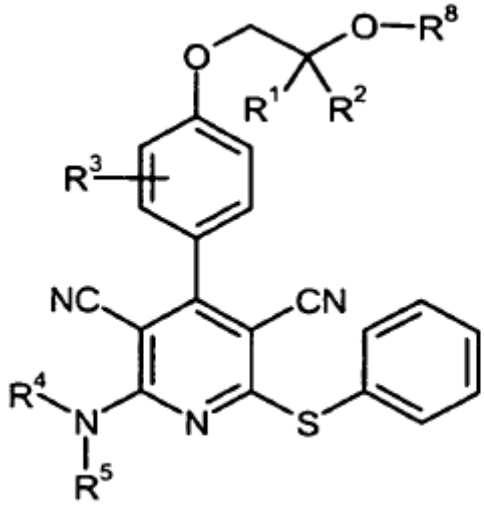
en la que A, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 en cada caso tienen los significados indicados anteriormente
y
R^8 representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo temporal,

en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



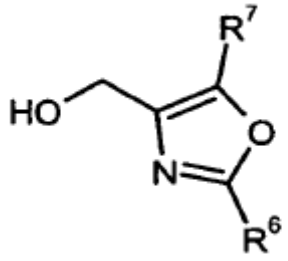
(III),

en la que R^6 y R^7 tienen los significados indicados anteriormente y
Q representa un grupo saliente adecuado, preferentemente representa halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, o representa mesilato, tosilato o triflato
o alternativamente en el caso de que A represente O, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^8 en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,
en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



(V),

en la que R^6 y R^7 tienen los significados indicados anteriormente,
a continuación se separan grupos protectores opcionalmente presentes y los compuestos resultantes de fórmula (I) opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes se transforman en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

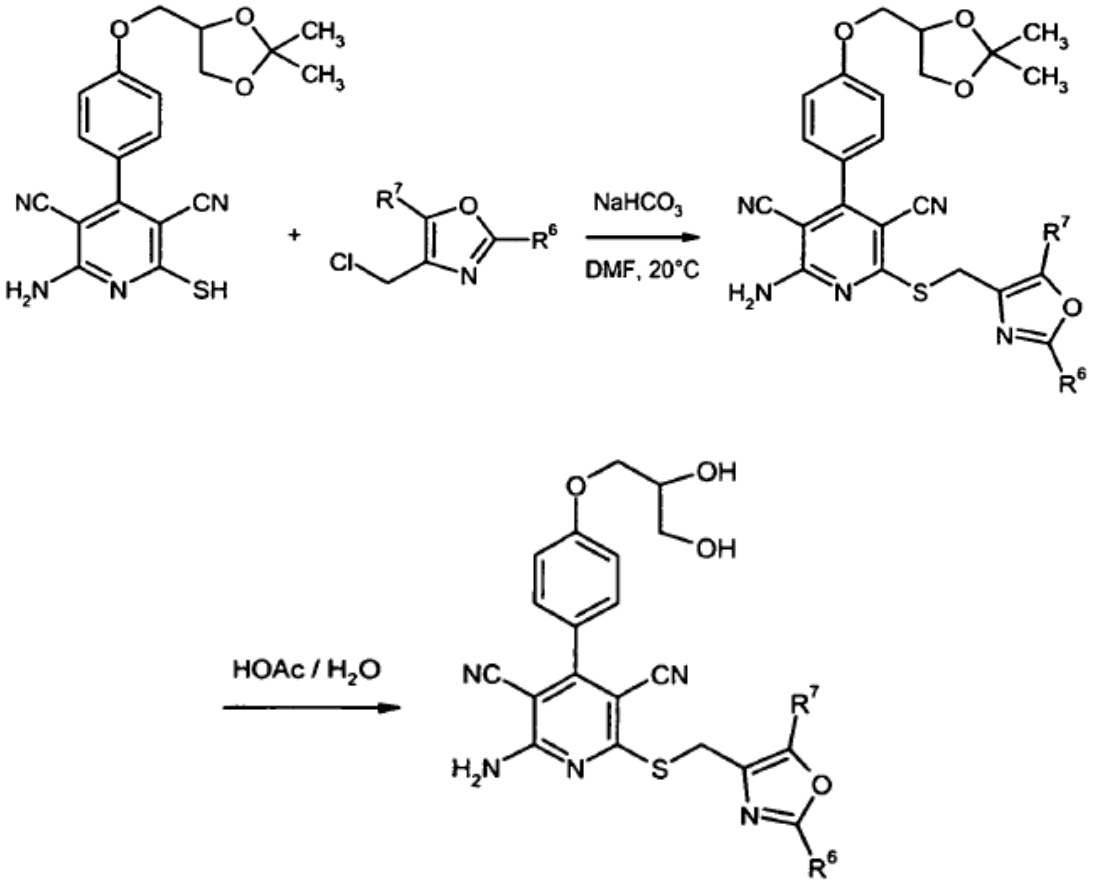
Los grupos funcionales opcionalmente presentes en los compuestos de fórmulas (II) y (IV) o en los restos R^2, R^4 y/o R^5, tales como especialmente grupos amino, hidroxilo y carboxilo, pueden encontrarse, en este procedimiento, en caso de que sea conveniente o necesario, en forma temporalmente protegida. La introducción o eliminación de tales grupos se realiza a este respecto según procedimientos habituales conocidos por el experto [véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín, 1984]. En el caso de la existencia de varios grupos protectores, la eliminación puede opcionalmente efectuarse simultáneamente en una reacción en un solo recipiente o en etapas de reacción separadas.

Como grupo protector de amino se usa preferentemente *terc*-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z). Para la protección de grupos carboxilo son adecuados especialmente los ésteres metílico, etílico o *terc*-butílico correspondientes. Para una función hidroxilo se usa como grupo protector preferentemente bencilo o un grupo sililo

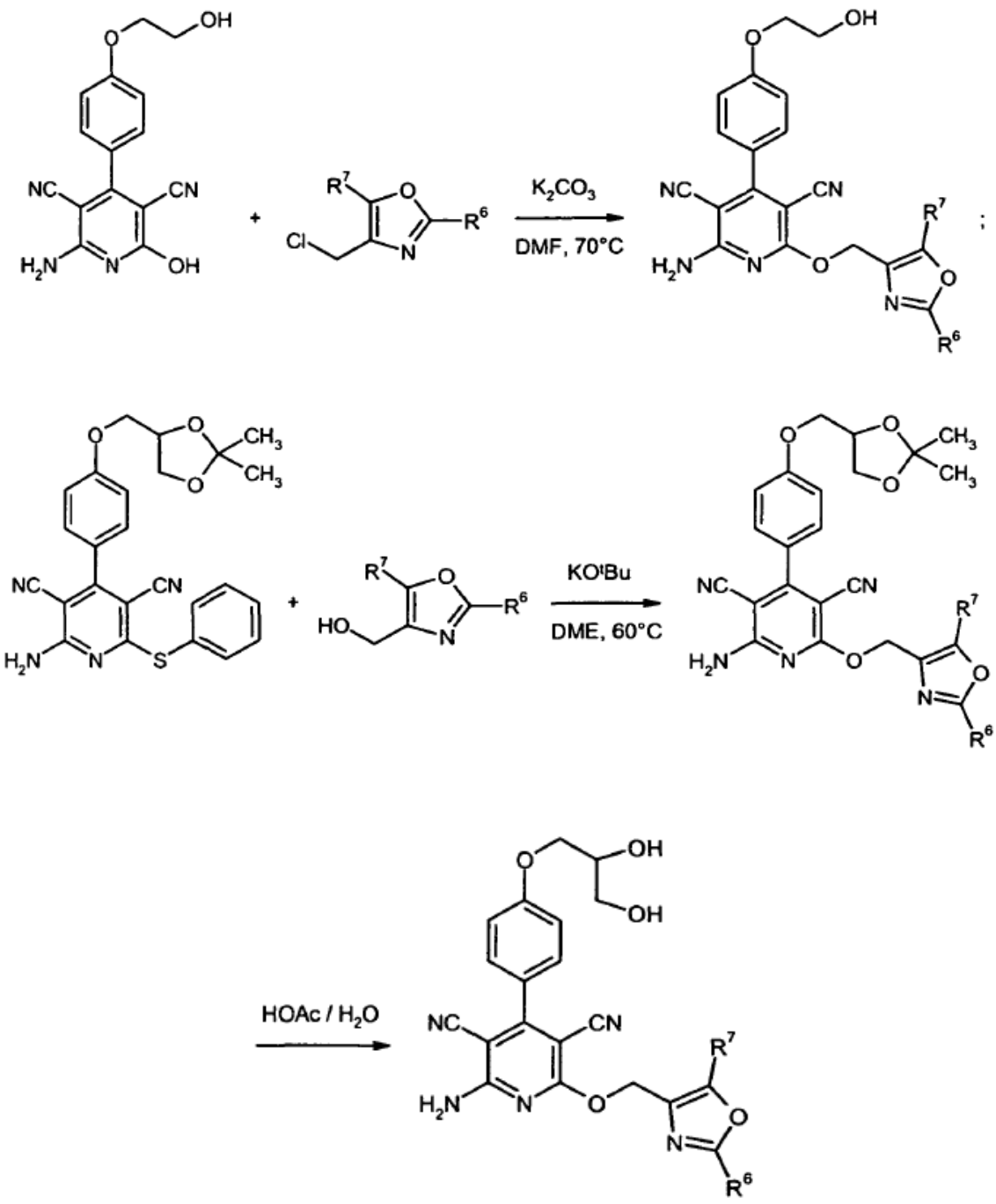
tal como trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo o dimetilfenilsililo. En el caso de presencia de un grupo 1,2- o 1,3-diol se usa preferentemente un cetal derivado de cetonas simétricas tales como acetona o ciclohexanona (1,3-dioxolano o 1,3-dioxano) como grupo protector común.

El procedimiento descrito anteriormente puede explicarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción 1 y 2:

Esquema 1



Esquema 2



Como disolventes para la reacción (II) + (III) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A éstos pertenecen cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano y clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Preferentemente se usa dimetilformamida.

Como bases para esta reacción son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A éstas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como

hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefieren carbonatos e hidrogenocarbonatos alcalinos tales como carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio.

La base puede usarse a este respecto en una cantidad de desde 1 hasta 10 moles, preferentemente desde 1 hasta 5 moles, especialmente desde 1 hasta 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (II).

La reacción (II) + (III) se realiza en general en un intervalo de temperatura de desde -78 ºC hasta +140 ºC, preferentemente en el intervalo de desde -20 ºC hasta +100 ºC, especialmente a de 0 ºC a +60 ºC (para A = S) o de +20 ºC a +100 ºC (para A = O). La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de desde 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

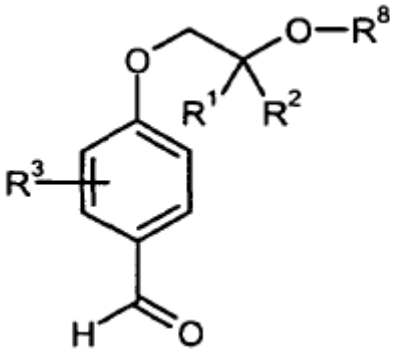
Como disolventes inertes para la reacción (IV) + (V) son adecuados especialmente éteres acíclicos y cíclicos tales como dietil éter, metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, o disolventes bipolares tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP) y piridina. Asimismo es posible usar mezclas de estos disolventes. Preferentemente se usa 1,2-dimetoxietano.

Como bases para esta reacción son adecuadas especialmente alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de sodio o de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio o diisopropilamida de litio, o compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio. Preferentemente se usa terc-butilato de potasio.

La base se usa a este respecto por regla general en una cantidad de desde 1 hasta 1,25 moles, preferentemente en cantidades equimolares, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (V).

La reacción (IV) + (V) se realiza en general en un intervalo de temperatura de desde -20 ºC hasta +120 ºC, preferentemente a de +20 ºC a +100 ºC. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de desde 0,5 hasta 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

Compuestos de fórmula (II), en la que A representa S y R^4 y R^5 representan hidrógeno, pueden prepararse de forma análoga a procedimientos conocidos de la bibliografía por ejemplo de manera que se hacen reaccionar aldehídos de fórmula (VI)

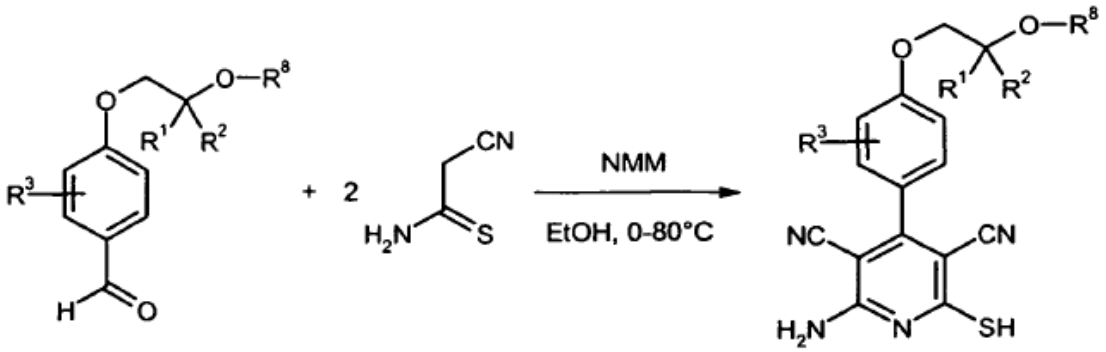


(VI),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^8 en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,

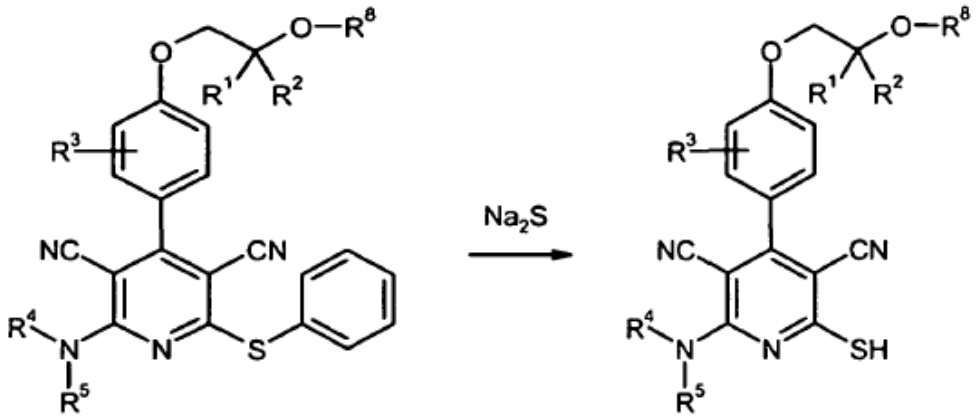
en presencia de una base con dos equivalentes de cianotioacetamida [véase el esquema 3; véase por ejemplo Dyachenko y col., Russ. J. Chem. 33 (7), 1014-1017 (1997), 34 (4), 557-563 (1998); Dyachenko y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds 34 (2), 188-194 (1998); Qintela y col., Eur. J. Med. Chem. 33, 887-897 (1998); Kandeel y col., Z. Naturforsch. 42b, 107-111 (1987); Reddy y col., J. Med. Chem. 49, 607-615 (2006); Evdokimov y col., Org. Lett. 8, 899-902 (2006)].

Esquema 3



Compuestos de fórmula (II), en la que A representa S, pueden obtenerse también partiendo de compuestos de fórmula (IV) mediante reacción con un sulfuro alcalino. Este procedimiento de preparación se explica mediante el siguiente esquema de fórmulas:

Esquema 4

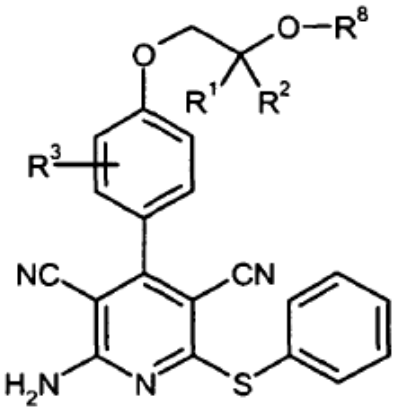


Como sulfuro alcalino se usa preferentemente sulfuro de sodio en una cantidad de desde 1 hasta 10 moles, preferentemente desde 1 hasta 8 moles, especialmente desde 1 hasta 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

Como disolvente para esta etapa de procedimiento son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A éstos pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y clorobenceno, o disolventes bipolares tales como acetonitrilo, piridina, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o *N*-metilpirrolidinona. El agua es asimismo adecuada como disolvente. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. El disolvente preferido es dimetilformamida.

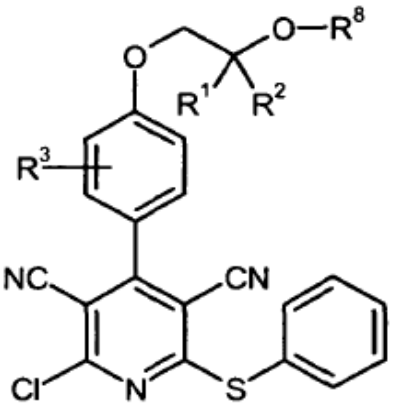
La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de desde 0 ºC hasta +180 ºC, preferentemente en el intervalo de desde +20 ºC hasta +120 ºC, especialmente a de +40 ºC a +100 ºC. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de desde 0,5 hasta 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (IV), en la que al menos uno de los dos restos R^4 y R^5 no representa hidrógeno, convirtiendo compuestos de fórmula (IVa)



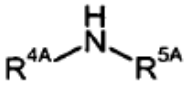
(IVa),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^8 en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,
en primer lugar con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en compuestos de fórmula (VII)



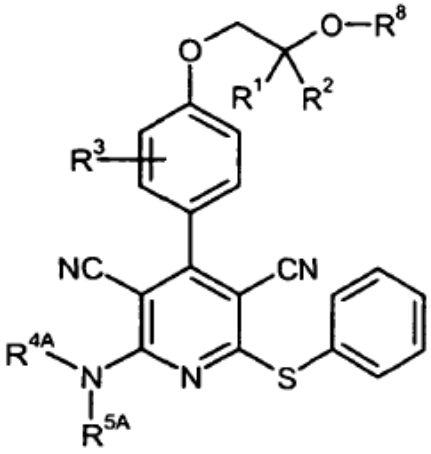
(VII),

en la que R^1, R^2, R^3 y R^8 en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,
y haciendo reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII),

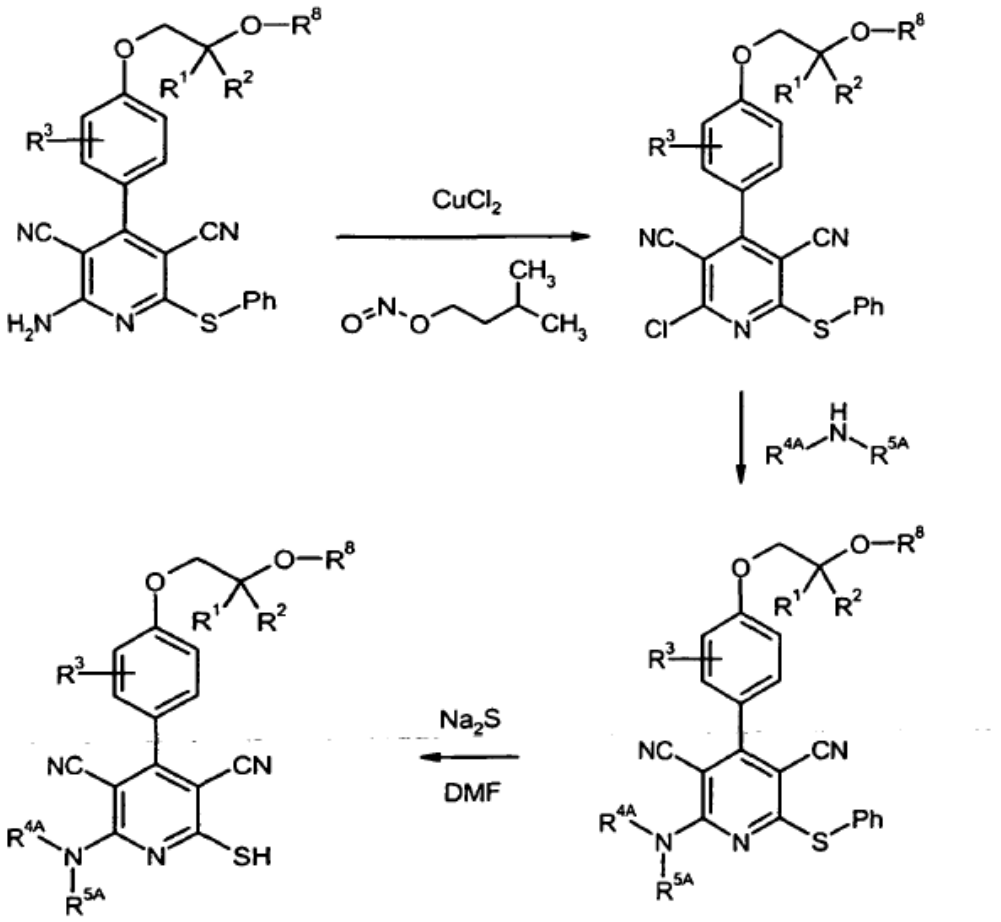
en la que
R^{4A} tiene el significado indicado anteriormente de R^4,
R^{5A} el significado indicado anteriormente de R^5,
pero al menos uno de los dos restos no representa hidrógeno,
para dar compuestos de fórmula (IVb)



(IVb),

en la que R^1, R^2, R^3, R^{4A} , R^{5A} y R^8 en cada caso tienen los significados indicados anteriormente;
opcionalmente éstos pueden convertirse con ayuda de un sulfuro alcalino, tal como se describió anteriormente, en correspondientes compuestos de fórmula (II), en la que A representa S y al menos uno de los dos restos R^4 y R^5 no representa hidrógeno. Este procedimiento puede explicarse mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 5



[Ph = fenilo].

La etapa de procedimiento (IVa) → (VII) se realiza en general con una relación molar desde 2 hasta 12 moles de cloruro de cobre (II) y de 2 a 12 moles de nitrito de isoamilo con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IVa).

Como disolventes para esta etapa de procedimiento son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A éstos pertenecen éteres acíclicos y cíclicos tales como dietil éter y tetrahidrofurano, ésteres tales como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo o piridina. Asimismo es posible usar mezclas de estos disolventes. Disolventes preferidos son acetonitrilo y dimetilformamida.

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de desde -78 ºC hasta +180 ºC, preferentemente en el intervalo de desde +20 ºC hasta +100 ºC, especialmente a de +20 ºC a +60 ºC. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de desde 0,5 hasta 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

La etapa de procedimiento (VII) + (VIII) → (IVb) se realiza en general con una relación molar de desde 1 hasta 8 moles del compuesto de fórmula (VIII) con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VIII).

Como disolventes para esta etapa de procedimiento son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A éstos pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados

tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo, piridina o dimetilsulfóxido. Asimismo es posible usar mezclas de estos disolventes. El disolvente preferido es dimetilformamida.

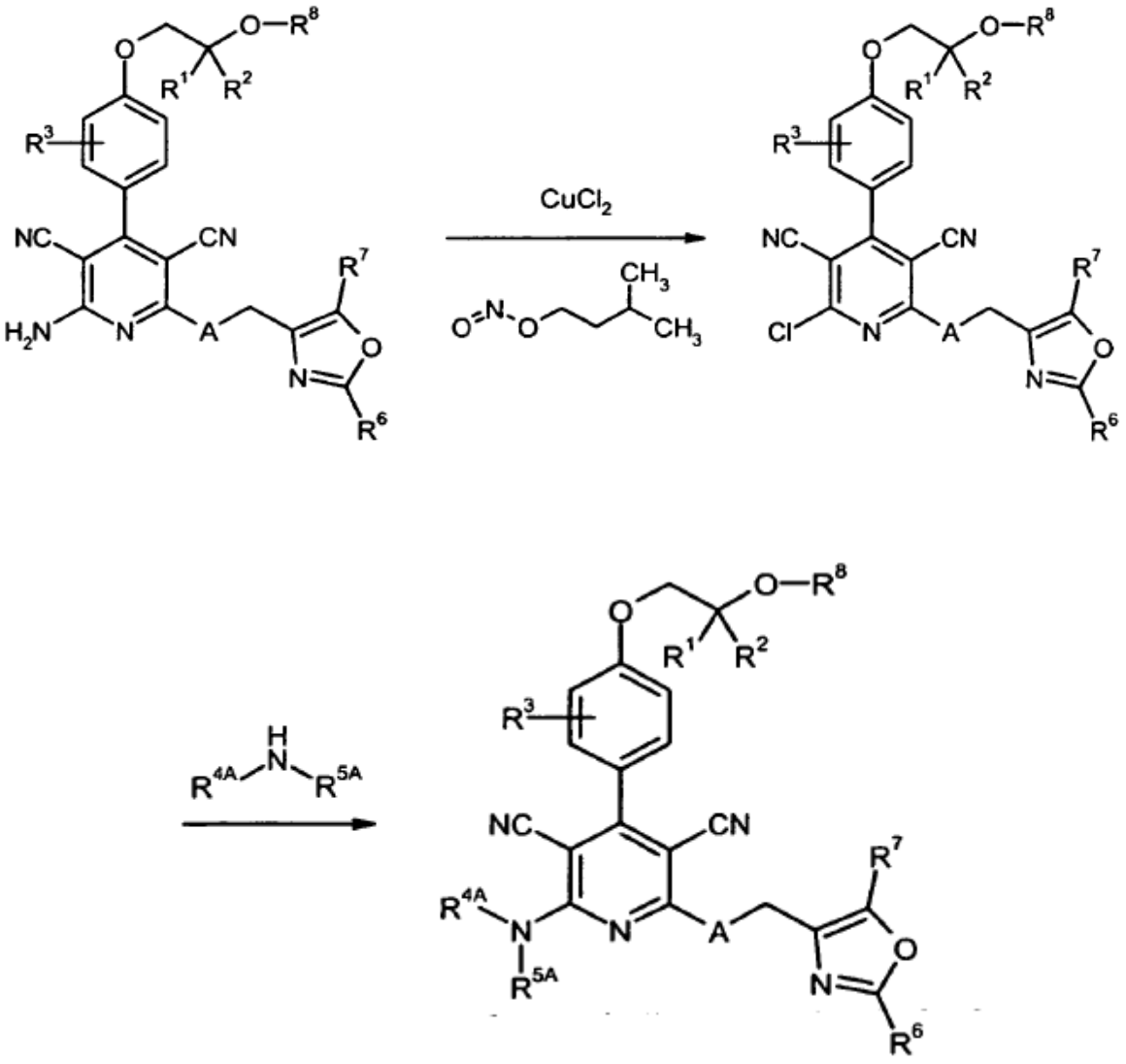
La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de desde 0 ºC hasta +180 ºC, preferentemente en el intervalo de desde +20 ºC hasta +120 ºC, especialmente a de +20 ºC a +100 ºC. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de desde 0,5 hasta 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

Los compuestos de fórmula (IVa) pueden prepararse partiendo de compuestos de fórmula (VI) de forma análoga a procedimientos descritos en la bibliografía [véase por ejemplo Kambe y col., Synthesis, 531-533 (1981); Elnagdi y col., Z. Naturforsch. 47b, 572-578 (1991); Reddy y col., J. Med. Chem. 49, 607-615 (2006); Evdokimov y col., Org. Lett. 8, 899-902 (2006)].

Los compuestos de fórmula (VIII) o bien están comercialmente disponibles o bien pueden prepararse, son conocidos por el experto o bien pueden prepararse según procedimientos habituales.

Opcionalmente pueden convertirse también compuestos de fórmula (I), en la que R^4 y R^5 representan ambos hidrógeno, de forma análoga a la secuencia de reacción (IVa) → (VII) → (IVb) en los compuestos correspondientes, en la que al menos uno de los dos restos R^4 y R^5 no representa hidrógeno, siendo conveniente opcionalmente una protección temporal de otros grupos funcionales. Esta variante de procedimiento se explica en el siguiente esquema de reacción:

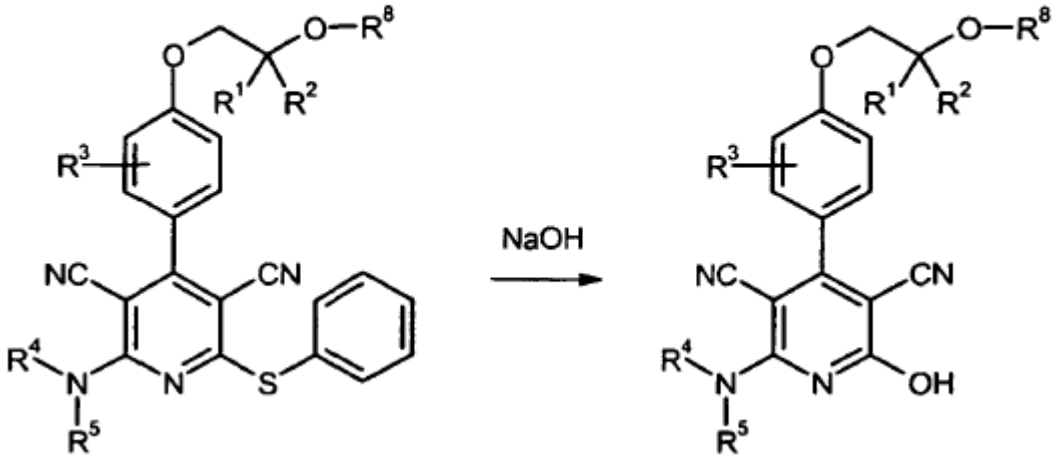
Esquema 6



Para esta ruta de procedimiento se aplican los parámetros de reacción descritos anteriormente para la secuencia (IVa) → (VII) → (IVb) tales como disolventes, temperaturas de reacción y relaciones molares de forma análoga.

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (II), en la que A representa O, partiendo de compuestos de fórmula (IV) mediante calentamiento con un hidróxido alcalino. Este procedimiento de producción se explica mediante el siguiente esquema de reacción:

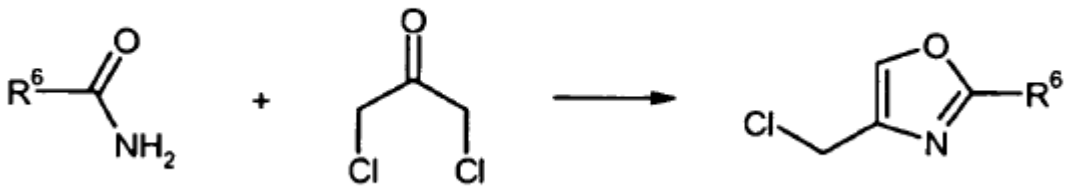
Esquema 7



Como hidróxido alcalino se usa preferentemente hidróxido de sodio o de potasio en exceso. Como disolventes son adecuados especialmente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol así como sus mezclas con agua. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de desde +20 ºC hasta +120 ºC, preferentemente a de +50 ºC a +100 ºC.

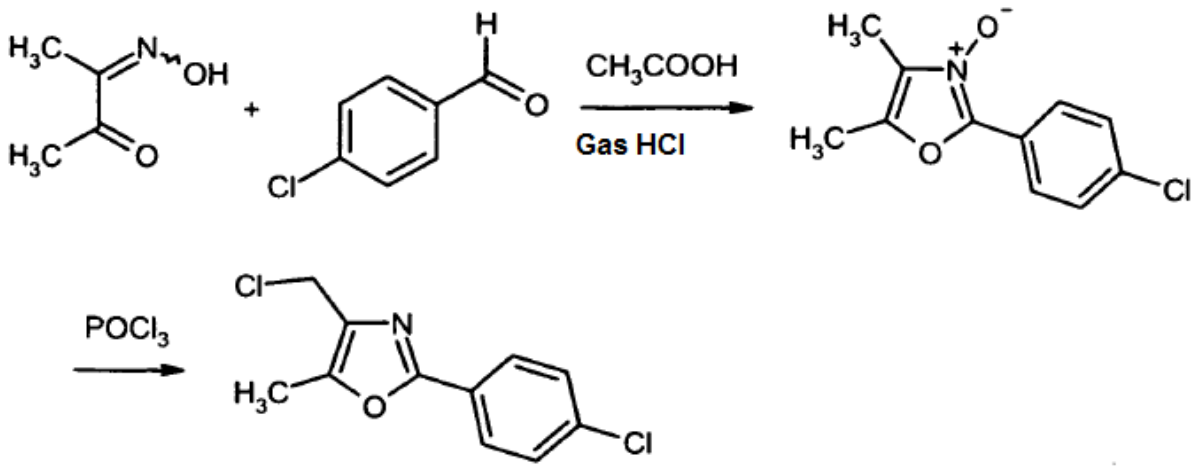
Los compuestos de fórmula (III) están comercialmente disponibles, se conocen por la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos conocidos por la bibliografía. De este modo por ejemplo mediante reacción de amidas con un 1,3-dihalogenoacetona pueden obtenerse derivados de oxazol 2-sustituidos (véase el esquema 8):

Esquema 8



Derivados de oxazol 2,5-disustituidos según la fórmula (III) pueden prepararse de forma análoga a procedimientos conocidos por la bibliografía por ejemplo tal como se describe a modo de ejemplo en el siguiente esquema de reacción 9:

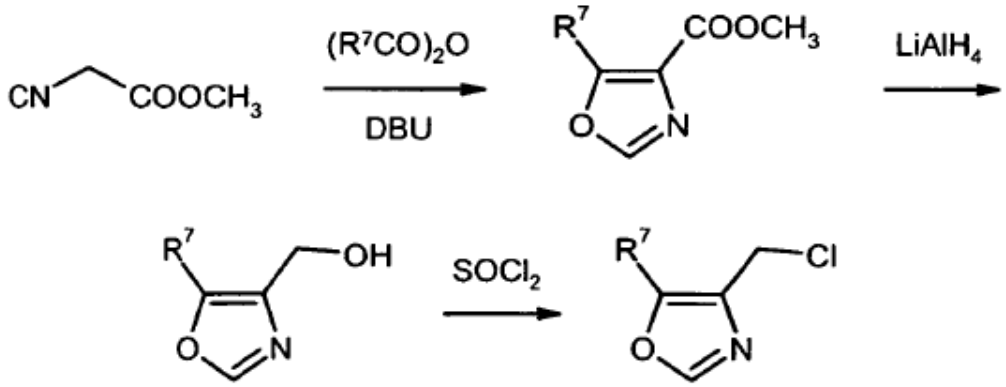
Esquema 9



[véase por ejemplo Y. Goto y col., Chem. Pharm. Bull. 1971, 19, 2050-2057].

Pueden obtenerse derivados de oxazol sustituidos en la posición 5 según la fórmula (III) por ejemplo mediante reducción y posterior halogenación del correspondiente éster de ácido oxazol-4-carboxílico, que por su parte están disponibles mediante acilación de α-isocianatoacetatos (véase el esquema 10):

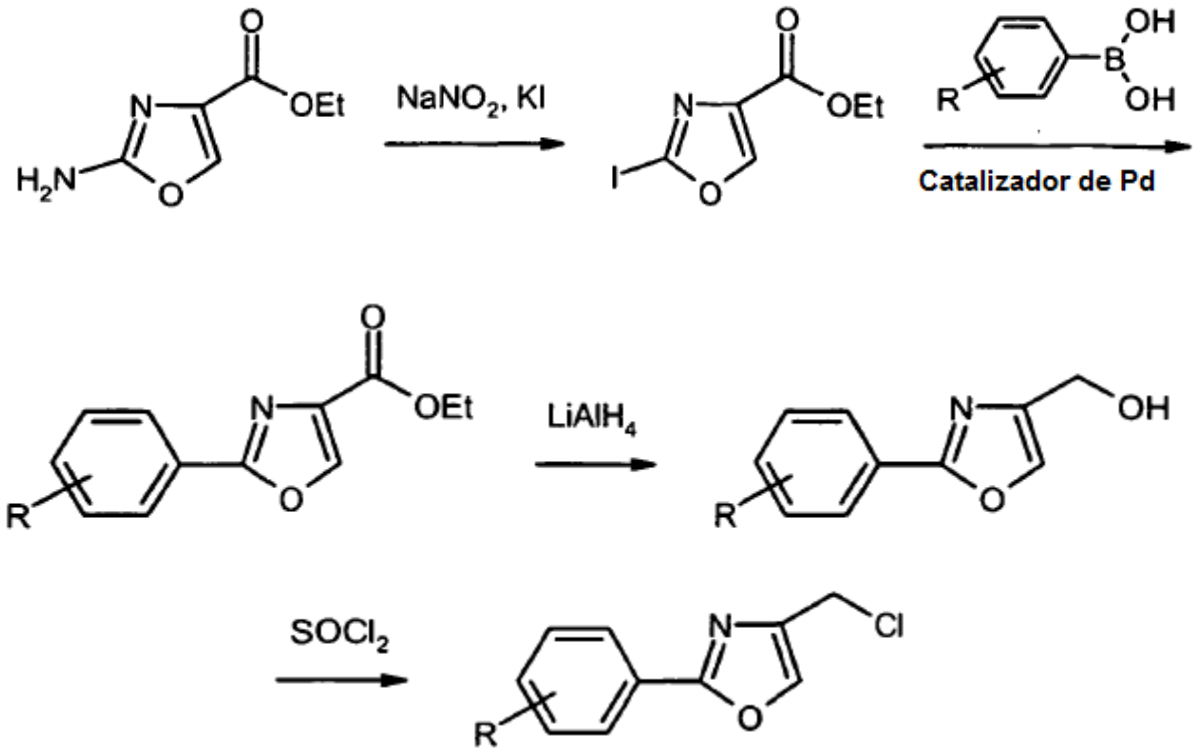
Esquema 10



[véase por ejemplo M. Suzuki y col., J. Org. Chem. 1973, 38, 3571-3575].

Derivados de 2-ariloxazol según la fórmula (III) pueden obtenerse también a través de un acoplamiento catalizado por paladio de ácidos arilborónicos con ésteres de ácido 2-yodoxazol-4-carboxílico, tal como se representa a modo de ejemplo en el esquema 11:

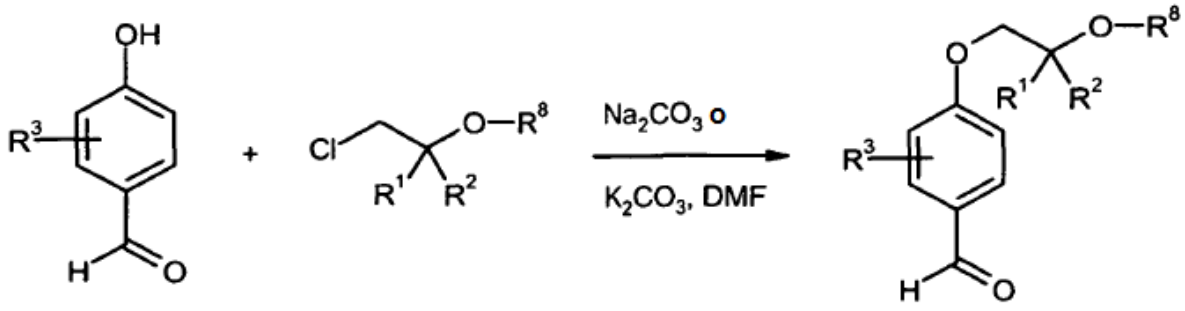
Esquema 11



[véase por ejemplo E.A. Krasnokutskaya y col., Synthesis 2007, 1, 81-84; J. Hassan y col., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469].

Por último, los compuestos de fórmula (VI) se conocen por la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos habituales partiendo de 4-hidroxibenzaldehídos correspondientes (véase el esquema 12):

Esquema 12



Sorprendentemente los compuestos según la invención muestran un espectro de acción farmacológico valioso, no previsible, y por tanto son adecuados en particularmente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades, especialmente de enfermedades cardiovasculares.

Con respecto a las sustancias conocidas por el estado de la técnica, los compuestos según la invención presentan un perfil de propiedades mejorado, tal como por ejemplo una solubilidad elevada en sistemas de disolventes acuosos-orgánicos, relevantes para la formulación, una mayor vida media farmacocinética tras la administración oral y/o una estabilidad metabólica elevada.

La eficacia farmacológica de los compuestos según la invención puede explicarse a través de su efecto como

potentes ligandos selectivos en receptores A1 y/o A2b de adenosina. Actúan a este respecto como agonistas de A1 selectivos o como agonistas de A1/A2b duales selectivos.

Como “ligandos selectivos en receptores A1 y/o A2b de adenosina” se denominan en el contexto de la presente invención aquellos ligandos de receptores de adenosina en los que, por un lado, puede observarse un claro efecto en subtipos de receptores A1 y/o A2b de adenosina y, por otro lado, no puede observarse ningún efecto o un claro efecto más débil (factor 10 o superior) en los subtipos de receptores de adenosina A2a y A3, remitiéndose con respecto a los procedimientos de prueba para la selectividad de acción a las pruebas descritas en la sección B-1.

Los compuestos según la invención actúan en función de su estructura respectiva como agonistas de receptores de adenosina completos o parciales. Los agonistas de receptores de adenosina parciales se definen en este caso como ligandos de receptores que desencadenan una respuesta funcional en receptores de adenosina, que es mejora que en el caso de agonistas completos (tales como por ejemplo la propia adenosina). Los agonistas parciales presentan en consecuencia una menor eficacia con respecto a la activación de receptores que los agonistas completos.

Los compuestos de fórmula (I) son adecuados solos o en combinación con uno o varios principios activos distintos para la profilaxis y/o el tratamiento de distintas enfermedades, así por ejemplo especialmente de hipertonía y otras enfermedades del sistema cardiovascular (enfermedades cardiovasculares), para la cardioprotección tras lesiones del corazón así como de enfermedades metabólicas.

En el sentido de la presente invención por enfermedades del sistema cardiovascular o enfermedades cardiovasculares se entienden además de la hipertonía por ejemplo las siguientes enfermedades: enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, cardiopatía coronaria, reestenosis coronaria tal como por ejemplo reestenosis tras dilatación de balón de vasos sanguíneos periféricos, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, síndrome coronario agudo con elevación de ST, síndrome coronario agudo sin elevación de ST, angina de pecho estable e inestable, debilitamiento del músculo cardiaco, angina de Prinzmetal, disfunción isquémica persistente (“*hibernating myocardium*”), disfunción postisquémica transitoria (“*stunned myocardium*”), insuficiencia cardiaca, taquicardias, taquicardia auricular, arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular, fibrilación auricular persistente, fibrilación auricular permanente, fibrilación auricular con función ventricular izquierda normal, fibrilación auricular con función ventricular izquierda limitada, síndrome de Wolff-Parkinson-White, trastornos de la circulación sanguínea periférica, nivel elevado de fibrinógeno y de LDL de baja densidad así como concentraciones elevadas de inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), especialmente hipertonía, cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

En el sentido de la presente invención la expresión insuficiencia cardiaca abarca las formas de manifestación tanto agudas como crónicas de la insuficiencia cardiaca, tal como también formas de enfermedad más específicas o relacionadas tales como insuficiencia cardiaca aguda descompensada, insuficiencia cardiaca derecha, insuficiencia cardiaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, fallos cardiacos congénitos, lesiones valvulares, insuficiencia cardiaca en lesiones valvulares, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricuspidea, insuficiencia tricuspidea, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, lesiones valvulares combinadas, inflamación del músculo cardiaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardiaca diabética, miocardiopatía alcohólica, enfermedad por almacenamiento cardiaco así como insuficiencia cardiaca diastólica y sistólica.

Además, los compuestos según la invención son adecuados especialmente también para la reducción de la zona de miocardio afectada por un infarto así como para la profilaxis de infartos secundarios.

Además, los compuestos según la invención son adecuados especialmente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, lesiones por reperfusión tras isquemia, lesiones micro y macrovasculares (vasculitis), trombosis arteriales y venosas, edemas, isquemias tales como infarto de miocardio, derrame cerebral y ataques isquémicos transitorios, para la cardioprotección en operaciones de derivación de arterias coronarias (CABG), angioplastias coronarias transluminales percutáneas primarias (PTCA), PTCA tras trombólisis, PTCA de rescate, trasplantes de corazón y operaciones a corazón abierto, así como para la protección de órganos en el caso de trasplantes, operaciones de derivación, cateterismos y otras intervenciones quirúrgicas.

Otros campos de indicación, para los que pueden usarse los compuestos según la invención, son por ejemplo la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la región genitourinaria, tales como por ejemplo vejiga irritable, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina, también además la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como por ejemplo asma y dermatosis inflamatorias, de enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (ataque de apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), de estados de dolor, así como de enfermedades cancerosas y de náuseas y vómitos en relación con terapias contra el cáncer.

Un campo de indicación adicional son por ejemplo la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias tales como por ejemplo asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC, bronquitis crónica), enfisema pulmonar, bronquiectasias, fibrosis quística (mucoviscidosis) e hipertonía pulmonar,

especialmente hipertonía arterial pulmonar.

Por último los compuestos según la invención se tienen en cuenta también para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades metabólicas, tales como por ejemplo diabetes, especialmente *diabetes mellitus*, diabetes gestacional, diabetes dependiente de insulina y diabetes no dependiente de insulina, deuteropatías diabéticas tales como por ejemplo retinopatía, nefropatía y neuropatía, enfermedades metabólicas tales como por ejemplo síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a insullina, intolerancia a la glucosa y obesidad (adipositas), así como arteriosclerosis y dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de los triglicéridos en plasma postprandial, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemas combinadas), especialmente de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la producción de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente, con el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la invención pueden usarse solos o cuando sea necesario en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente: principios activos que modifican el metabolismo lipídico, antidiabéticos, agentes de reducción de la presión sanguínea, agentes antitrombóticos y/o que promueven la circulación sanguínea, antioxidantes, antagonistas de receptores de quimiocina, inhibidores de quinasa p38, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos (inhibidores de COX, antagonistas de receptores de LTB_4) así como analgésicos tales como por ejemplo aspirina.

Objeto de la presente invención son especialmente combinaciones de al menos uno de los compuestos según la invención con al menos un principio activo que modifica el metabolismo lipídico, un antidiabético, un principio activo hipotensor y/o un agente antitrombótico.

Los compuestos según la invención pueden combinarse preferentemente con uno o varios

- principios que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la expresión de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inductores de receptores de LDL, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, activadores de LpL, fibratos, niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR-α, PPAR-γ y/o PPAR-δ, moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, inhibidores de la ATP-citrato-liasa, antagoniastas de Lp(a), antagonistas del receptor 1 de canabinoides, agonistas de receptores de leptina, agonistas de receptores de bombesina, agonistas de receptores de histamina así como de los antioxidantes/secuestradores de radicales;

- antidiabéticos, que se mencionan en la Lista Roja 2004/II, capítulo 12, así como a modo de ejemplo y preferentemente aquéllos del grupo de las sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), oxadiazolidinona, tiazolidindiona, agonistas de receptores de GLP 1, antagonistas de glucagón, agentes de sensibilización a insulina, agonistas de receptores de CCK 1, agonistas de receptores de leptina, inhibidores de enzimas hepáticas, que participan en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa así como de los agentes de apertura de los canales de potasio, tales como por ejemplo aquéllos que se dan a conocer en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861;

- principios activos que reducen la presión sanguínea, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores beta, bloqueantes de receptores alfa, diuréticos, antagonistas de aldosterona, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de ECE así como de los inhibidores de vasopeptidasa;

- agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes;

- antagonistas de receptores de vasopresina;

- nitratos orgánicos y donadores de NO;
- compuestos inotrópicos positivos;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP) y/o adenosinmonofosfato cíclico (cAMP), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5 tales como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo así como inhibidores de PDE 3 tales como milrinona;
- péptidos natriuréticos, tales como por ejemplo “péptido natriurético auricular” (ANP, anaritida), “péptido natriurético de tipo B” o “péptido natriurético cerebral” (BNP, nesiritida), “péptido natriurético de tipo C” (CNP) así como urodilatina;
- agonistas del receptor de prostaciclina (receptores de IP), tales como por ejemplo iloprost, beraprost y cicaprost;
- sensibilizadores al calcio, tales como a modo de ejemplo y preferentemente levosimendán;
- complementos de potasio;
- activadores independientes de NO y del grupo hemo de la guanilatociclasa, tales como especialmente los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- estimuladores independientes de NO, pero dependientes del grupo hemo de la guanilatociclasa, tales como especialmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- inhibidores de las elastasa de neutrófilos humanos (HNE), tales como por ejemplo Sivelestat y DX-890 (Reltran);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa, especialmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib; y/o
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como por ejemplo etomoxir, dicloroacetato, ranolazina y trimetazidina.

Por principios que modifican el metabolismo lipídico se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, agonistas de receptores de niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR-α, agonistas de PPAR-γ, agonistas de PPAR-δ, adsorbedores de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, antioxidantes/secuestradores de radicales así como los antagonistas del receptor 1 de canabinoides. En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o itavastatina.

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

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

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

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

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

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con una hormona tiroidea y/o mimético tiroideo, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina o 3,5,3’-triyodotironina (T3).

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en

combinación con un agonista del receptor de niacina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente niacina, acipimox, acifran o radecol.

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

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

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

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

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

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antioxidante/secuestrador de radicales, tal como a modo de ejemplo y preferentemente probucol, AGI-1067, BO-653 o AEOL-10150.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor 1 de canabinoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rimonabant o SR 147778.

Por antidiabéticos se entienden preferentemente insulina y derivados de insulina así como principios activos hipoglucémicos de acción oral. La insulina y los derivados de insulina comprenden en este caso tanto insulinas de origen animal, humano o biotecnológico como también mezclas de las mismas. Los principios activos hipoglucémicos de acción oral comprenden preferentemente sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de DPP-IV y agonistas de PPAR-γ.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con insulina.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con una sulfonilurea, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida o gliclazida.

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

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un derivado de meglitinida, tal como a modo de ejemplo y preferentemente repaglinida o nateglinida.

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

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de DPP-IV, tal como a modo de ejemplo y preferentemente sitagliptina o vildagliptina.

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

Por agentes que reducen la presión sanguínea se entienden preferentemente compuestos del grupo de la agonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores beta, bloqueantes de receptores alfa y diuréticos.

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

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, valsartán, candesartán, embusartán, olmesartán o telmisartán.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalaprilo, captoprilo, lisinoprilo, ramiprilo, delaprilo, fosinoprilo, quinoprilo, perindoprilo o trandoprilo.

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

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

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

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclorometiazida, clorotalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amiloridA o triamtereno.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de receptores de aldosterona o mineralocorticoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de receptores de vasopresina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente conivaptán, tolvaptán, lixivaptán o SR-121463.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un donador de NO o nitrato orgánico, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nitroprusiato sódico, nitrato de glicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, o en combinación con NO inhalado.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con un compuesto inotrópico positivo, tal como a modo de ejemplo y preferentemente glucósidos cardiacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en combinación con anti-simpaticotónicos tales como reserpina, clonidina o alfa-metil-dopa, o en combinación con agonistas de los canales de potasio tales como minoxidilo, diazóxido, dihidralazina o hidralazina.

Por agentes antitrombóticos se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes.

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

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

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

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

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos según la invención se administran en

combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

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

En el contexto de la presente invención se prefieren especialmente combinaciones que contienen al menos uno de los compuestos según la invención así como uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la HMG-CoA (estatinas), diuréticos, bloqueantes de receptores beta, nitratos orgánicos y donadores de NO, inhibidores de ACE, antagonistas de angiotensina AII, antagonistas de receptores de aldosterona y mineralocorticoides, antagonistas de receptores de vasopresina, inhibidores de la agregación de trombocitos y anticoagulantes, así como su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

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

Para estos fines de aplicación los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral son adecuadas formas farmacéuticas que funcionan según estado de la técnica, que desprenden los compuestos según la invención rápidamente y/o de forma modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o recubrimientos de solución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

Para las otras vías de administración son adecuados por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones nasales, comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos o para los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo emplastos), leche, pastas, espumas, polvos finos, implantes o endoprótesis.

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

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

En general ha resultado ser ventajoso, en el caso de la administración parenteral, administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces. En el caso de la administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

A pesar de ello eventualmente puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, concretamente en función del peso corporal, modo de aplicación, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente arreglarse con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe

sobrepasarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable dividirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

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

A. Ejemplos

Abreviaturas usadas:

Ej.	Ejemplo
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
CCF	cromatografía de capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
AE	acetato de etilo (éster etílico del ácido acético)
IE	ionización por impacto electrónico (en EM)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
EtOH	etanol
p.f.	punto de fusión
sat.	saturado
h	hora(s)
HOAC	ácido acético
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión, de alta resolución
conc.	concentrado
KO'Bu	*terc*-butilato de potasio
CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de líquidos
LDA	diisopropilamida de litio
Bib.	(referencia de) bibliografía
sol.	solución
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
NMM	*N*-metilmorfolina
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PEG	polietilenglicol
Ph	fenilo

RP-HPLC	HPLC de fase inversa
TA	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano
dil.	diluido
ac.	acuoso

Procedimientos de HPLC y CL-EM:

Procedimiento 1 (HPLC):

Instrumento: Hewlett Packard Series 1050; Columna: Symmetry TM C18 3,9 x 150 mm; Flujo: 1,5 ml/min; Eluyente A: agua, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: → 0,6 min 10 % de B→ 3,8 min 100 % de B → 5,0 min 100 % de B→ 5,5 min 10 % de B; Tiempo de parada: 6,0 min; Volumen de inyección: 10 µl; Señal de detector de serie de diodos: 214 y 254 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; Eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50 % / 1, Eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50 % / 1; Gradiente: 0,0 min 10 % de B → 7,0 min 95 % de B→ 9,0 min 95 % de B; Horno: 35 ºC; Flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 7,0 min 2,0 ml/min→ 9,0 min 2,0 ml/min; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Columna: Phenomenex Gemini 3µ 30 mm x 3,00 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A→ 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 ºC; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

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

Procedimiento 5 (CL-EM):

Tipo de aparato EM: Waters ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Merck Chromolith RP-18e, 100 mm x 3 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A→2 min 65 % de A→4,5 min 5 % de A→6 min 5 % de A; Flujo: 2 ml/min; Horno: 40 ºC; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Phenomenex Synergi 2,5µ MAXRP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 l min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,1 min 90 % de A; Flujo: 2 ml/min; Horno: 50 ºC; Detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 7 (CL-EM):

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Phenomenex Synergi 2,5µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,01 min 90 % de A; Flujo: 2 ml/min; Horno: 50 ºC; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,2 min 100 % de A → 2,9 min 30 % de A → 3,1 min 10 % de A

→ 5,5 min 10 % de A; Flujo: 0,8 ml/min; Horno: 50 ºC; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (CL-EM):

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

Procedimiento 10 (CL-EM):

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Columna: Phenomenex Synergi 2μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 ºC; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 11 (CL-EM):

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Columna: Phenomenex Synergi 2,5μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,1 min 90 % de A; Flujo: 2 ml/min; Horno: 50 ºC; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 12 (CL-EM):

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; Columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; Eluyente A: agua + 500 μl de ácido fórmico al 50 % / 1; Eluyente B: acetonitrilo + 500 μl de ácido fórmico al 50 % / 1; Gradiente: 0,0 min 10 % de B → 7,0 min 95 % de B → 9,0 min 95 % de B; Flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 7,0 min 2,0 ml/min → 9,0 min 2,0 ml/min; Horno: 35 ºC; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 13 (CL-EM):

Tipo de aparato EM: M-40 DCI (NH_3); Tipo de aparato HPLC: HP 1100 con detección DAD; Columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μm; Eluyente A: 5 ml de $HClO_4$ (al 70 %) / litro de agua, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B→4,5 min 90 % de B→6,5 min 90 % de B→6,7 min 2 % de B→7,5 min 2 % de B; Flujo: 0,75 ml/min; Temperatura de la columna: 30 ºC; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 14 (CL-EM):

Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; Columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9μ 50 mm x 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; Flujo: 0,33 ml/min; Horno: 50 ºC; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 15 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro Micro EM con HPLC Agilent Serie 1100; Columna: Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 mmx 4mm;Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 100 % de A→3,0 min 10 % de A→4,0 min 10 % de A→4,01 min 100 % de A (Flujo 2,5 ml/min)→5,00 min 100 % de A; Horno: 50 ºC; Flujo: . 2 ml/min; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 16 (HPLC preparativa):

Tipo de aparato HPLC: Abimed/Gilson Pump 305/306; Manometric Module 806; UV Knauer Variable Wavelenght Monitor; Columna: Gromsil C18, 10 nm, 250 mm x 30 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido trifluoroacético al 99 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo; Gradiente: 0,0 min 2 % de B → 10 min 2 % de B → 50 min 90 % de B; Flujo: 20 ml/min; Volumen: 628 ml de A y 372 ml de B.

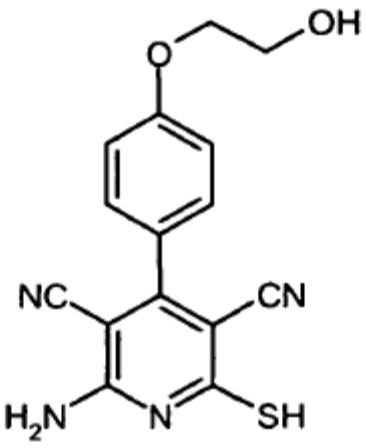
Procedimiento 17 (HPLC):

Tipo de aparato HPLC: Agilent 1100 con detección DAD; Columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 mm x 4,6 mm; Eluyente A: H_3PO_4 al 0,05 %, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0 min 5 % de B → 2,5 min 95 % de B → 3,0 min 95 % de B; Flujo: 5 ml/min; Temperatura de la columna: 40 ºC; Detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:

Ejemplo 1A

2-Amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



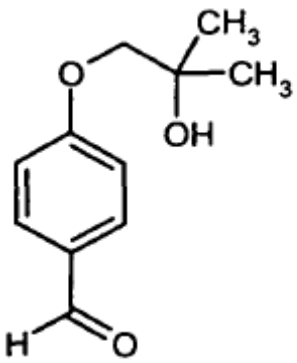
14,90 g (89,66 mmol) de 4-(2-hidroxietoxi)-benzaldehído y 17,96 g (179,33 mmol) de cianotioacetamida se disponen previamente en 280 ml de etanol. A continuación se añaden 18,14 g (179,33 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se calienta durante 4 h a reflujo y después se agita posteriormente otras 20 h a TA. El precipitado que precipita se separa por succión, se lava posteriormente con aproximadamente 20 ml de etanol y se seca.

Rendimiento: 9,90 g (35 % d. t.)

CL-EM (Procedimiento 10): R_t = 1,63 min; EM (ESIpos): m/z = 313 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2A

4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)benzaldehído



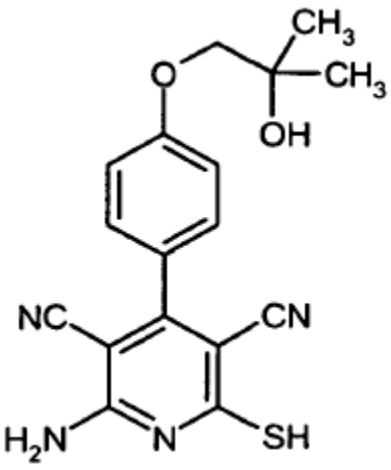
5,00 g (40,94 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído, 4,44 g (40,94 mmol) de 1-cloro-2-metil-2-propanol y 6,08 g (57,32 mmol) de carbonato de sodio se disponen previamente en 50 ml de DMF seca y se agita durante 24 h a reflujo. Tras enfriar hasta TA se mezcla con 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se separan las fases, y se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Tras eliminar el disolvente se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 1:1). Se obtiene un sólido rojizo, que se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Rendimiento: 4,40 g (50 % d. t., 90 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,37 min; EM (ESIpos): m/z = 195 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3A

2-Amino-4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



3,38 g (15,49 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 3,26 g (32,52 mmol) de cianotioacetamida se disponen previamente en 50 ml de etanol. A continuación se añaden 3,13 g (30,98 mmol) de 4-metilmorfolina. Se calienta 6 h con agitación a reflujo. Tras enfriar hasta TA se agita posteriormente durante 20 h a esta temperatura. La mezcla madre se mezcla después con 50 ml de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae cuatro veces con 50 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio. Tras eliminar el disolvente se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:4). El producto obtenido se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente.

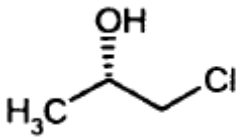
Rendimiento: 0,92 g (16 % d. t., 90 % de pureza)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,00-12,91 (s. a., 1H), 8,09-7,78 (s. a., 2H), 7,46 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,46 min; EM (ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4A

(2S)-1-Cloropropan-2-ol



32,50 g (766,66 mmol) de cloruro de litio se disponen previamente en 100 ml de THF. A continuación se añaden lentamente 18,75 ml (92,97 mmol) de ácido clorhídrico 4,96 M. La mezcla se enfría hasta -30 ºC y se mezcla gota a gota con una solución de 5,40 g (92,97 mmol) de óxido de *S*-(-)-propileno en 10 ml de THF. Tras finalizar la adición se calienta hasta TA y se agita posteriormente durante 20 h. El precipitado generado se separa por succión y el filtrado se somete a destilación fraccionada (61 mbar, 30-40 ºC de temperatura de cabeza). La mezcla de producto así obtenida se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

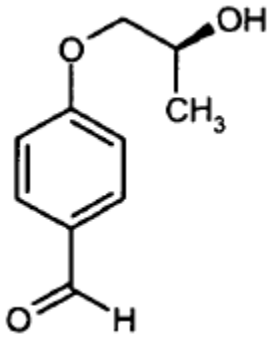
Rendimiento: 4,50 g (16 % d. t., 32 % de pureza)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,01 (d, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,49 (d, 2H), 1,12 (d, 3H). El producto contiene aproximadamente un 10 % del regiosómero (2S)-2-cloropropan-1-ol:

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5,18-5,12 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,49 (d, 2H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 5A

4-{[(2S)-2-Hidroxipropil]oxi})benzaldehído



6,30 g (51,62 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y 4,88 g (51,62 mmol) del producto del ejemplo 4A se disuelven en 100 ml de DMF seca. La solución se mezcla con 16,41 g (154,85 mmol) de carbonato de sodio y se agita durante 20 h a 130 ºC. La mezcla madre se mezcla tras enfriar hasta TA con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae tres veces con 50 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio. Tras eliminar el disolvente se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 2:1).

Rendimiento: 2,40 g (26 % d. t.)

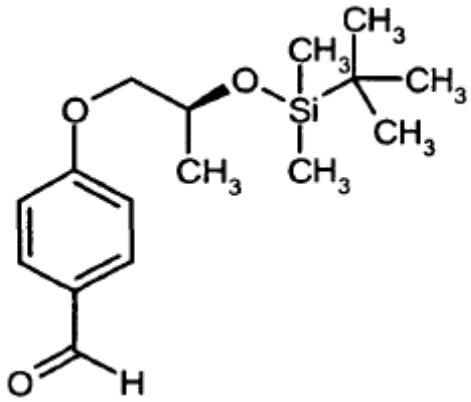
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,86 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,95 (d, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,91 (d, 2H), 1,16 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 181 $[M+H]^+$.

El producto contiene aproximadamente un 10 % del regiosómero 4-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletoxi]benzaldehído.

Ejemplo 6A

4-{[(2S)-2-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxilpropil]oxi}benzaldehído



2,40 g (13,32 mmol) del compuesto del ejemplo 5A se disponen previamente en 60 ml de DMF seca y se mezclan con 2,81 g (18,65 mmol) de cloruro de *terc*-butildimetilsililo así como 1,72 g (25,30 mmol) de imidazol. La mezcla de reacción se agita durante 20 h a TA. La mezcla madre se mezcla después con aproximadamente 30 ml de dietil éter y 30 ml de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con 30 ml en cada caso de dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 50:1 → 10:1).

Rendimiento: 1,95 g (50 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,82 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 1,13 (d, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,3 (s, 3H), 0,1 (s, 3H).

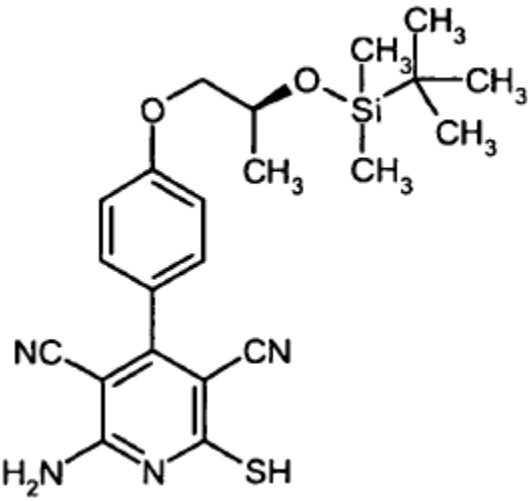
CL-EM (Procedimiento 9): R_t = 3,30 min; EM (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$.

El producto contiene aproximadamente un 10 % del regiosómero 4-[(1*S*)-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-

metiletoxi]benzaldehído.

Ejemplo 7A

2-Amino-4-(4-{[(2*S*)-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}propil]oxi}fenil)-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



1,95 g (6,62 mmol) del compuesto del ejemplo 6A y 1,39 g (13,91 mmol) de cianotioacetamida se disponen previamente en 27 ml de etanol y se mezclan con 1,34 g (13,24 mmol) de 4-metilmorfolina. Se calienta durante 6 h a reflujo (temperatura del baño de aceite 100 ºC). A continuación se agita posteriormente otras 20 h a TA. Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se purifica el residuo directamente por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: diclorometano/etanol 50:1 → 5:1).

Rendimiento: 1,30 g (29 % d. t., 65 % de pureza)

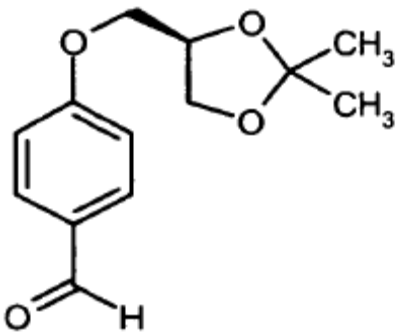
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,68-7,48 (s. a., 2H), 7,42 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 1,20 (d, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,79 min; EM (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$.

El producto contiene aproximadamente un 10 % del regiosómero 2-amino-4-{4-[(1*S*)-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]-oxi}-1-metiletoxi] fenil}-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo.

Ejemplo 8A

4-{[(4*R*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}benzaldehído



31,2 g (255,4 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído se disponen previamente en 400 ml de DMF seca y se mezclan a TA con 105,7 g (766,1 mmol) de carbonato de potasio así como 50,0 g (332,0 mmol) de (*S*)-(-)-3-cloro-1,2-propanodiol-acetónido. Se agita durante 16 h a 160 ºC. La mezcla madre se mezcla después con 4000 ml de agua y se extrae tres veces con 500 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan en cada caso una vez con 500 ml de agua y 500 ml de solución acuosa sat. de cloruro de sodio. Tras secar sobre sulfato de magnesio se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio y se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna en

gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:9 → 2:8).

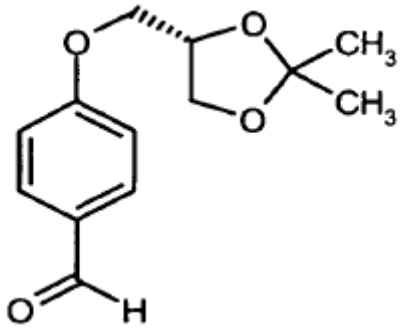
Rendimiento: 40,4 g (63 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,90 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,50 (q, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 13): R_t = 3,97 min; EM (ESIpos): m/z = 254 $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 9A

4-{[(4*S*)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}benzaldehído



El compuesto del título se prepara a partir de los compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 8A.

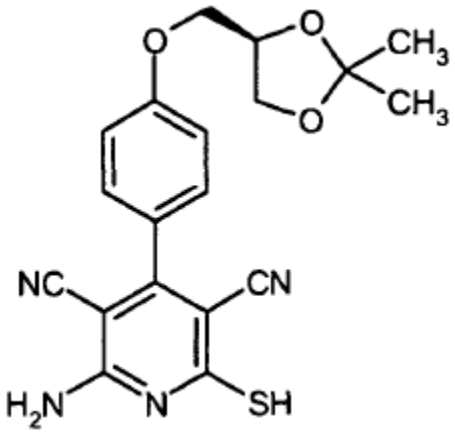
Rendimiento: 79 % d. t.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,89 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,50 (q, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 13): R_t = 4,02 min; EM (ESIpos): m/z = 254 $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 10A

2-Amino-4-(4-{[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi}fenil)-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



40,4 g (171,0 mmol) del compuesto del ejemplo 8A y 34,2 g (342,0 mmol) de cianotioacetamida se disponen previamente en 700 ml de etanol. La mezcla de reacción se mezcla con 34,5 g (342,0 mmol) de 4-metilmorfolina y se calienta durante 3 h con agitación a reflujo. Tras enfriar hasta TA se agita posteriormente otras 16 h a esta temperatura. El precipitado que precipita se separa por succión, se lava con aproximadamente 100 ml de etanol y se seca en la estufa de secado. El producto se usa sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

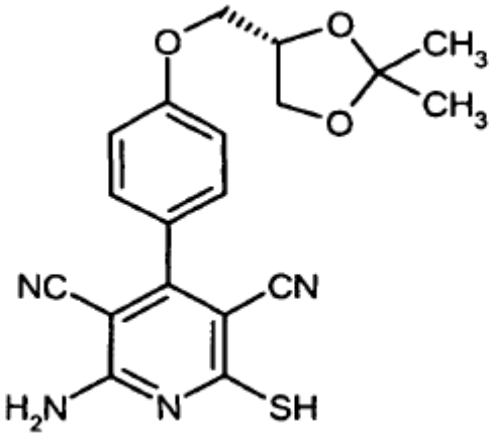
Rendimiento: 19,5 g (29 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,63-7,31 (s. a., 2H), 7,41 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 2,77-2,68 (s. a., 1H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 9): R_t = 1,95 min; EM (ESIpos): m/z = 424 $[M+H+CH_3CN]^+$.

Ejemplo 11A

2-Amino-4-(4-{[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}fenil)-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



El compuesto del título se prepara partiendo del compuesto del ejemplo 9A de forma análoga al ejemplo 10A.

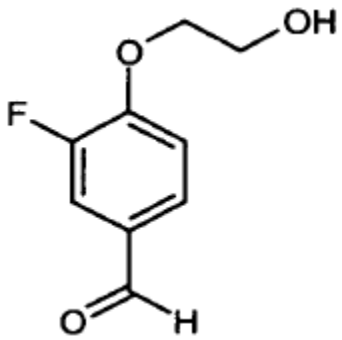
Rendimiento: 32 % d. t.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,69-7,37 (s. a., 2H), 7,42 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,15-4,02 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 2,77-2,68 (s. a., 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,75 min; EM (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12A

3-Fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzaldehído



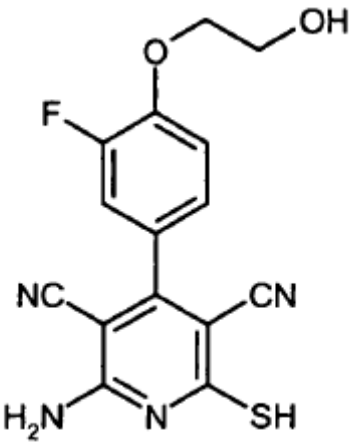
5,00 g (35,69 mmol) de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído se disuelven en 50 ml de DMF seca. Se añaden 5,35 g (42,82 mmol) de 2-brometanol y 19,73 g (142,74 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita durante 10 h a 150 ºC. La mezcla madre se filtra después y el filtrado se libera del disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se lleva a 30 ml de acetato de etilo y se mezcla con 20 ml de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina en el evaporador rotatorio. El producto obtenido se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 4,45 g (67 % d. t.)

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 185 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13A

2-Amino-4-[3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



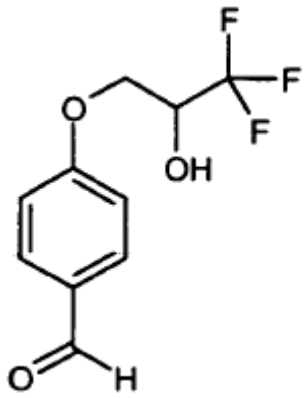
4,45 g (24,16 mmol) del producto bruto del ejemplo 12A y 4,84 g (48,33 mmol) de cianotioacetamida se disponen previamente en 54 ml de etanol y se mezclan con 4,89 g (48,33 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a +80 ºC. A continuación se agita posteriormente durante 8 h a TA. El disolvente se elimina en el evaporador rotatorio y el residuo se purifica directamente por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: diclorometano/etanol 15:1 → 5:1). El producto obtenido se usa sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

Rendimiento: 2,65 g (28 % d. t., pureza de aproximadamente el 90 %)

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,62 min; EM (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14A

4-(3,3,3-Trifluoro-2-hidroxipropoxi)benzaldehído



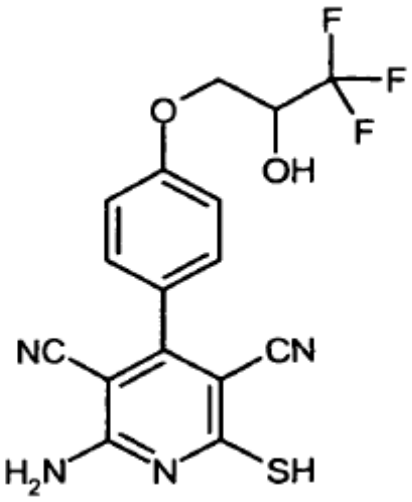
El compuesto del título se prepara partiendo de 4-hidroxibenzaldehído y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ol de forma análoga al ejemplo 12A.

Rendimiento: 84 % d. t.

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,58 min; EM (ESIpos): m/z = 235 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15A

2-Amino-6-sulfanil-4-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



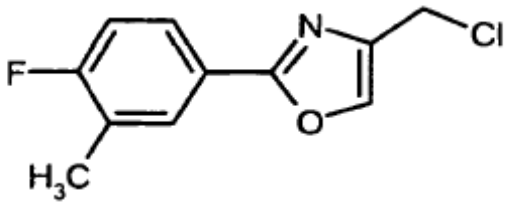
El compuesto del título se prepara partiendo del compuesto del ejemplo 14A de forma análoga al ejemplo 10A. El producto obtenido se usa sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

Rendimiento: 26 % d. t. (56 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,98 min; EM (ESIpos): m/z = 381 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16A

4-(Clorometil)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,3-oxazol



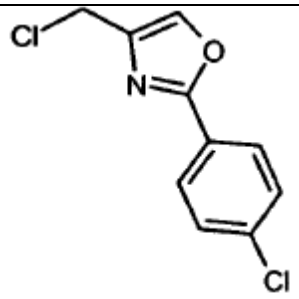
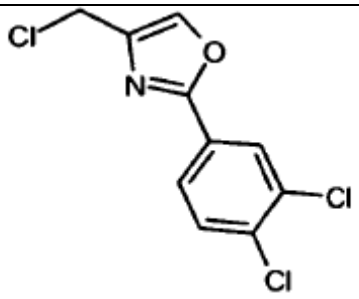
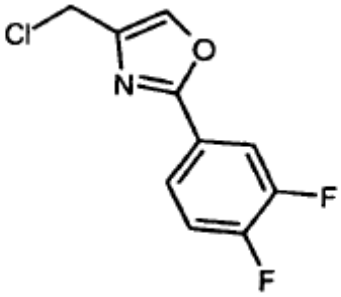
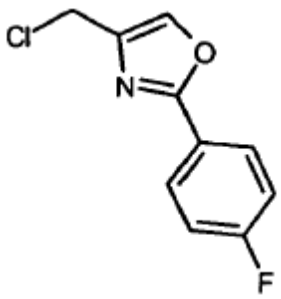
2,00 g (12:80 mmol) de 4-fluoro-3-metilbenzamida y 1,79 g (14,08 mmol) de 1,3-dicloroacetona se agitan durante 2 días a 130 ºC. Se forma una masa fundida. La mezcla madre se enfría después hasta TA, a esta temperatura se mezcla con cuidado con 3,0 ml de ácido sulfúrico conc. y se agita durante 15 min. La suspensión obtenida se vierte sobre 20 ml de agua helada y se agita durante la noche a TA. El precipitado generado se separa por filtración y se seca durante la noche a 40 ºC en la estufa de secado de vacío.

Rendimiento: 2,05 g (64 % d. t., 90 % de pureza)

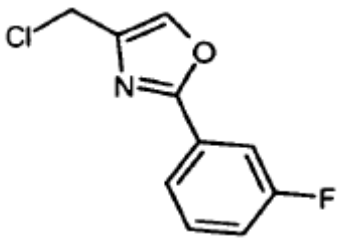
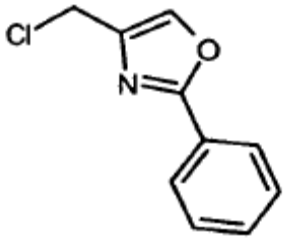
CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,05 min; EM (ESIpos): m/z = 226 $[M+H]^+$.

Los compuestos expuestos en la tabla 1 se preparan a partir de los correspondientes materiales de partida de forma análoga al ejemplo 16A:

Tabla 1

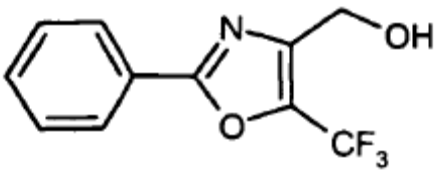
Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R, [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ =
17A	 (49 % d. t.)	3,78 min (8); m/z = 228 [M]+	
18A	 (58 % d. t.)	2,29 min (7); m/z = 262	
19A	 (47 % d. t.)	2,40 min (9); m/z = 230	8,31 (s, 1H), 7,98 (dt, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,64 (q, 1H), 4,76 (s, 2H).
20A	 (61 % d. t.)	2,11 min (12); m/z = 212	8,29 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,75 (s, 2H).

(continuación)

21A	 (38 % d. t.)	2,41 min (9); m/z = 212	8,32 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (q, 1H), 7,41 (dt, 1H), 4,76 (s, 2H).
22A	 (84 % d. t.)	1,13 min (14); m/z = 194	

Ejemplo 23A

[2-Fenil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]metanol



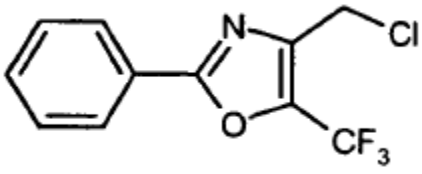
500 mg (1,94 mmol) de ácido 2-fenil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxílico se disuelven en 40 ml de THF seco y se enfrían hasta -10 ºC. Se añaden 197 mg (1,94 mmol) de 4-metilmorfolina y 211 mg (1,94 mmol) de éster etílico del ácido clorofórmico. La solución de reacción se agita durante 1 h a -10 ºC. Después se añaden gota a gota lentamente 3,9 ml (3,89 mmol) de una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF. La mezcla de reacción se agita durante la noche y después se calienta lentamente hasta TA. Después se enfría de nuevo hasta 0 ºC y se mezcla con cuidado con 0,6 ml de agua y 1,2 ml de hidróxido de sodio 1 N. A continuación se agita durante la noche a TA. Tras la filtración se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 359 mg (58 % d. t., 76 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 8): R_t = 3,34 min; EM (ESIpos): m/z = 244 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24A

4-(Clorometil)-2-fenil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol



359 mg (1,137 mmol, 76 % de pureza) del compuesto del ejemplo 23A se disponen previamente en 0,63 ml (8,64

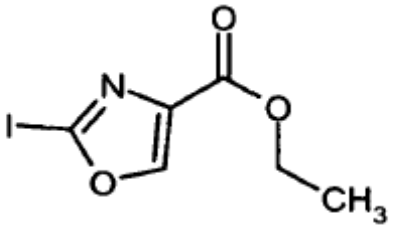
mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agita durante 48 h a TA. Tras concentrar en el evaporador rotatorio se lleva el residuo a 10 ml de acetato de etilo y se lava una vez con 5 ml de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 400:1 → 60:1). Se obtiene un sólido de color marrón claro.

Rendimiento: 148 mg (50 % d. t.)

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,34 min; EM (ESIpos): m/z = 262 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25A

2-Yodo-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo



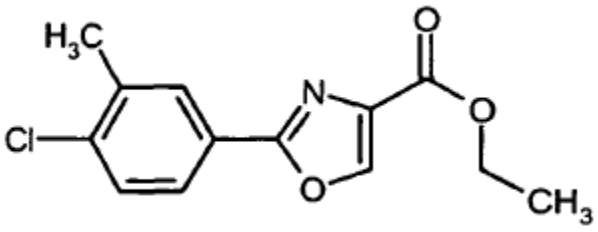
A una solución de 8,00 g (38,43 mmol) de ácido p-toluenosulfónico dihidratado en 48 ml de acetonitrilo se le añaden 2,00 g (12,81 mmol) de 2-amino-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo. La suspensión se enfría hasta 0 ºC y a continuación se mezcla con una solución de 1,77 g (25,62 mmol) de nitrito de sodio y 5,32 g (32,02 mmol) de yoduro de potasio en 7,2 ml de agua. Se agita adicionalmente durante 10 min a 0 ºC y tras calentar hasta TA durante la noche. La mezcla madre se diluye después con 200 ml de agua. Mediante la adición de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 1 M se ajusta a pH 9. A continuación se añaden 24 ml de solución de tiosulfato de sodio 2 M. La fase acuosa se extrae tres veces con 30 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 300:1 → 2:1).

Rendimiento: 0,97 g (28 % d. t.)

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,41 min; EM (ESIpos): m/z = 268 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26A

2-(4-Cloro-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo



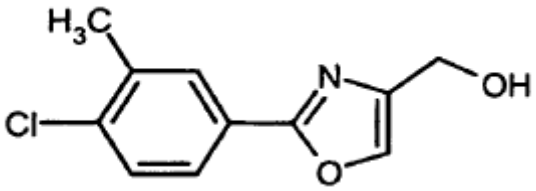
385 mg (1,44 mmol) del compuesto del ejemplo 25A y 319 mg (1,87 mmol) de ácido 4-cloro-3-metilfenilborónico se disponen previamente en 12,7 ml de *N*-metil-2-pirrolidona seca. A continuación se añaden 105 mg (0,14 mmol) de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (Mehlorid, 0,33 ml de agua y 940 mg (2,88 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a 50 ºC. La mezcla madre se enfría después hasta TA y se mezcla con 20 ml de acetato de etilo así como 10 ml de agua. La fase acuosa se extrae dos veces con 20 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan una vez con 10 ml de solución acuosa sat. de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

Rendimiento: 162 mg (42 % d. t.)

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,19 min; EM (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27A

[2-(4-Cloro-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metanol



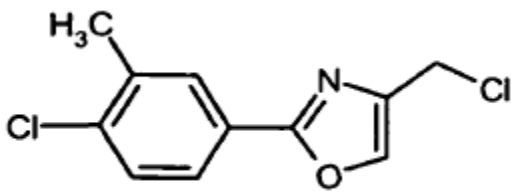
46 mg (1,22 mmol) de hidruro de aluminio y litio se disponen previamente en 8,0 ml de THF y se enfría hasta 0 ºC. Después se añade gota a gota una solución de 161 mg (0,61 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 2,5 ml de THF. Se agita durante 2 h a TA. La solución de reacción se enfría después de nuevo hasta 0 ºC y se mezcla con 0,2 ml de agua así como 0,4 ml de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla se agita durante la noche a TA. El precipitado generado se separa por filtración y el filtrado se libera del disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 137 mg (70 % d. t., 70 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,14 min; EM (ESIpos): m/z = 224 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28A

4-(Clorometil)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-1,3-oxazol



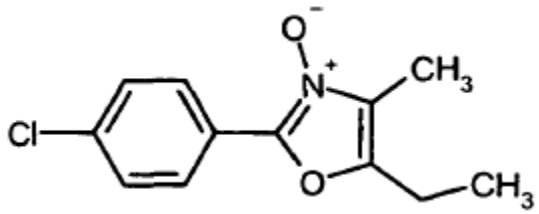
136 mg (0,61 mmol) del compuesto del ejemplo 27A se suspenden en 2 ml de diclorometano. La suspensión se enfría hasta 0 ºC y se mezcla lentamente con 49 µl (0,67 mmol) de cloruro de tionilo. La solución de reacción se agita durante la noche a TA. El disolvente se elimina después en el evaporador rotatorio. El residuo se usa sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

Rendimiento: 178 mg (42 % d. t., 35 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,56 min; EM (ESIpos): m/z = 242 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29A

2-(4-Clorofenil)-5-etil-4-metil-1,3-oxazol-3-óxido



1,00 g (8,69 mmol) de 2,3-pentandion-2-oxima y 1,34 g (9,55 mmol) de 4-clorobenzaldehído se disponen previamente en 2 ml (34,94 mmol) de ácido acético. Después se introduce durante 30 min gas cloruro de hidrógeno con enfriamiento con hielo de la mezcla de reacción. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con 10 ml de dietil éter. Precipita un precipitado, que se separa por succión y se lava dos veces con 2 ml en cada caso de dietil éter. El precipitado se resuspende en aproximadamente 5 ml de agua y la suspensión se ajusta a básica con amoniaco. Después se extrae cuatro veces con 10 ml en cada caso de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

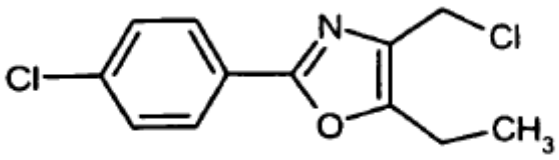
Rendimiento: 1,6 g (76 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,42 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 2,76 (q, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,24 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,67 min; EM (ESIpos): m/z = 238 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30A

4-(Clorometil)-2-(4-clorofenil)-5-etil-1,3-oxazol



1,00 g (4,21 mmol) del compuesto del ejemplo 29A se disuelven en 15 ml de cloroformo y se mezclan con cuidado con 1,4 ml (15,15 mmol) de cloruro de fosforilo. Se calienta a reflujo y se agita durante 30 min a esta temperatura. La mezcla madre se enfría después hasta 0 ºC y se ajusta a débilmente básica con amoniaco. La mezcla de reacción se extrae tres veces con 20 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan una vez con 10 ml de agua y a continuación se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina en el evaporador rotatorio y el residuo se seca en la estufa de secado de vacío. El producto se usa sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

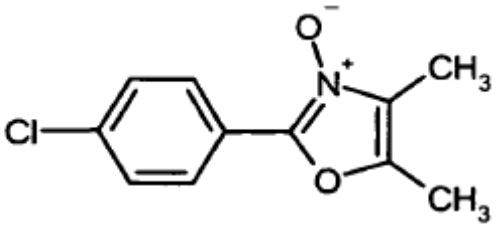
Rendimiento: 1,2 g (84 % d. t., 74 % de pureza)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,85 (q, 2H), 1,23 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 2,56 min; EM (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31A

2-(4-Clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-oxazol-3-óxido



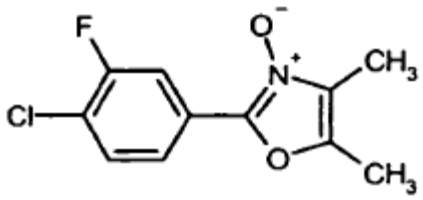
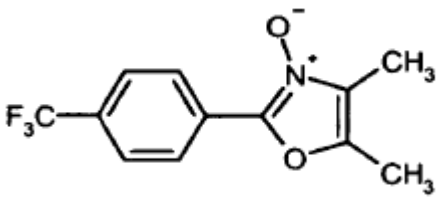
1,00 g (9,89 mmol) de diacetilmonoxima y 1,53 g (10,88 mmol) de 4-clorobenzaldehído se disponen previamente en 2 ml (34,94 mmol) de ácido acético. Después se introduce durante 30 min gas cloruro de hidrógeno con enfriamiento con hielo de la mezcla de reacción. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con 10 ml de dietil éter. Precipita un precipitado, que se separa por succión y se lava dos veces con 2 ml en cada caso de dietil éter. El precipitado se resuspende en aproximadamente 5 ml de agua y la suspensión se ajusta a básica con amoniaco. Después se extrae cuatro veces con 10 ml en cada caso de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 1,85 g (84 % d. t.)

CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 2,29 min; EM (ESIpos): m/z = 224 $[M+H]^+$.

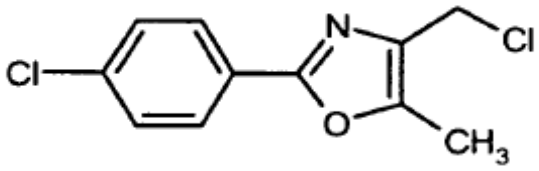
Los compuestos expuestos en la tabla 2 se preparan a partir de los correspondientes materiales de partida de forma análoga al ejemplo 31A:

Tabla 2

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): M/z $[M+H]^+$
32A	 (82 % d. t.)	1,99 min (3); m/z = 242
33A	 (75 % d. t.)	1,82 min (15); m/z = 258

Ejemplo 34A

4-(Clorometil)-2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol



1,00 g (4,47 mmol) del compuesto del ejemplo 31A se coloca previamente en 15 ml de cloroformo y se mezcla con cuidado con 1,5 ml (16,10 mmol) de cloruro de fosforilo. La mezcla de reacción se calienta durante 30 min con agitación a reflujo. La mezcla madre se enfría a continuación hasta 0 ºC y se ajusta a débilmente básica mediante la adición de amoniaco. La mezcla se extrae tres veces con 20 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con 5 ml en cada caso de agua y a continuación se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina en el evaporador rotatorio. El residuo se usa sin purificación adicional en las etapas siguientes.

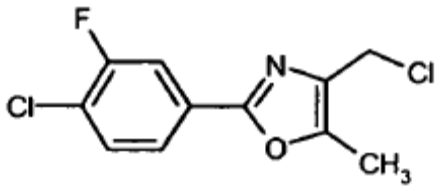
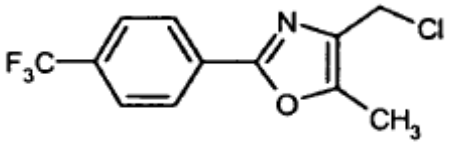
Rendimiento: 1,33 g (96 % d. t., 78 % de pureza)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,80 min; EM (ESIpos): m/z = 242 $[M+H]^+$.

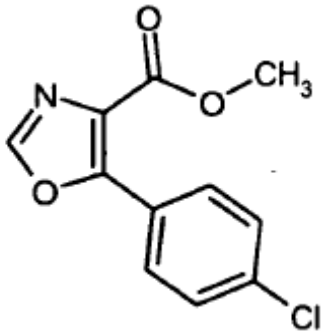
Los ejemplos expuestos en la tabla 3 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 34A:

Tabla 3

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): M/z $[M+H]^+$
35A	 (83 % d. t.)	2,27 min (7); m/z = 260
36A	 (84 % d. t.)	1,37 min (14); m/z = 276

Ejemplo 37A

5-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo



1,40 g (8,00 mmol) de cloruro de ácido 4-clorobenzoico, 1,00 g (10,09 mmol) de éster metílico del ácido isocianatoacético y 5,9 ml (42,39 mmol) de trietilamina se disuelven en 15 ml de THF seco y se agitan durante 48 h a TA. A continuación se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se lleva a 20 ml de acetato de etilo y se lava una vez con 5 ml de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se suspende en 10 ml de ciclohexano y se separa por filtración. A continuación se recristaliza en aproximadamente 10 ml de metanol. Se obtienen cristales aciculares, que se secan en la estufa de secado a 50 ºC. Mediante precipitación posterior se obtiene tras recristalización una fracción de producto adicional.

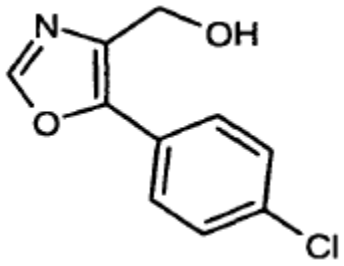
Rendimiento: 0,85 g (45 % d. t.)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 3,82 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 14): R_t = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 238 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38A

[5-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metanol



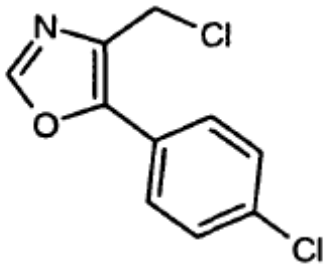
166 mg (4,38 mmol) de hidruro de aluminio y litio se disponen previamente en 10 ml de THF seco y se enfrían hasta 0 ºC. Se añade gota a gota una solución de 260 mg (1,09 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 10 ml de THF seco. Tras finalizar la adición se calienta la solución de reacción lentamente hasta TA y se agita posteriormente durante 1 h a esta temperatura. A continuación se calienta durante 2 h con agitación a reflujo. Después se enfría de nuevo hasta 0 ºC, se añaden con cuidado 0,4 ml de agua así como 0,8 ml de hidróxido de sodio 1 N y se agita durante 3 h a TA. El precipitado generado se separa por filtración y el filtrado se libera del disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 219 mg (82 % d. t., 86 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 15): R_t = 1,74 min; EM (ESIpos): m/z = 210 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39A

4-(Clorometil)-5-(4-clorofenil)-1,3-oxazol



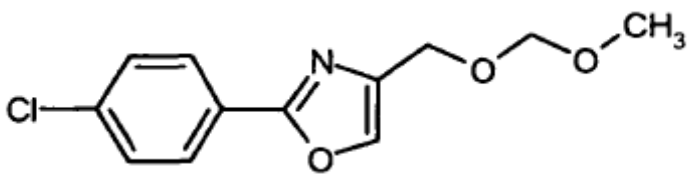
269 mg (0,77 mmol) del compuesto del ejemplo 38A se disponen previamente en 0,43 ml (5,85 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a TA y se elimina el cloruro de tionilo en exceso a continuación a vacío. El residuo se lleva a 5 ml de acetato de etilo y se lava una vez con 2 ml de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El producto obtenido se usa sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

Rendimiento: 145 mg (62 % d. t., 76 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 14): R_t = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 228 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40A

2-(4-Clorofenil)-4-[(metoximetoxi)metil]-1,3-oxazol



1,32 g (7,54 mmol) de [2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metanol (ejemplo 100A) se disponen previamente en 18,5 ml de THF seco, se enfrían hasta 0 ºC y se mezclan con 0,33 g (8,29 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite

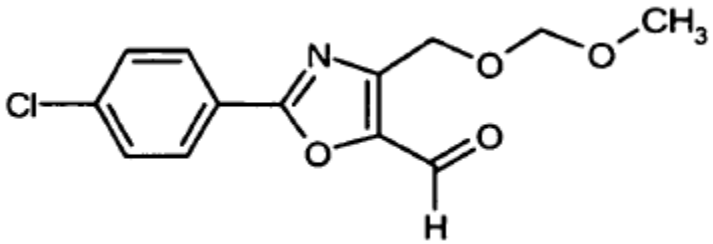
mineral). Se agita posteriormente 10 min a 0 ºC y a continuación durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta 0 ºC y se mezcla gota a gota con 0,69 ml (9,04 mmol) de clorodimetil éter. Se agita durante 10 min a 0 ºC y a continuación durante 2 h a TA. La mezcla madre de reacción se mezcla después con 5 ml de agua y se extrae tres veces con 25 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El producto obtenido se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 1,70 g (87 % d. t., 85 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 1,58 min; EM (ESIpos): m/z = 220 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41A

2-(4-Clorofenil)-4-[(metoximetoxi)metil]-1,3-oxazol-5-carbaldehído



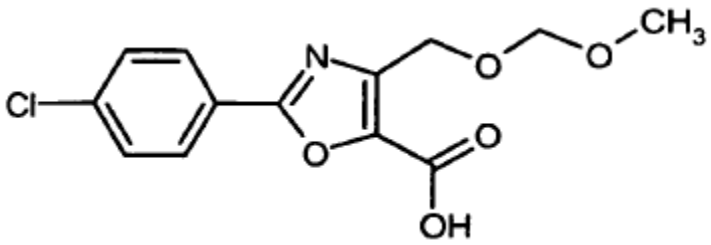
200 mg (0,91 mmol) del producto bruto del ejemplo 40A se disponen previamente en 3,5 ml de dietil éter seco y se enfrían hasta -78 ºC. Se añaden gota a gota lentamente 0,63 ml (1,00 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. La mezcla madre de reacción se agita durante 1 h a -78 ºC. A continuación se añaden gota a gota lentamente 0,21 ml (2,74 mmol) de *N,N*-dimetilformamida. Se deja calentar la mezcla madre hasta TA y se agita posteriormente 1 h más a TA. Después se vierte la mezcla sobre aproximadamente 3 ml de agua. Se extrae tres veces con 10 ml en cada caso de dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 2:1).

Rendimiento: 161 mg (56 % d. t., 79 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,74 min; EM (ESIpos): m/z = 248 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42A

Ácido 2-(4-clorofenil)-4-[(metoximetoxi)metil]-1,3-oxazol-5-carboxílico



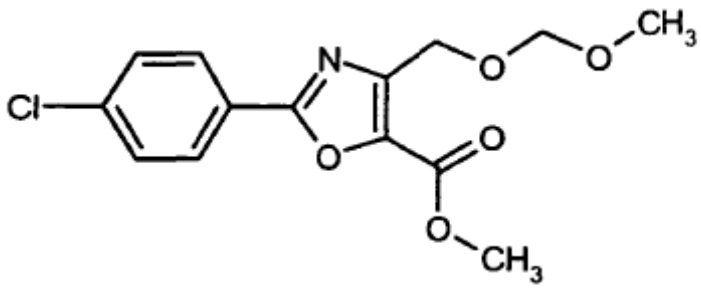
556 mg (2,25 mmol) del compuesto del ejemplo 41 A y 14,7 ml de dioxano se añaden a una suspensión de 802 mg (4,72 mmol) de nitrato de plata (I) en 2 ml de agua. Después se añade lentamente una solución de 193 mg (4,84 mmol) de hidróxido de sodio en 7,8 ml de agua. La mezcla se agita durante 3 h a TA. La mezcla madre se filtra a continuación a través de Celite, que se lava posteriormente con agua caliente. El filtrado obtenido se ajusta a ácido mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrae tres veces con 20 ml en cada caso de dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. La purificación del residuo se realiza por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 µm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

Rendimiento: 138 mg (21 % d. t., 92 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,93 min; EM (ESIpos): m/z = 286 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 43A

2-(4-Clorofenil)-4-[(metoximetoxi)metil]-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo



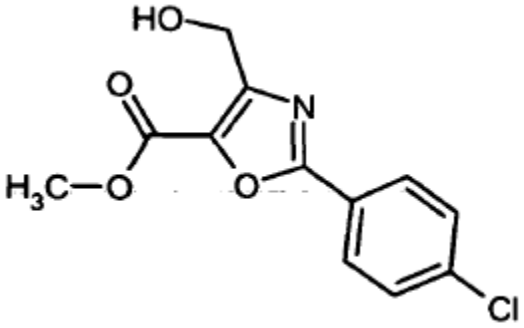
138 mg (0,52 mmol) del compuesto del ejemplo 42A se disuelven en 3 ml de tolueno y 2,5 ml de metanol. A continuación se añaden gota a gota 0,4 ml (0,79 mmol) de una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en hexano. Se agita durante 10 min a TA y después se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 144 mg (90 % d. t., 91 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 15): R_t = 1,98 min; EM (ESIpos): m/z = 300 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 44A

2-(4-Clorofenil)-4-(hidroximetil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo



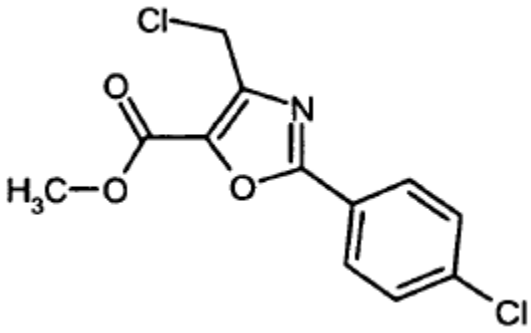
144 mg (0,52 mmol) del compuesto del ejemplo 43A se disponen previamente en 0,5 ml de metanol y se mezclan con 0,13 ml de ácido clorhídrico 4 N. A continuación se añaden 3 gotas más de ácido clorhídrico conc. La mezcla de reacción se agita durante 8 h a TA. La mezcla madre se diluye después con aproximadamente 5 ml de agua y se extrae tres veces con 10 ml en cada caso de dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El producto obtenido se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 100 mg (81 % d. t., 84 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 234 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45A

4-(Clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo



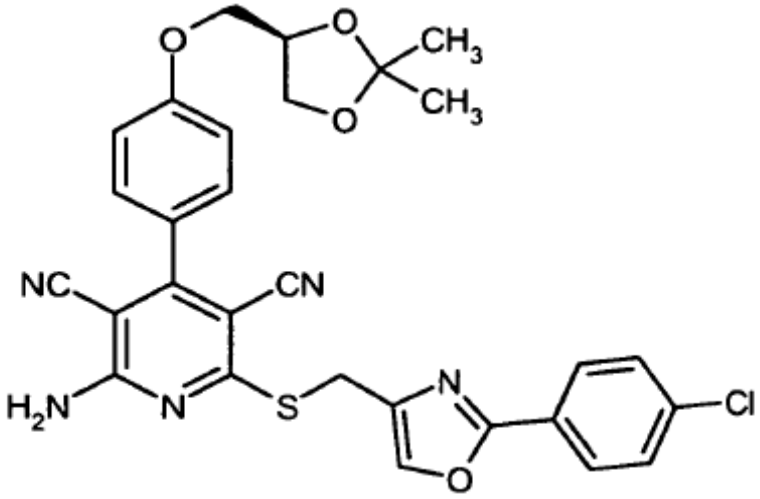
100 mg (0,43 mmol) del compuesto del ejemplo 44A agitan junto con 0,24 ml (3,24 mmol) de cloruro de tionilo durante 8 h a TA. El cloruro de tionilo en exceso se elimina a vacío y el residuo se lleva a aproximadamente 5 ml de acetato de etilo. Se lava una vez con 2 ml de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El producto obtenido se usa sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

Rendimiento: 99 mg (92 % d. t., 98 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 1,96 min; EM (ESIpos): m/z = 252 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46A

2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



70 mg (0,18 mol) del compuesto del ejemplo 10A y 46 mg (0,20 mmol) del compuesto del ejemplo 17A se suspenden junto con 46 mg (0,55 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 1,9 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agita durante 20 h a TA. La mezcla madre se libera del disolvente después en el evaporador rotatorio y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

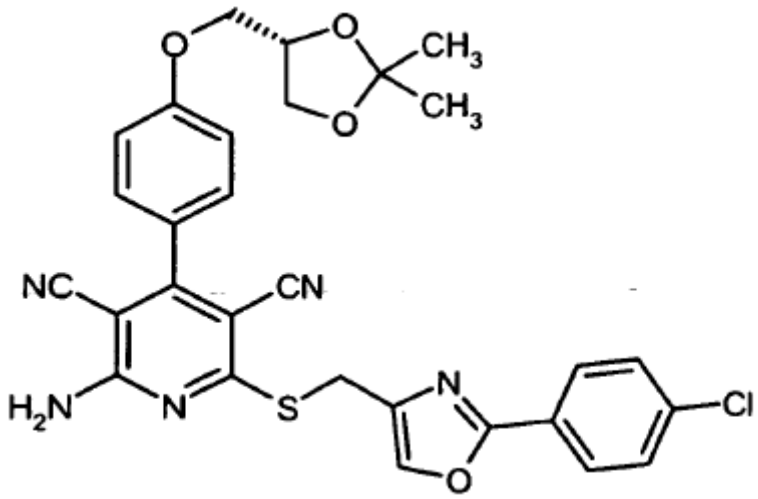
Rendimiento: 79 mg (75 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,37 (s, 1H), 8,30-8,01 (s. a., 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,99 min; EM (ESIpos): m/z = 574 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47A

2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



150 mg (0,39 mmol) del compuesto del ejemplo 11 A y 98 mg (0,43 mmol) del compuesto del ejemplo 17A se suspenden junto con 99 mg (1,18 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agita durante 20 h a TA. La mezcla madre se purifica después directamente por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODSAQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

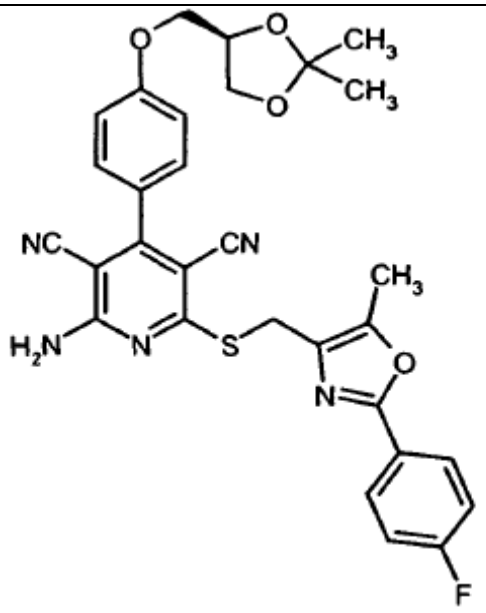
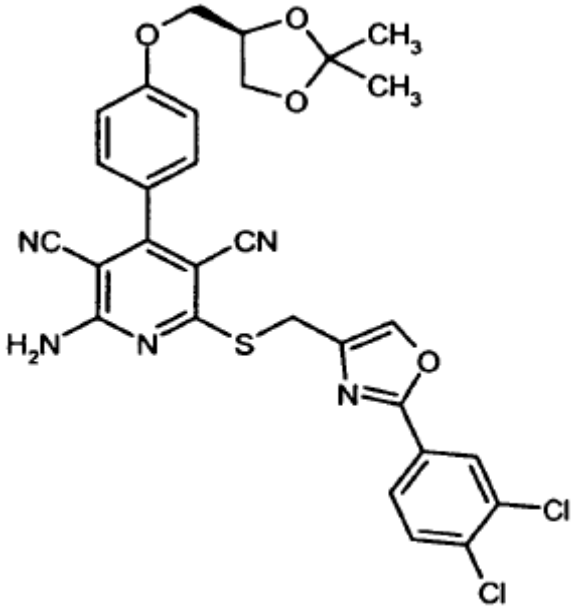
Rendimiento: 147 mg (65 % d. t.)

RMN de ^{1}H. (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,37 (s, 1H), 8,29-7,91 (s. a., 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,77 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

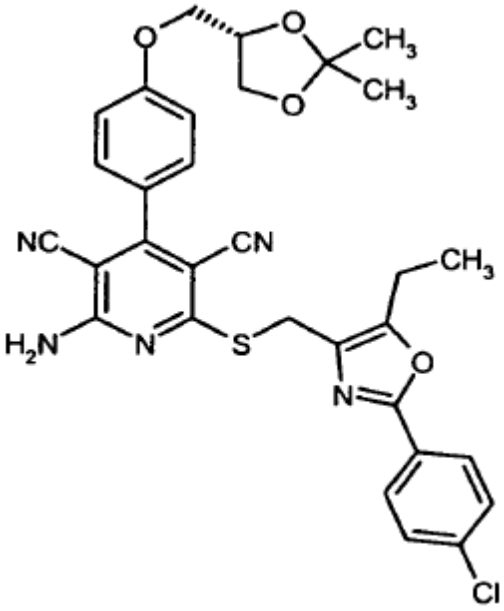
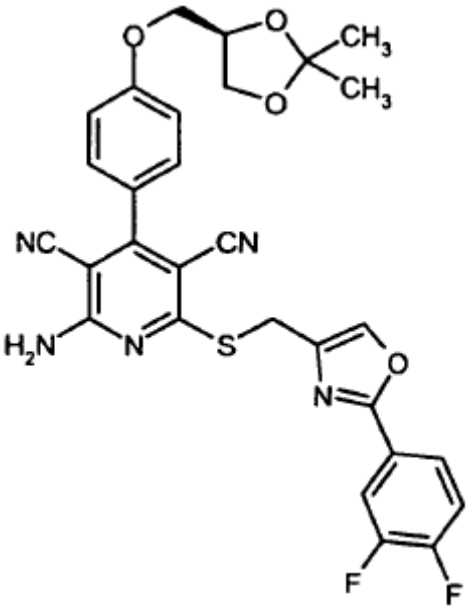
CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 4,23 min; EM (ESIpos): m/z = 574 $[M+H]^+$.

Los ejemplos expuestos en la tabla 4 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga a los ejemplos 46A y 47A:

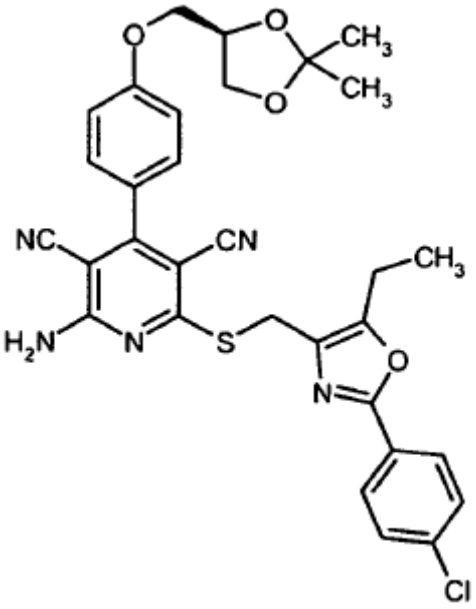
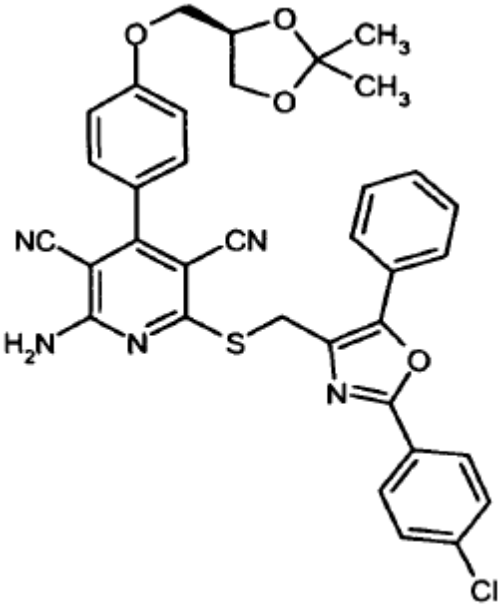
Tabla 4

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
48A	 (67 % d. t.)	2,98 min (3); m/z = 572	
49A	 (77 % d. t.)	2,80 min (6); m/z = 608	8,41 (s, 1H), 8,36-7,98 (s. a., 2H), 8,12 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H),7,71(d, 1H),7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,15-4,03 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

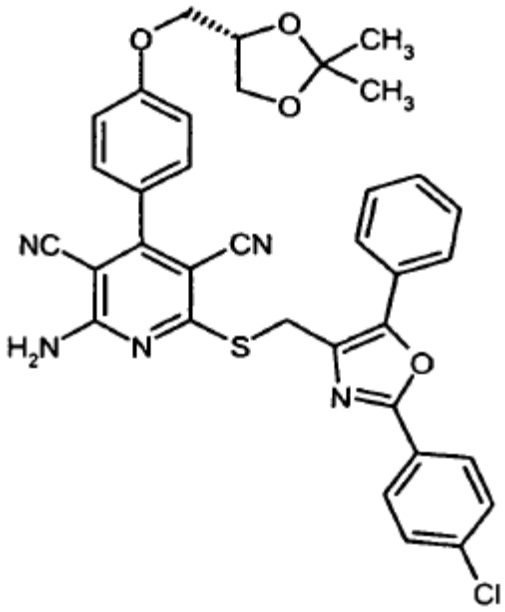
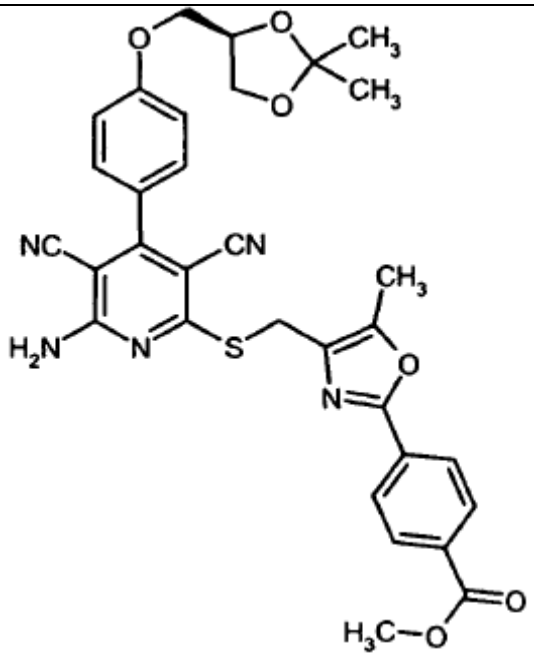
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
50A	 (36 % d. t.)	2,63 min (7); m/z = 602	8,21-7,89 (s. a., 2H), 7,93 (d, 2H), 7,59 (d, 2H),7,50(d, 2H),7,12 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,47-4,40 (m, 1H). 4,15-4,03 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 2,89 (q, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).
51A	 (92 % d. t.)	2,38 min (7); m/z = 576	

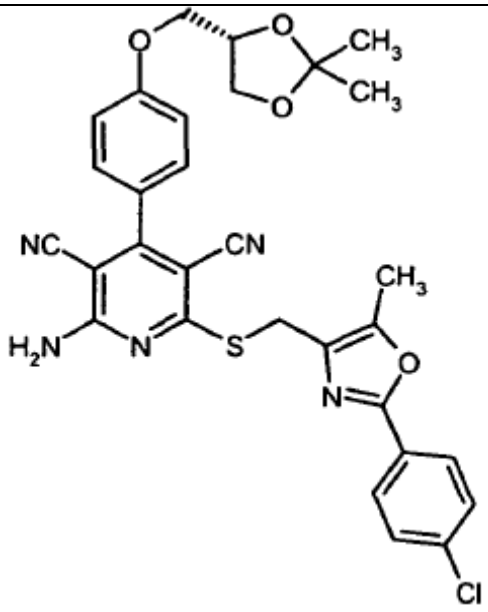
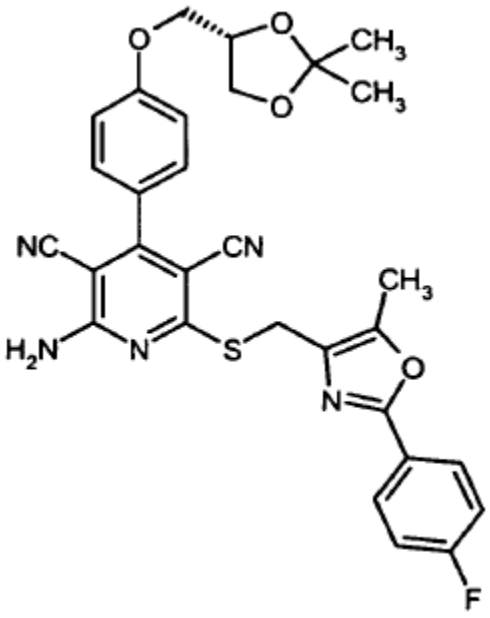
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
52A	 (54 % d. t.)	3,22 min (3); m/z = 602	8,21-7,88 (s. a., 2H), 7,94 (d, 2H), 7,59 (d, 2H),7,49(d, 2H),7,22 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 3H), 3,79 (t, 1H), 2,88 (q, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,21 (t, 3H).
53A	 (80 % d. t.)	3,40 min (3); m/z = 650	8,15-8,07 (m, 2H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

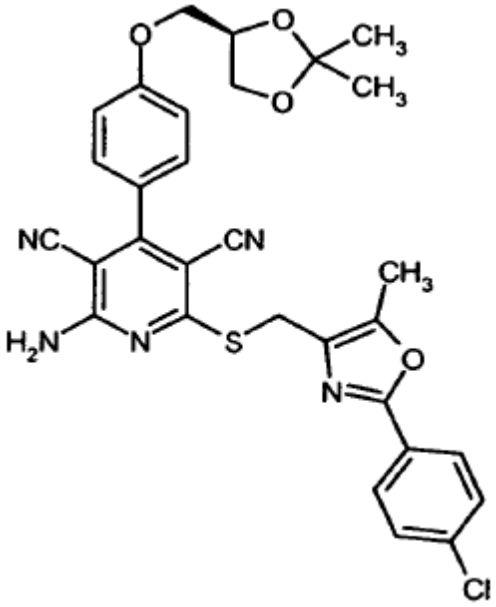
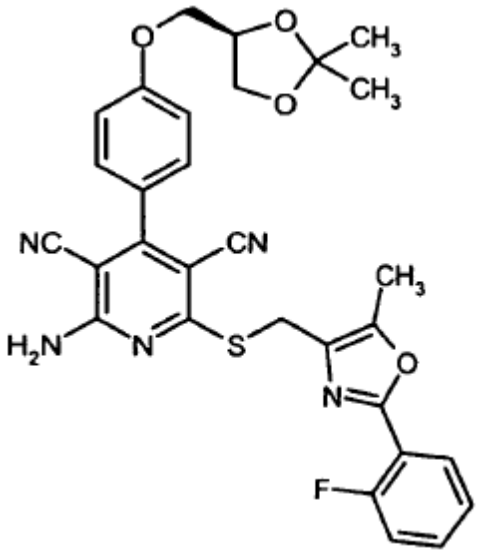
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
54A	 (76 % d. t.)	3,40 min (3); m/z = 650	
55A	 (59 % d. t.)	3,96 min (5); m/z = 612	8,33-8,18 (m, 6H), 7,66 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,00-3,92 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

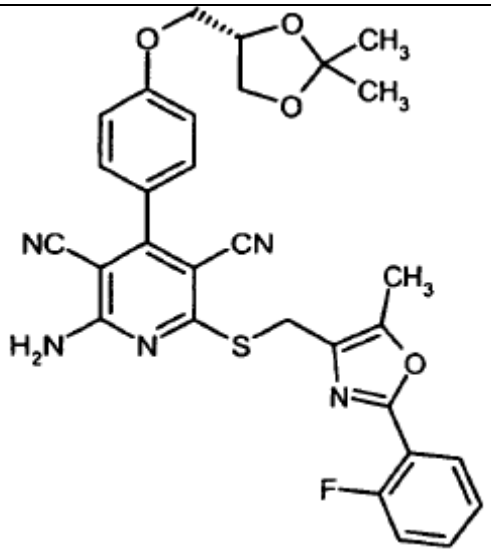
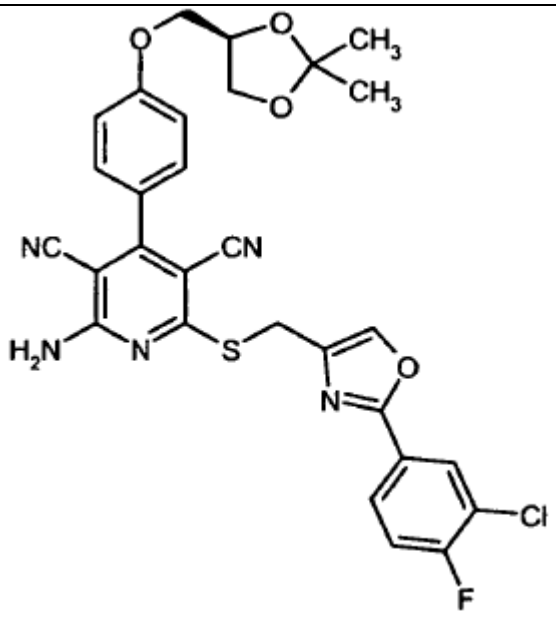
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
56A	 (42 % d. t.)	2,54 min (7); m/z = 588	
57A	 (77 % d. t.)	2,58 min (6); m/z = 572	8,14-7,92 (s. a., 2H), 7,96 (d, 1H), 7,95 (d, 1H),7,49(d, 2H),7,36 (t, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,79 (dd, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

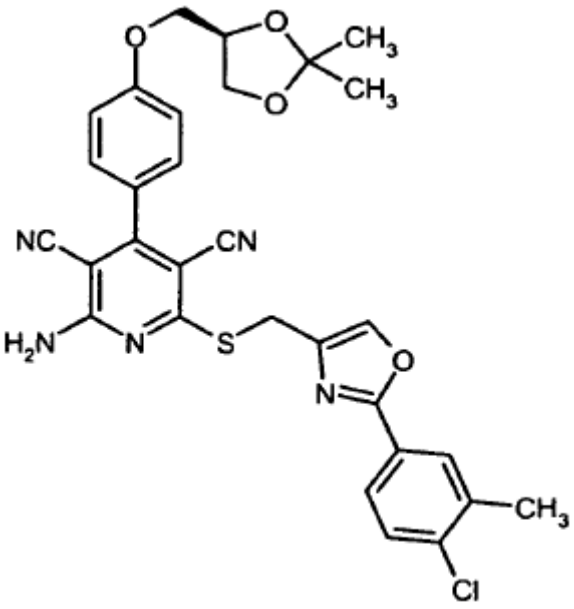
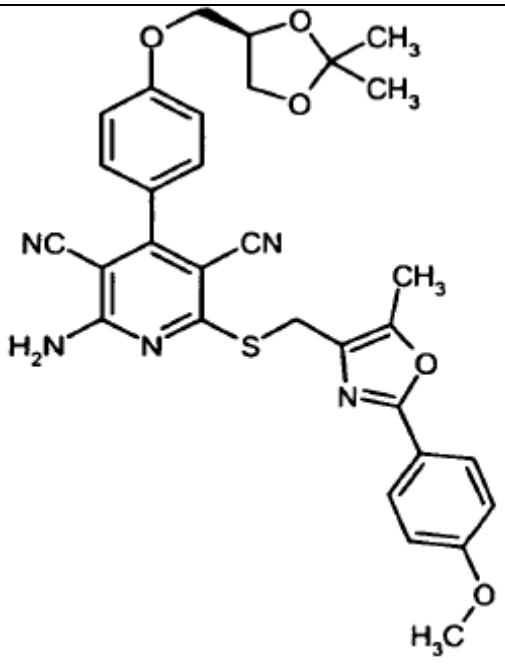
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
58A	 (60 % d. t.)	2,54 min (7); m/z = 588	8,19-7,97 (s. a., 2H), 7,94 (d, 2H), 7,58 (d, 2H),7,49(d, 2H),7,12 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,79 (dd, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
59A	 (76 % d. t.)	2,34 min (7); m/z = 572	8,19-7,95 (s. a., 2H), 7,96 (dt, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

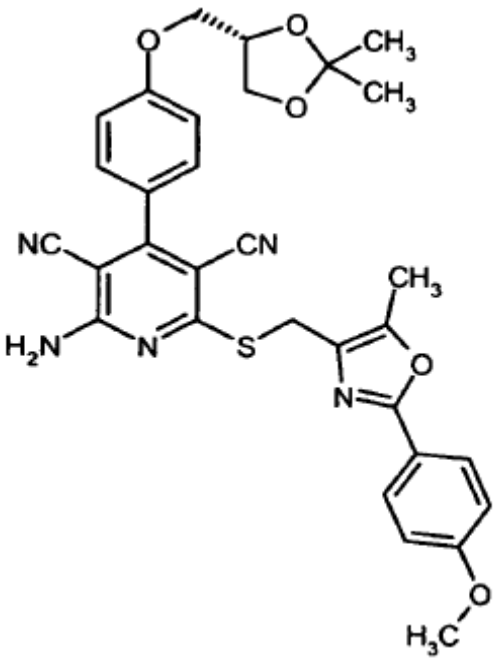
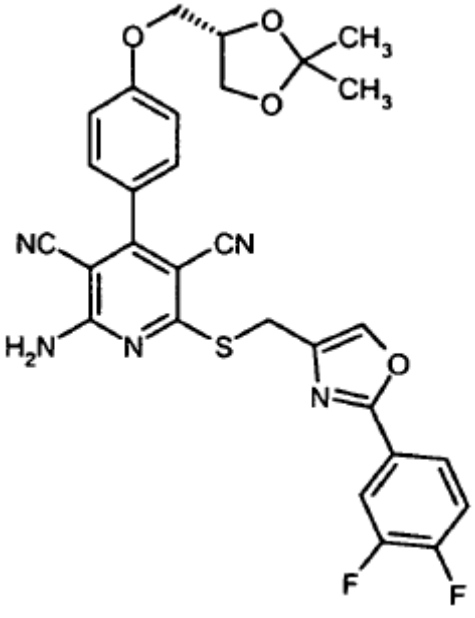
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
60A	 (72 % d. t.)	2,34 min (7); m/z = 572	8,21-7,96 (s. a., 2H), 7,96 (dt, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
61A	 (82 % d. t.)	2,48 min (7); m/z = 592	8,49 (s, 1H), 8,26-7,92 (s. a., 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,60 (pseudo-t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,15-4,03 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

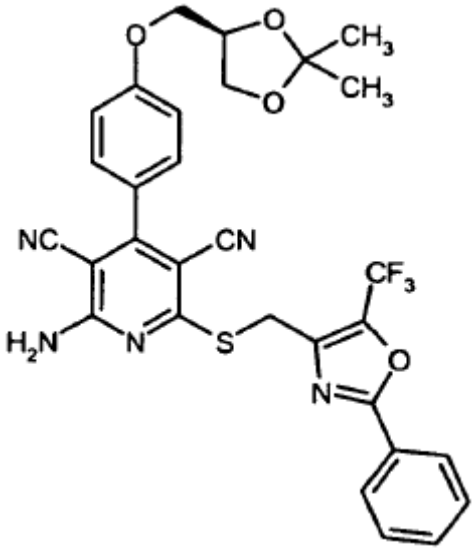
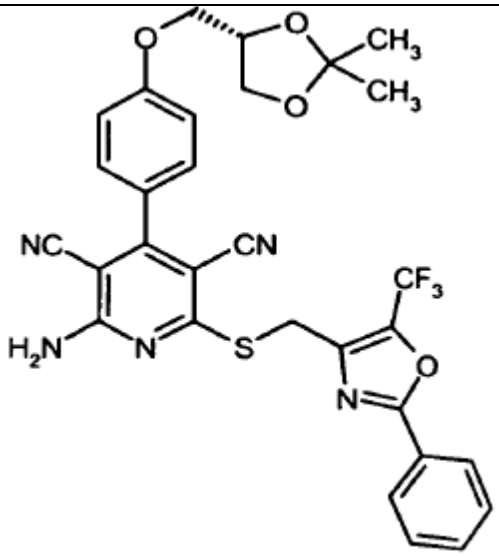
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
62A	 (12 % d. t.)	3,19 min (3); m/z = 588	
63A	 (45 % d. t.)	2,35 min (7); m/z = 584	8,19-7,95 (s. a., 2H), 7,86 (d, 2H), 7,49 (d, 2H),7,13(d, 2H),7,06 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

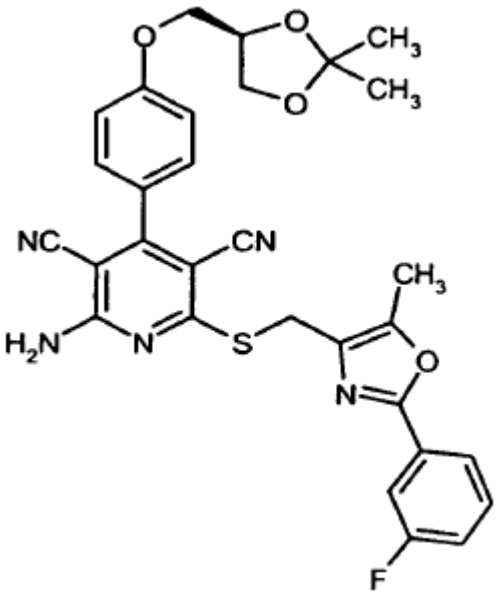
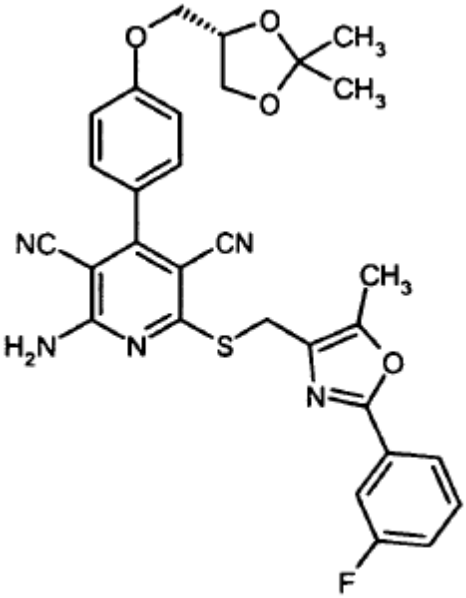
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
64A	 (44 % d. t.)	2,94 min (3); m/z = 584	8,19-7,93 (s. a., 2H), 7,85 (d, 2H), 7,49 (d, 2H),7,13(d, 2H),7,07 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,81-3,74 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
65A	 (94 % d. t.)	2,99 min (3); m/z = 576	

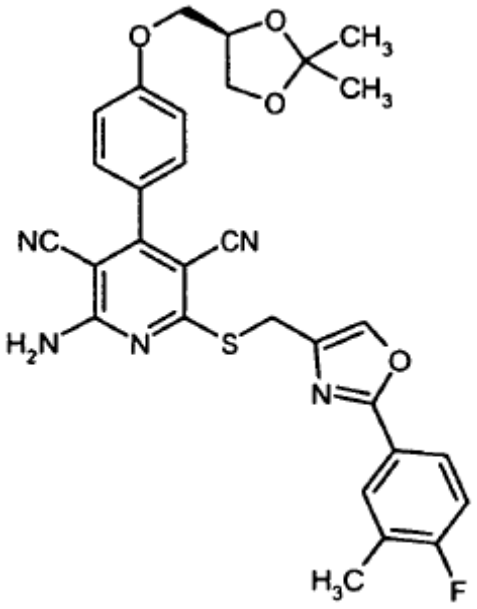
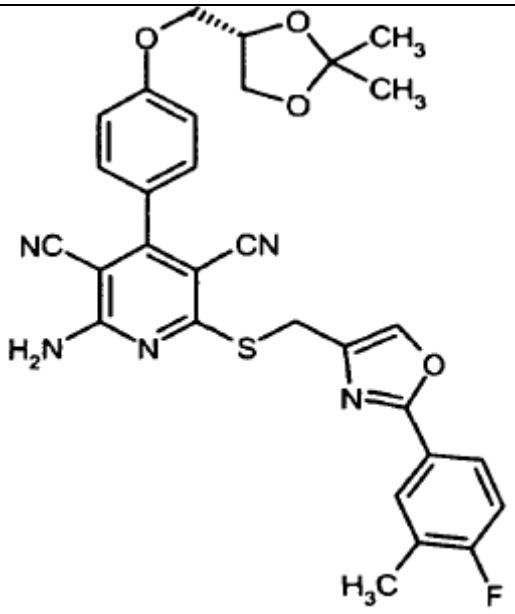
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
66A	 (56 % d. t.)	3,15 min (3); m/z = 608	8,06-7,93 (s. a., 2H), 8,05 (d, 2H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
67A	 (61 % d. t.)	3,15 min (3); m/z = 608	8,07-7,95 (s. a., 2H), 8,05 (d, 2H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

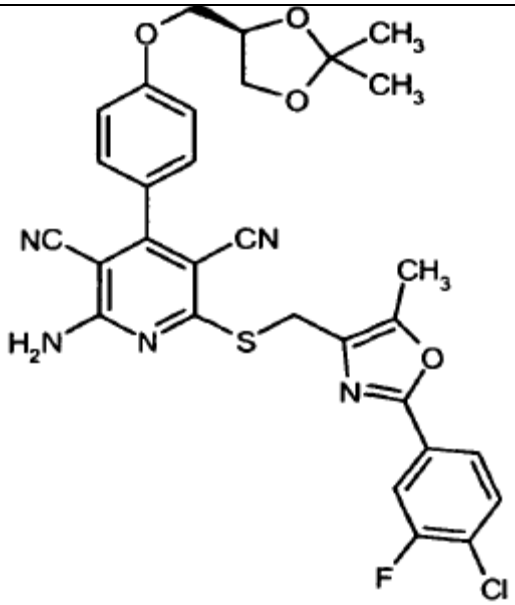
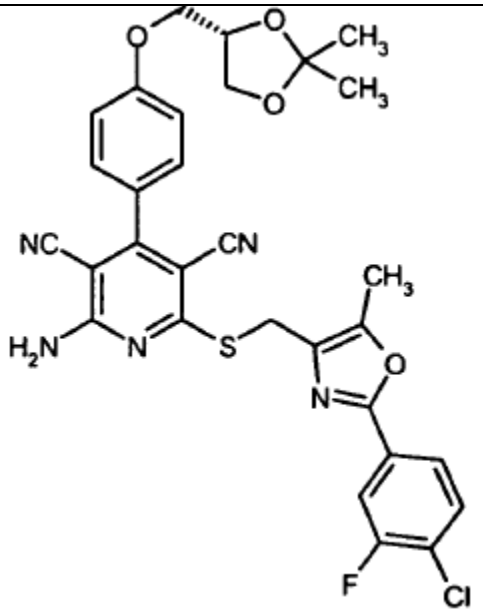
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
68A	 (74 % d. t.)	3,01 min (3); m/z = 572	8,17-7,96 (s. a., 2H), 7,77 (d, 1H), 7,66 (d, 1H),7,57(q, 1H),7,49 (d, 2H), 7,36 (dt, 1H), 7,12 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
69A	 (75 % d. t.)	3,01 min (3); m/z = 572	8,16-7,97 (s. a., 2H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (d, 1H),7,58(q, 1H),7,49 (d, 2H), 7,37 (dt, 1H), 7,12 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

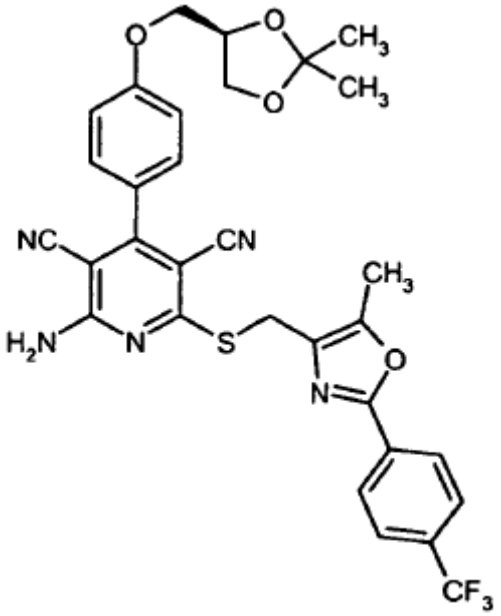
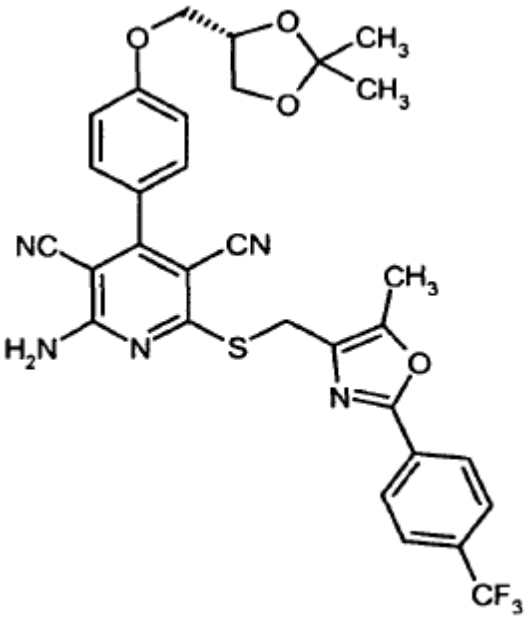
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
70A	 (80 % d. t.)	2,62 min (6); m/z = 572	8,33 (s, 1H), 8,25-7,97 (s. a., 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 4,48-4,39(m,in),4,42 (s, 2H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
71A	 (78 % d. t.)	2,62 min (6); m/z = 572	8,32 (s, 1H), 8,25-7,97 (s. a., 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

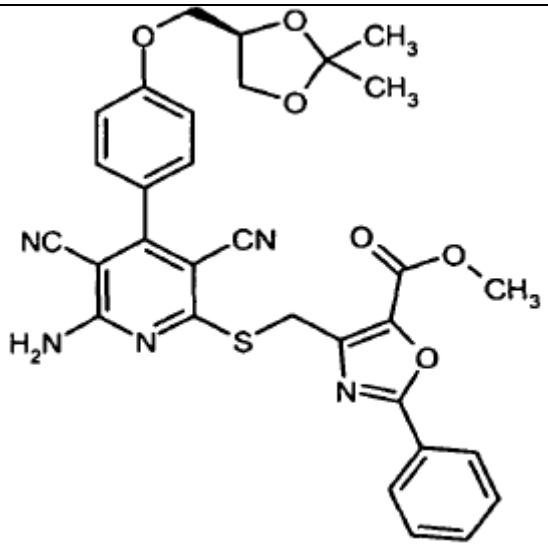
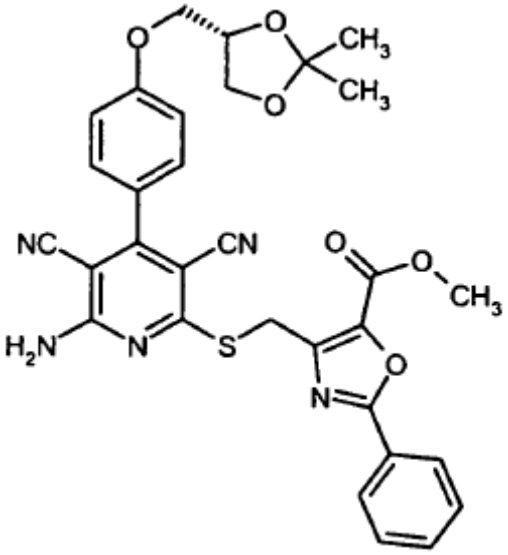
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
72A	 (71 % d. t.)	3,21 min (3); m/z = 606	8,17-7,96 (s. a., 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H),7,74(q, 1H),7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
73A	 (66 % d. t.)	3,21 min (3); m/z = 606	8,19-7,95 (s. a., 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H),7,74(q, 1H),7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

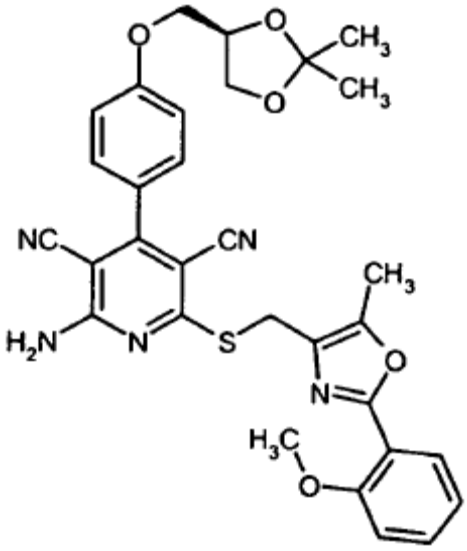
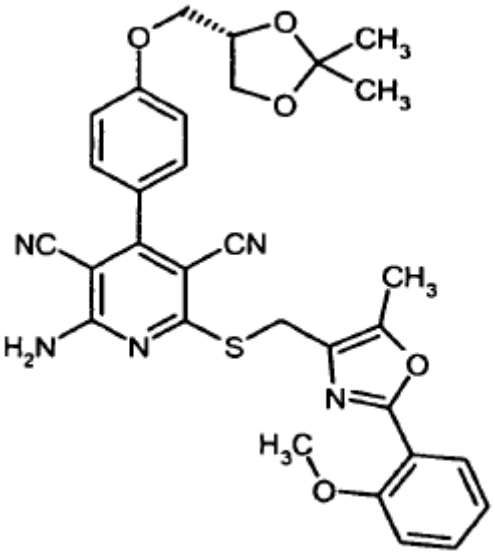
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
74A	 (49 % d. t.)	3,10 min (3); m/z = 622	8,17-7,98 (s. a., 2H), 8,12 (d, 2H), 7,88 (d, 2H),7,50(d, 2H),7,12 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,16-4,05 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
75A	 (54 % d. t.)	2,56 min (7); m/z = 622	8,17-7,97 (s. a., 2H), 8,12 (d, 2H), 7,88 (d, 2H),7,49(d, 2H),7,12 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

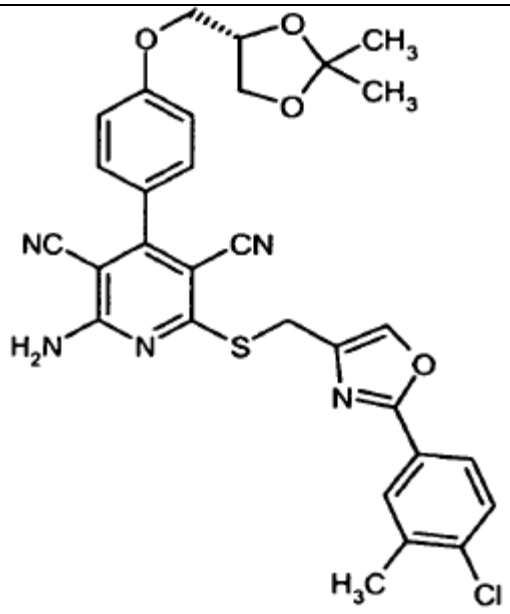
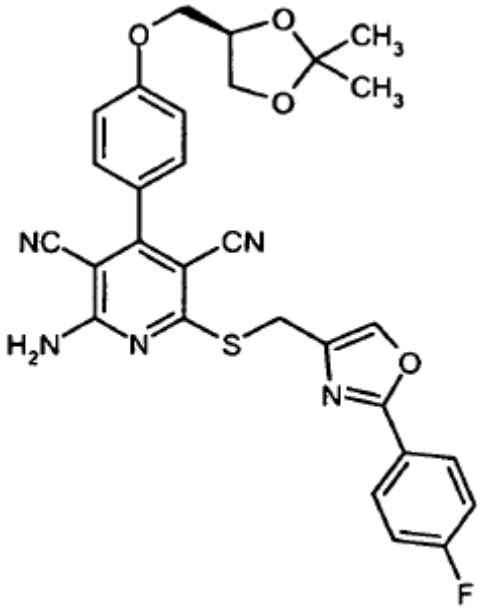
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
76A	 (66 % d. t.)	1,41 min (14); m/z = 598	8,12-7,92 (s. a., 2H), 8,05 (d, 2H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,17-4,06 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (dd, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
77A	 (67 % d. t.)	2,36 min (7); m/z = 598	8,11-7,96 (s. a., 2H), 8,06 (d, 2H), 7,67-7,58 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (dd, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

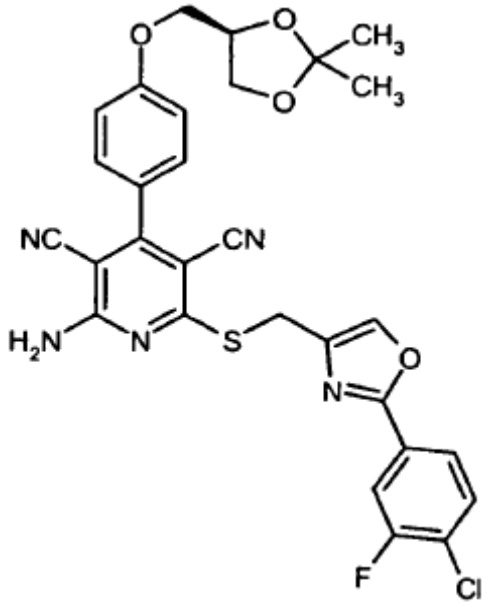
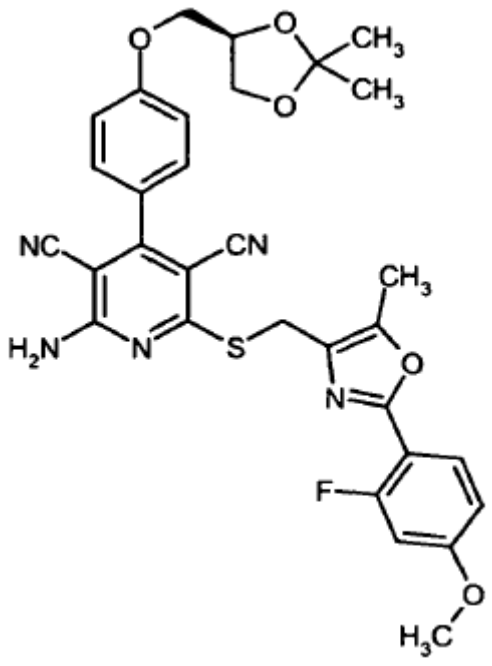
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
78A	 (75 % d. t.)	1,36 min (14); m/z = 584	8,16-7,96 (s. a., 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).
79A	 (78 % d. t.)	2,26 min (7); m/z = 584	8,17-7,95 (s. a., 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,04 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

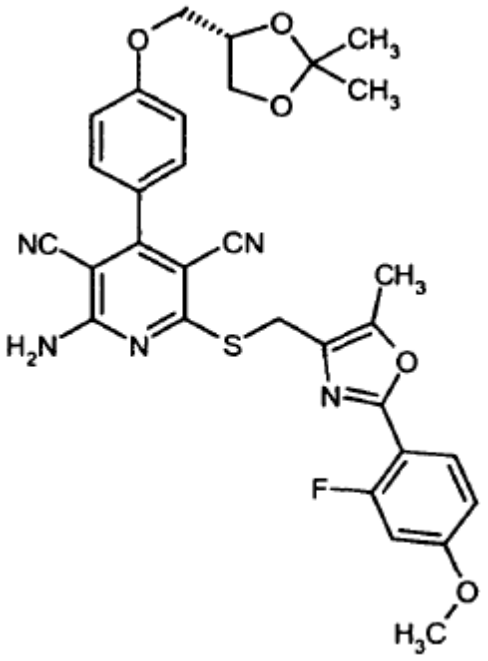
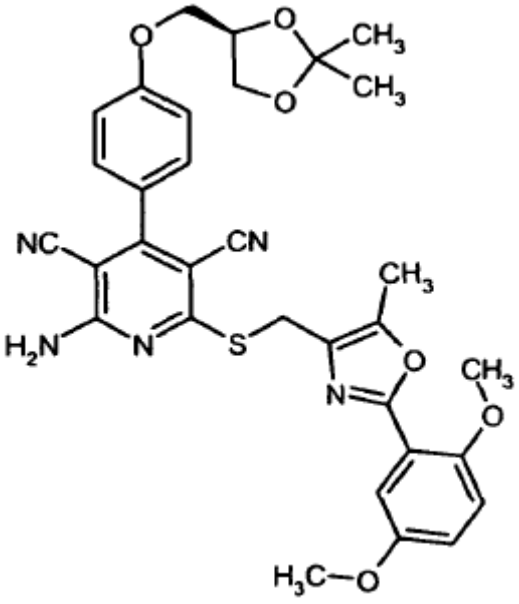
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
80A	 (54 % d. t.)	3,21 min (3); m/z = 588	
81A	 (68 % d. t.)	2,32 min (7); m/z = 558	8,33 (s, 1H), 8,23-8,02 (s. a., 2H), 8,01 (dd, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,15-4,03 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

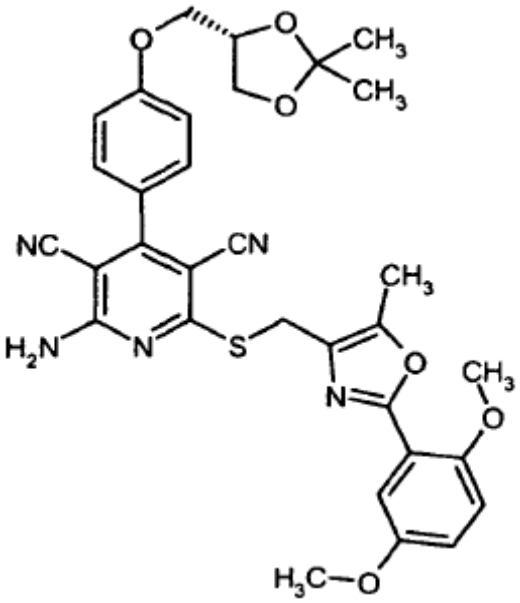
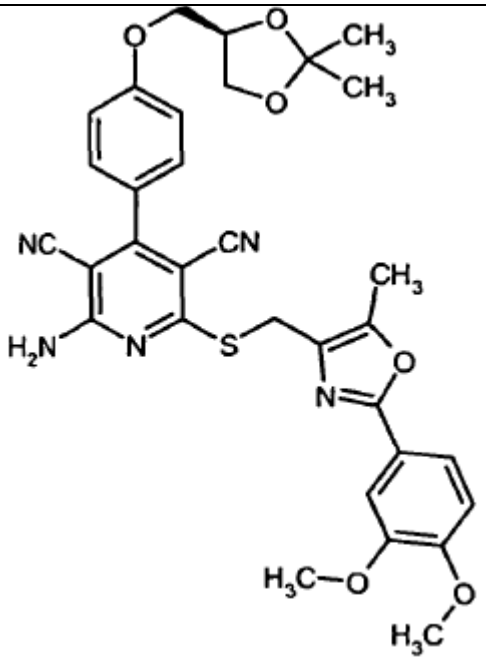
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
82A	 (41 % d. t.)	1,49 min (14); m/z = 592	
83A	 (59 % d. t.)	1,40 min (14); m/z = 602	8,19-7,96 (s. a., 2H), 7,87 (t, 1H), 7,49 (d, 2H, 7,12 (d, 2H), 7,01 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

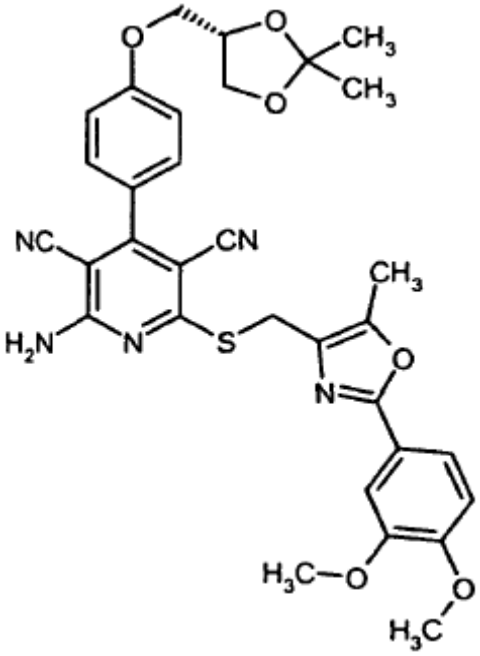
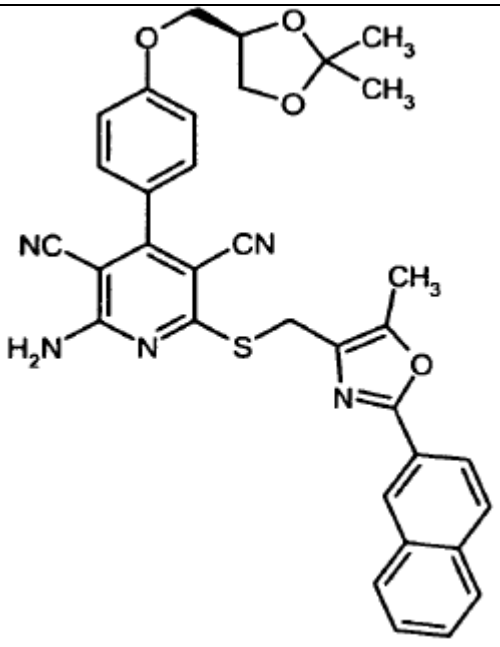
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
84A	 (58 % d. t.)	1,40 min (14); m/z = 602	8,15-7,96 (s. a., 2H), 7,87 (t, 1H), 7,49 (d, 2H),7,12(d, 2H),7,01 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
85A	 (82 % d. t.)	1,35 min (14); m/z = 614	8,16-7,97 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,28 (d, 1H),7,12(d, 2H),7,11 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 137 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

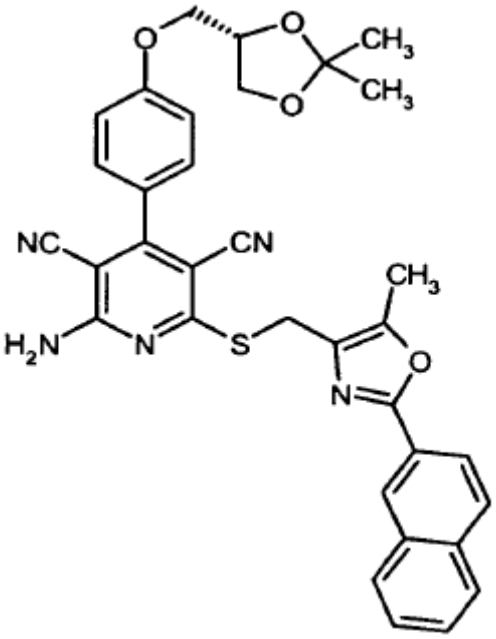
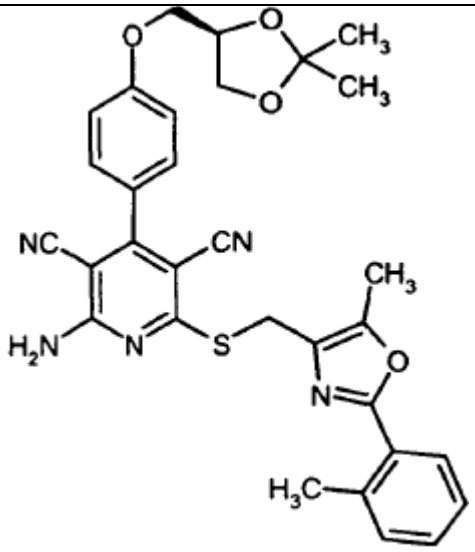
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
86A	 (73 % d. t.)	1,35 min (14); m/z = 614	8,17-7,98 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,28 (d, 1H),7,13(d, 2H),7,12 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
87A	 (73 % d. t.)	2,50 min (15); m/z = 614	8,17-7,96 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,82-3,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

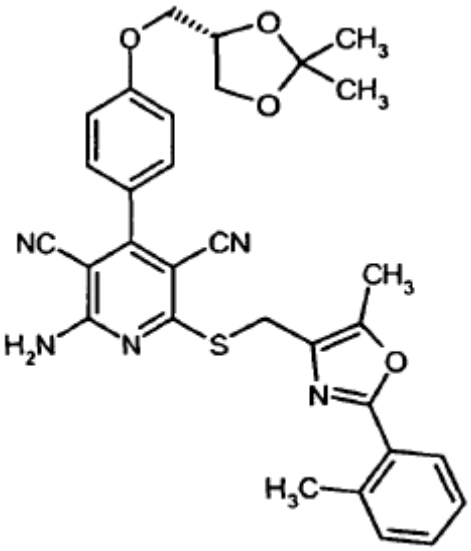
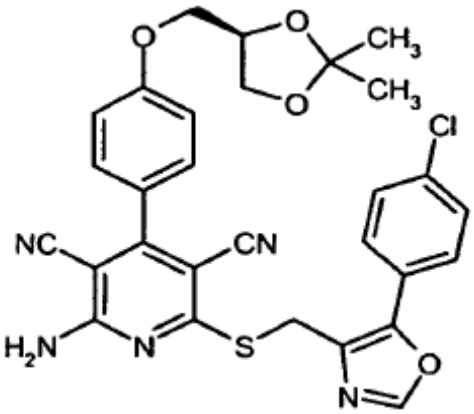
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
88A	 (73 % d. t.)	2,50 min (15); m/z = 614	8,17-7,96 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
89A	 (35 % d. t.)	2,56 min (7); m/z = 604	8,52 (s, 1H), 8,13-7,95 (s. a., 2H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,03 (s, 2H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

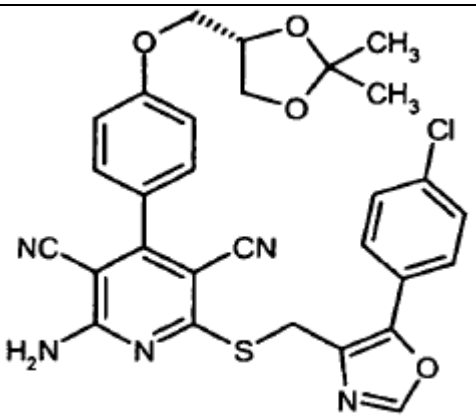
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
90A	 (46 % d. t.)	2,56 min (7); m/z = 604	8,52 (s, 1H), 8,13-7,94 (s. a., 2H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,03 (s, 2H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
91A	 (82 % d. t.)	2,76 min (15); m/z = 568	8,13-7,92 (s. a., 2H), 7,85 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H),7,12(d, 2H),4,52 (s, 2H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

(continuación)

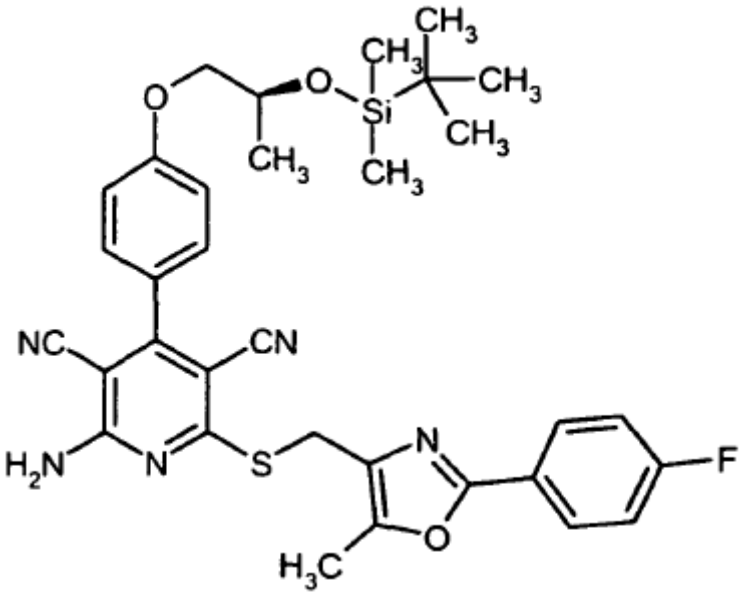
Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
92A	 (78 % d. t.)	2,76 min (15); m/z = 568	8,13-7,94 (s. a., 2H), 7,85 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H),7,12(d, 2H),4,52 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
93A	 (99 % d. t.)	1,42 min (14); m/z = 574	8,51 (s, 1H), 8,04-7,92 (s. a., 2H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H),7,50(d, 2H),7,12 (d, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
94A	 (82 % d. t.)	1,42 min (14); m/z = 574	8,50 (s, 1H), 8,04-7,90 (s. a., 2H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H),7,50(d, 2H),7,12 (d, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Ejemplo 95A

2-Amino-4-(4-{[(2*S*)-2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}propil)oxi}fenil)-6-({[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo



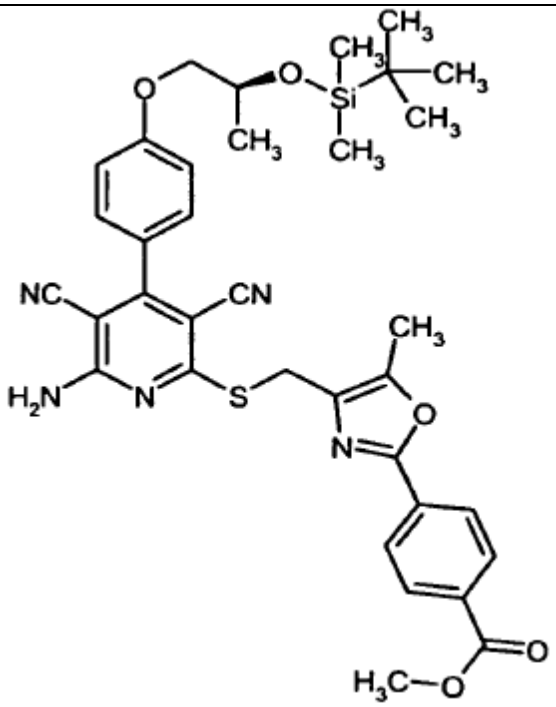
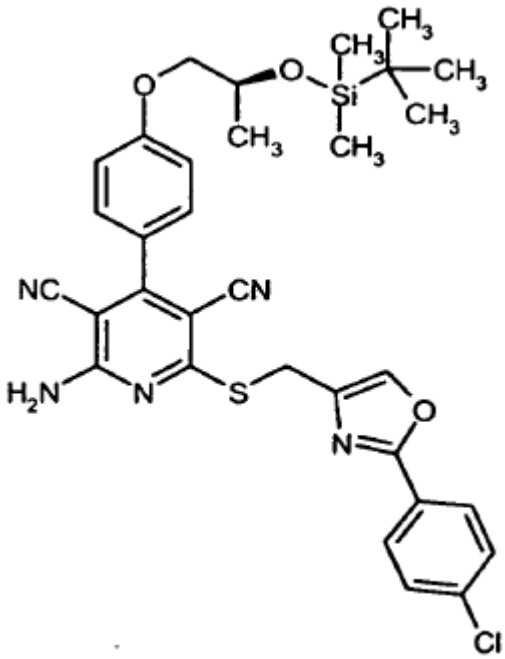
100 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 7A, 45 mg (0,20 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol y 46 mg (0,55 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio se agitan en 2 ml de DMF seca durante 20 h a TA. La mezcla madre se purifica directamente por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 µm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

Rendimiento: 65 mg (57 % d. t.)

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 3,53 min; EM (ESIpos): m/z = 630 $[M+H]^+$.

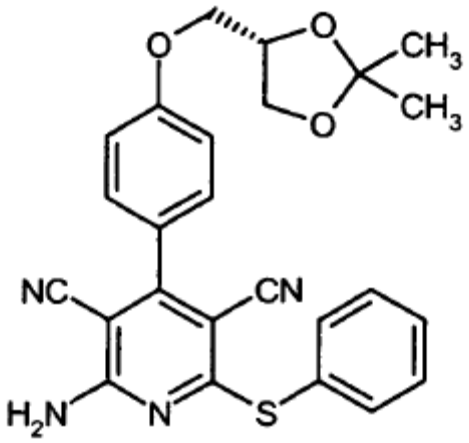
Los ejemplos expuestos en la tabla 5 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 95A:

Tabla 5

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM(ESI): M/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
96A	 (84 % d. t.)	5,04 min (4); m/z = 670	8,37 (s, 1H), 8,29-7,91 (s. a., 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H),7,47(d, 2H),7,12 (d, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,77 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
97A	 (99 % d. t.)	5,14 min(4); m/z = 632 [Mr	

Ejemplo 98A

2-Amino-4-(4-{[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi)fenil)-6-(feniltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo



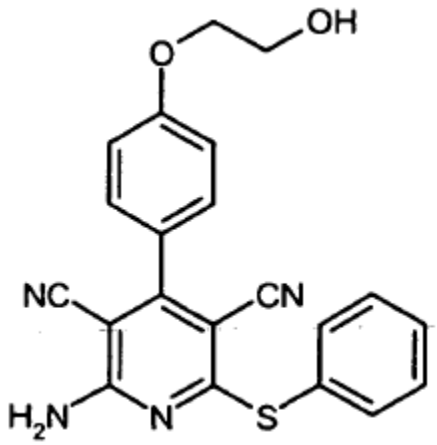
1,63 g (6,90 mmol) del compuesto del ejemplo 9A se disponen previamente en 25 ml de etanol seco y se mezclan sucesivamente con 957 mg (14,49 mmol) de dinitrilo de ácido malónico, 798 mg (7,24 mmol) de tiofenol y 21 mg (0,21 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se calienta durante 2 h a reflujo. Tras enfriar hasta TA se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio y el residuo se purifica directamente por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (eluyente: diclorometano/metanol 60:1). Le sigue una purificación adicional por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

Rendimiento: 850 mg (27 % d. t.)

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,63 min; EM (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99A

2-Amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(fenilsulfanil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



El compuesto del título se prepara partiendo de 4-(2-hidroxietoxi)-benzaldehído de forma análoga al ejemplo 98A.

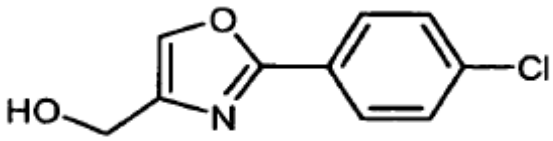
Rendimiento: 21 % d. t.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,83-7,19 (s. a., 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 5,10-4,75 (s. a., 1H), 4,10 (t, 2H), 3,75 (t, 2H).

CL-EM (Procedimiento 7): R, = 1,76 min; EM (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100A

[2-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metanol



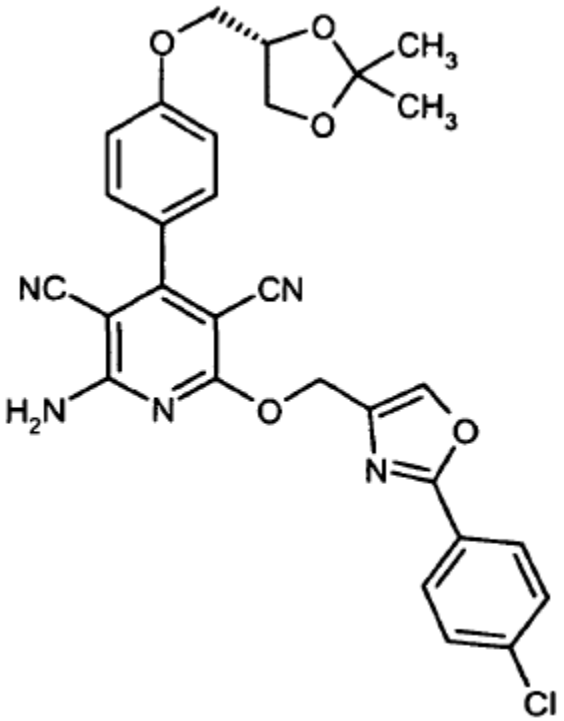
2,00 g (8,77 mmol) del compuesto del ejemplo 17A se suspenden en 175 ml (17,54 mmol) de 0,1 N hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a reflujo. La mezcla madre se enfría después con hielo hasta 0 ºC, precipitando lentamente un precipitado. La mezcla se mezcla con aproximadamente 100 ml de diclorometano y 5 ml de etanol. Se separan las fases. La fase acuosa se ajusta a pH 7 y se extrae dos veces con 50 ml en cada caso de diclorometano (en cada caso con 3 ml de etanol). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio. Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se seca el residuo a vacío.

Rendimiento: 1,20 g (65 % d. t.)

CL-EM (Procedimiento 8): R_t = 3,05 min; EM (ESIpos): m/z = 210 $[M+H]^+$.

Ejemplo 101A

2-Amino-6-{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi)-4-(4-([(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



122 mg (1,09 mmol) de terc-butilato de potasio se suspenden en 2 ml de 1,2-dimetoxietano seco. Después se añaden uno tras otro 229 mg (1,09 mmol) del compuesto del ejemplo 100A y 100 mg (0,22 mmol) del compuesto del ejemplo 98A. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 60 ºC y tras enfriar 10 h más a TA. La mezcla madre se mezcla después con 5 ml de agua. El precipitado que precipita se separa por succión y se lava una vez con aproximadamente 2 ml de agua fría. Le sigue una purificación por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

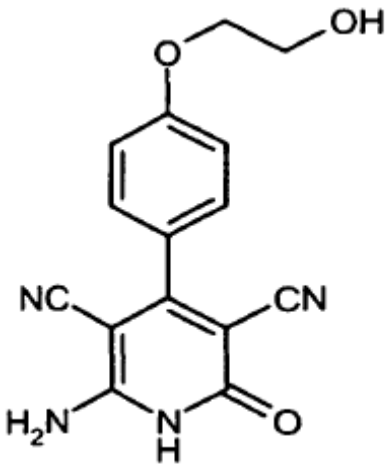
Rendimiento: 70 mg (58 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,47 (s, 1H), 8,18-7,89 (s. a., 2H), 8,01 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,82 min; EM (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$.

Ejemplo 102A

6-Amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3,5-dicarbonitrilo



500 mg (1,29 mmol) del compuesto del ejemplo 99A se disponen previamente en 6,4 ml de etanol. Tras la adición de 2,57 g (28,96 mmol) de hidróxido de sodio se agita durante 30 min a 80 ºC, generándose una solución transparente. Tras enfriar hasta TA se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se lleva a 3 ml de agua y se ajusta a ácido con ácido clorhídrico 1 N, hasta que precipita un precipitado amarillento. La suspensión se agita durante 3 h a TA. El precipitado se separa por filtración, se lava con aproximadamente 5 ml de agua y poco etanol y después se recristaliza una vez más en aproximadamente 10 ml de etanol. El producto así obtenido se usa sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

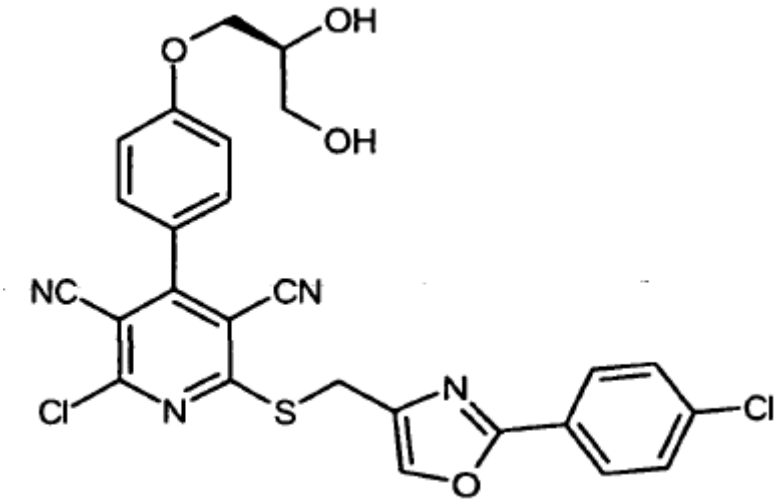
Rendimiento: 153 mg (36 % d. t., 89 % de pureza)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,85-11,72 (s. a., 1H), 7,87-7,60 (s. a., 2H), 7,43 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,08-4,52 (s. a., 1H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (t, 2H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 1,29 min; EM (ESIpos): m/z = 297 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103A

2-Cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}tio)-4-(4-{[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]-oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



569 mg (4,86 mmol) de nitrito de isopentilo y 653 mg (4,86 mmol) de cloruro de cobre (II) se disponen previamente en 20 ml de acetonitrilo seco y se mezclan con 465 mg (0,81 mmol) del compuesto del ejemplo 58A. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a 60 ºC. Tras enfriar hasta TA se mezcla la mezcla madre con 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrae dos veces con 30 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas

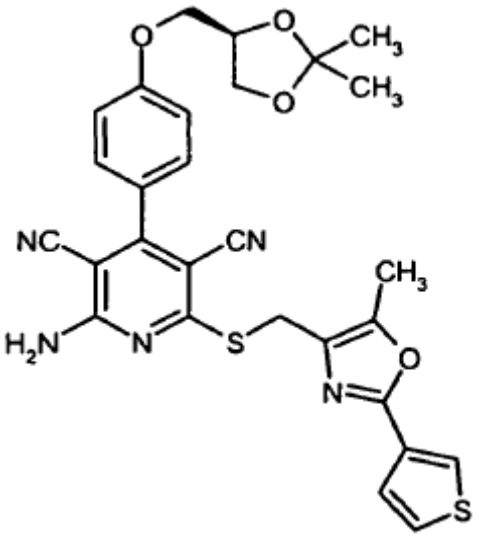
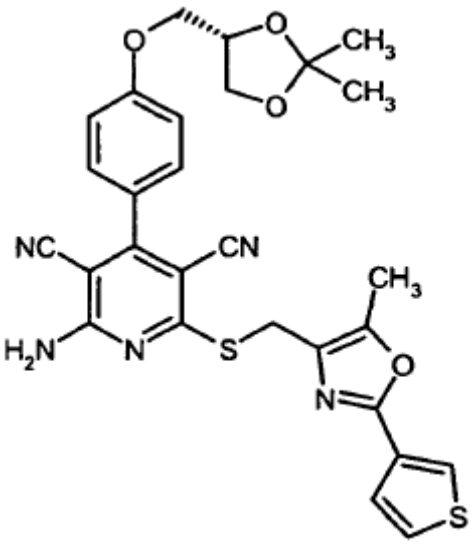
reunidas se lavan una vez en cada caso con 10 ml de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio y 10 ml de solución acuosa sat. de cloruro de sodio. Tras secar sobre sulfato de magnesio se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto, que se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 108 mg (18 % d. t., 73 % de pureza)

CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 3,85 min; EM (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$.

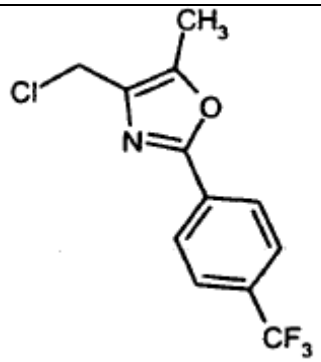
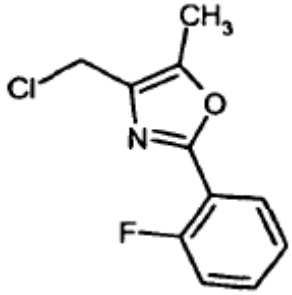
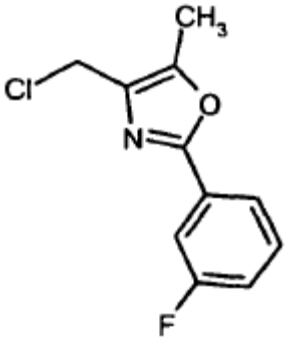
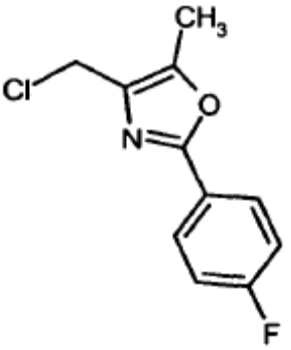
Los ejemplos expuestos en la tabla 6 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 46A:

Tabla 6

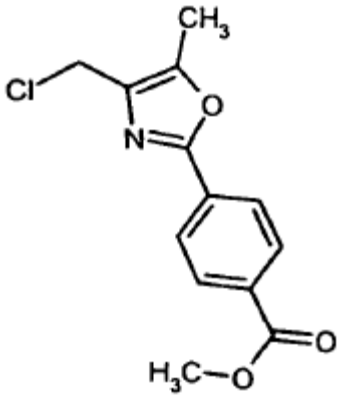
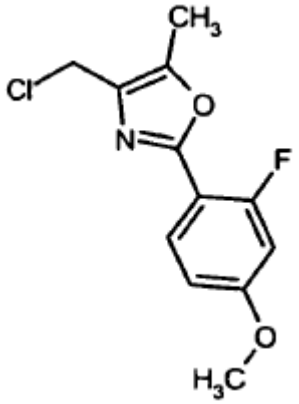
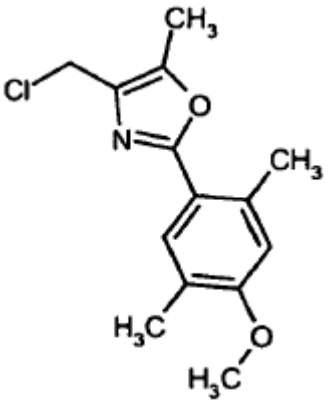
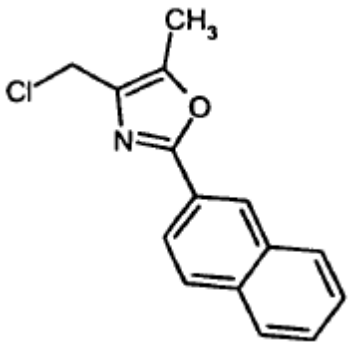
Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ=
104A	 (93 % d. t.)	2,82 min (3); m/z = 560	8,16-7,95 (s. a., 2H), 8,11 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
105A	 (76 % d. t.)	2,82 min (3); m/z = 560	8,17-7,95 (s. a., 2H), 8,11 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Los compuestos expuestos en la tabla 7 pueden prepararse a partir de los correspondientes materiales de partida de forma análoga a las etapas previas de los ejemplos 16A y 34A

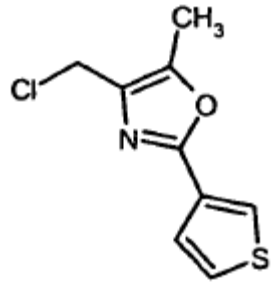
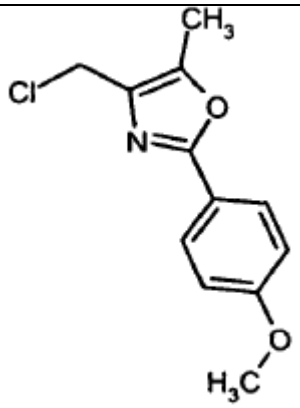
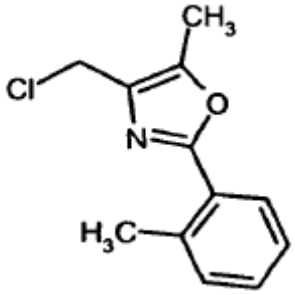
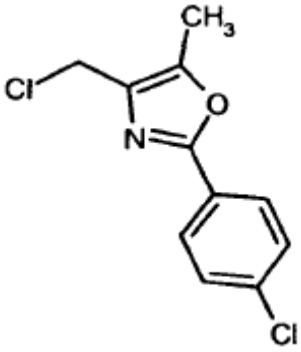
Tabla 7

Ejemplo Nº	Estructura	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ =
106A		2,73 min (3); m/z = 276	8,13 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 4,79 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).
107A		2,31 min (3); m/z = 226	7,98 (dt, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).
108A		2,45 min (3); m/z = 226	7,78 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (q, 1H), 7,37 (dt, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).
109A		2,42 min (3); m/z = 226	7,98 (dd, 2H), 7,37 (pseudo-t, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

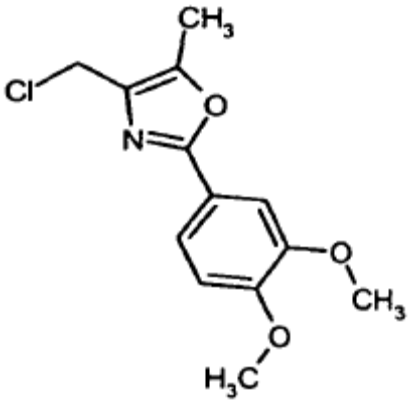
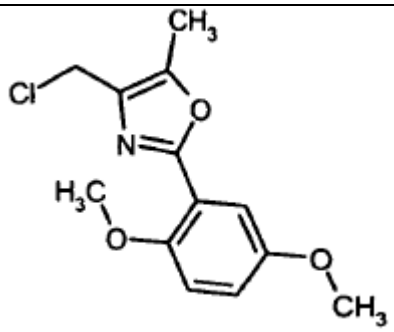
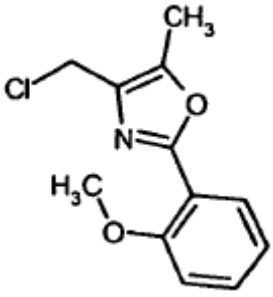
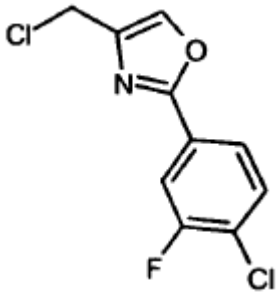
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
110A		2,42 min (3); m/z = 266	8,12-8,04 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).
111A		2,38 min (3); m/z = 256	7,88 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).
112A		2,79 min (3); m/z = 266	7,65 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).
113A		2,75 min (3); m/z = 258	8,54 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

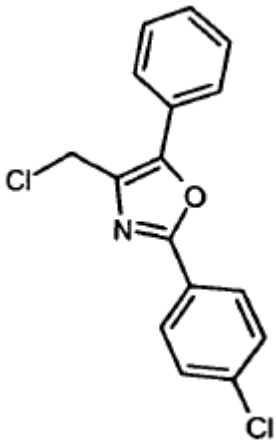
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
114A		2,21 min (3); m/z = 214	8,14 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).
115A		2,36 min (3); m/z = 238	7,87 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).
116A		2,60 min (3); m/z = 221	7,88 (d, 1H), 7,43-7,31 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).
117A		2,63 min (3); m/z = 242	7,94 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

(continuación)

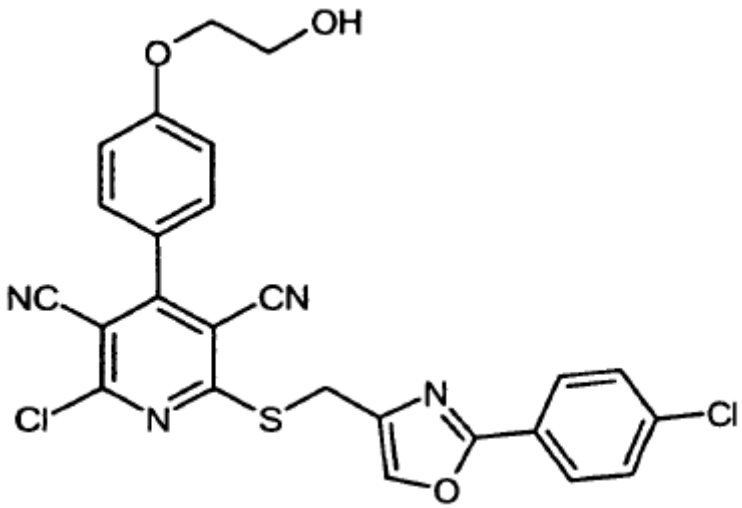
Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
118A		2,19 min (3); m/z = 268	7,50 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).
119A		2,21 min (3); m/z = 268	7,30 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).
120A		2,19 min (3); m/z = 238	7,78 (d, 1H), 7,49 (dt, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).
121A		1,28 min (14); m/z = 246	

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
122A		2,84 min (6); m/z = 304	8,10 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,60 (t, 2H), 7,50 (t, 1H), 4,98 (s, 2H).

Ejemplo 123A

2-Cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-piridin-3,5-dicarbonitrilo



156 mg (1,33 mmol) de nitrito de isopentilo y 179 mg (1,33 mmol) de cloruro de cobre (II) se disponen previamente en 17 ml de acetonitrilo seco y se mezclan con 336 mg (0,67 mmol) del compuesto del ejemplo 15. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a 60 ºC. La mezcla madre se mezcla después con 17 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrae dos veces con 30 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio. Tras eliminar el disolvente se usa el producto bruto sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 410 mg (78 % d. t., 67 % de pureza).

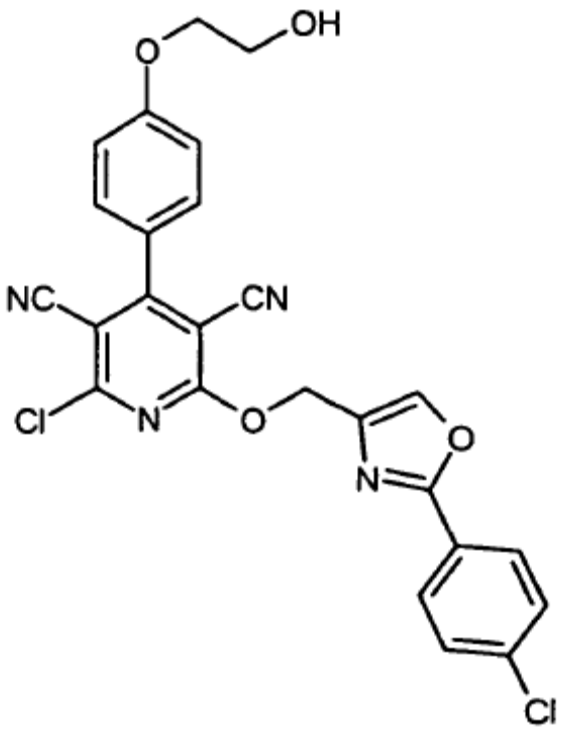
Una alícuota de 85 mg del producto bruto se purifica por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtienen así 14 mg del compuesto objetivo puro.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,62 (dd, 4H), 7,19 (d, 2H), 4,98-4,88 (s. a., 1H), 4,58 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,79-3,71 (s. a., 2H).

CL-EM (Procedimiento 14): R_t = 1,46 min; EM (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124A

2-Cloro-6-{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi}-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo

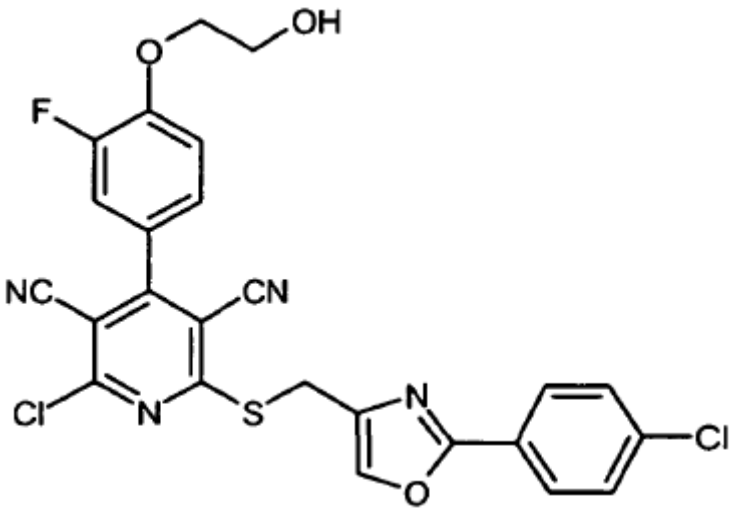


El compuesto del se prepara de manera análoga al ejemplo 123A partiendo del ejemplo 110.

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,76 min; EM (ESIpos): m/z = 507 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125A

2-Cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



150 mg (0,287 mmol) de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo (ejemplo 20) se disponen previamente en 20 ml de acetonitrilo, se mezclan con 258 µl (1,724 mmol) de nitrito de isoamilo así como 232 mg (1,724 mmol) de cloruro de cobre (II) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añade después sobre solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtienen 25 mg (16 % d. t.) del compuesto

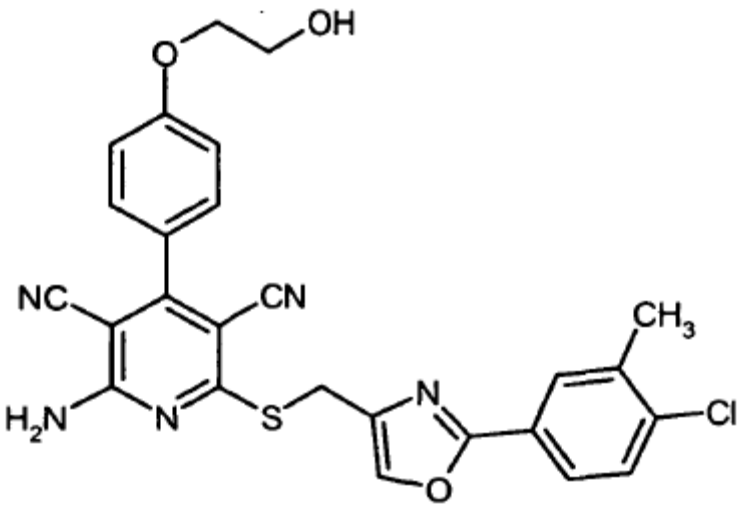
objetivo.

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,43 min; EM (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

2-Amino-6-({[2-(4-cloro-3-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



52 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 89 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 28A se suspenden junto con 42 mg (0,50 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 1,8 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a TA. La mezcla madre se filtra después y el filtrado se purifica directamente por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

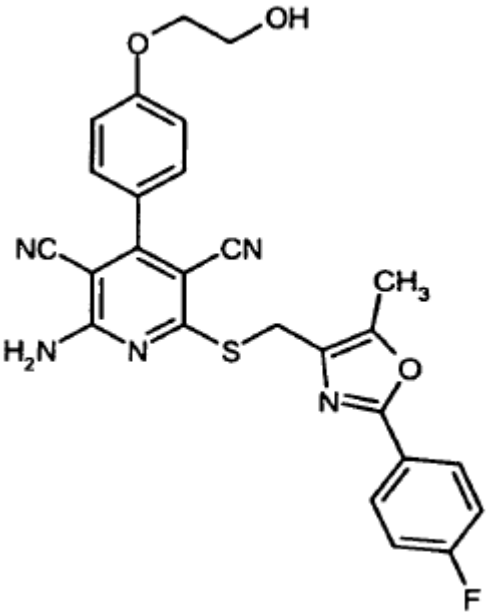
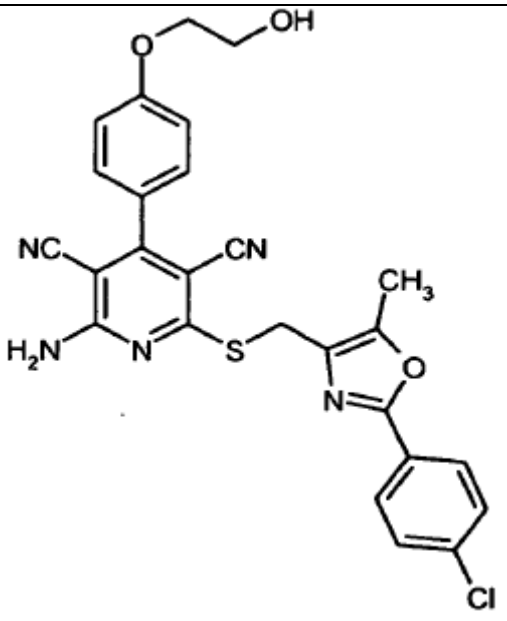
Rendimiento: 16 mg (38 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,36 (s, 1H), 8,30-7,90 (s. a., 2H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,73 (dt, 2H), 2,41 (s, 3H).

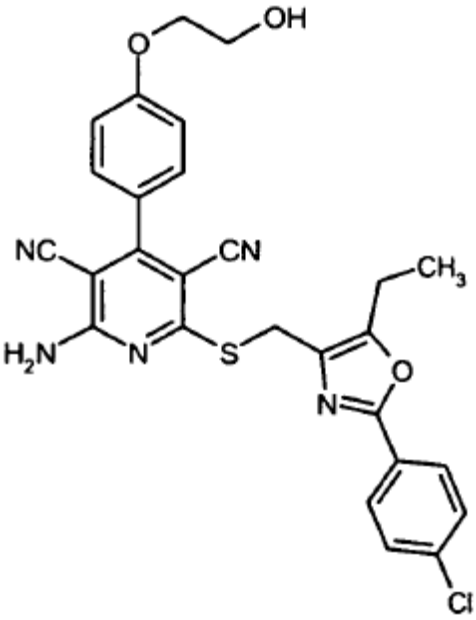
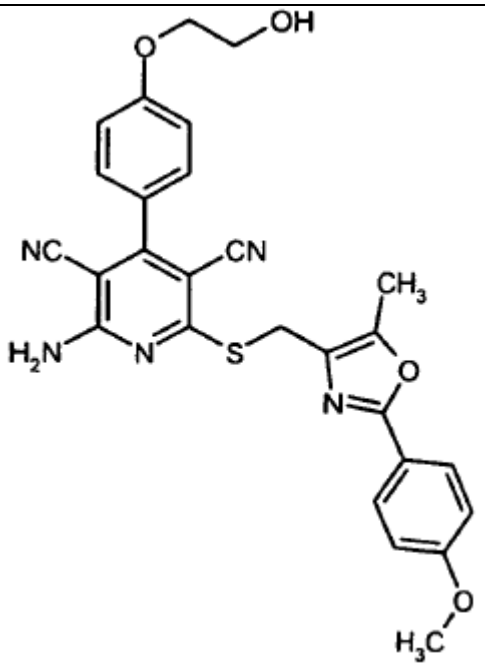
CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 2,36 min; EM (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$.

Los ejemplos expuestos en la tabla 8 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 1:

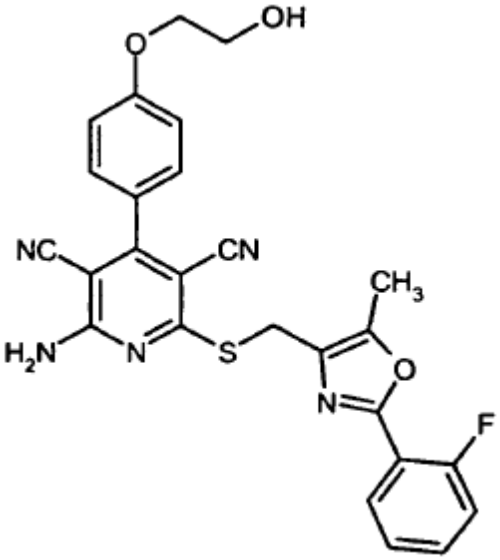
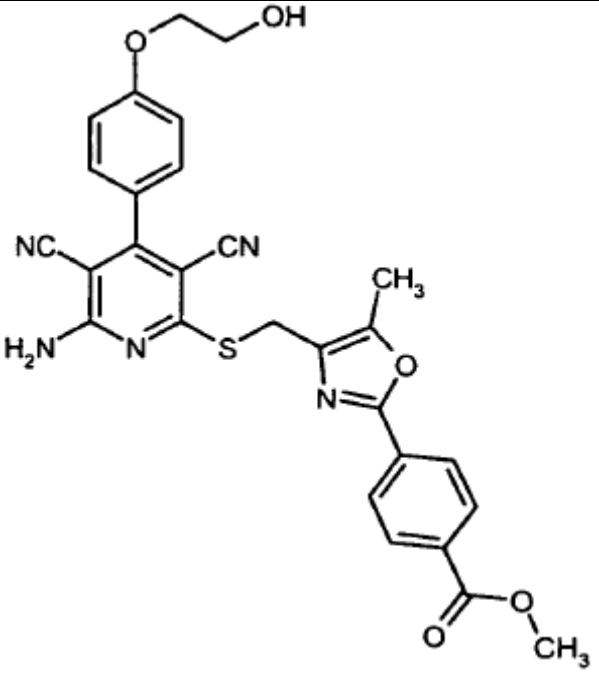
Tabla 8

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
2	 (80 % d. t.)	3,63 min (4); m/z = 502	8,22-7,93 (s. a., 2H), 7,97 (d, 1H), 7,95 (d, 1H),7,49(d, 2H),7,36 (t, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,99 (t, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,73 (dt, 2H), 2,45 (s, 3H).
3	 (47 % d. t.)	2,15 min (7); m/z = 518	8,18-7,96 (s. a., 2H), 7,92 (d, 2H), 7,59 (d, 2H),7,48(d, 2H),7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,73 (dt, 2H), 2,47 (s, 3H).

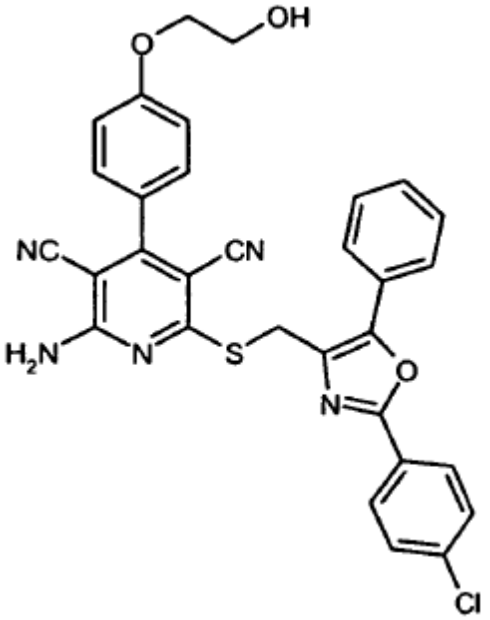
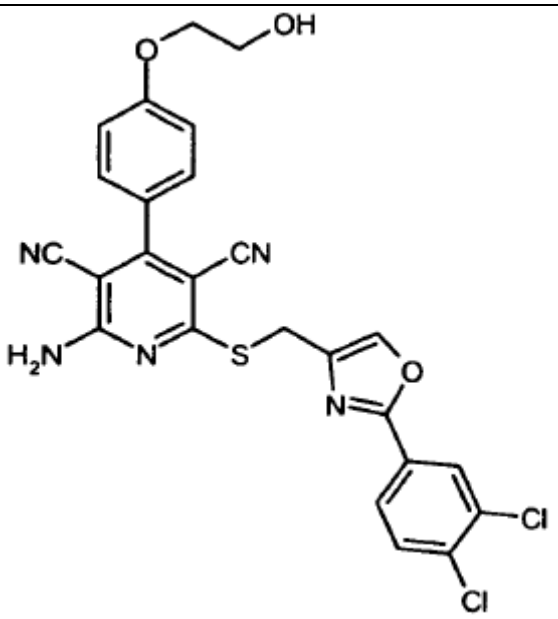
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
4	 (40 % d. t.)	2,43 min (6); m/z = 532	8,23-7,89 (s. a., 2H), 7,95 (d, 2H), 7,59 (d, 2H),7,48(d, 2H),7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,07 (t, 2H),3,74(q, 2H),2,38 (dt, 2H), 1,20 (t, 3H).
5	 (66 % d. t.)	2,53 min (3); m/z = 514	8,17-7,92 (s. a., 2H), 7,85 (d, 2H), 7,48 (d, 2H),7,12(d, 2H),7,05 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (dt, 2H), 2,44 (s, 3H).

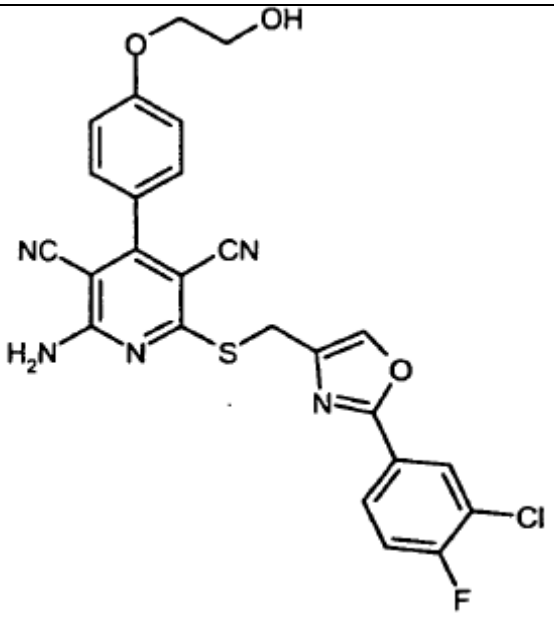
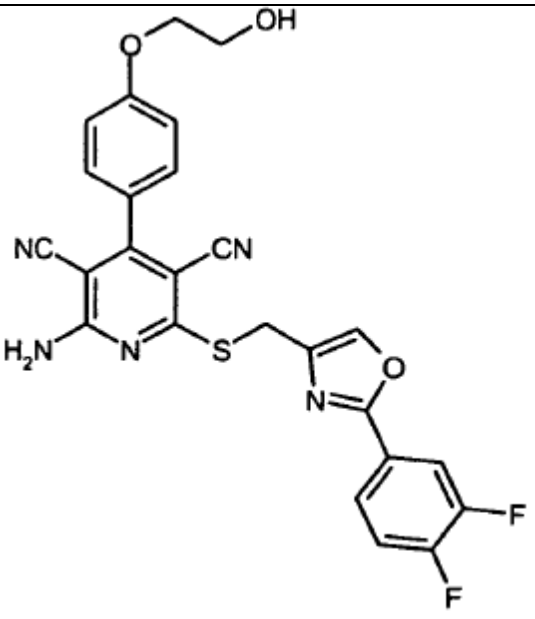
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
6	 (53 % d. t.)	2,50 min (3); m/z = 502	8,19-7,92 (s. a., 2H), 7,96 (t, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,93-7,31 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).
7	 (16 % d. t.)	3,44 min (5); m/z = 542	8,12-7,98 (m, 6H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (dt, 2H), 2,50 (s, 3H).

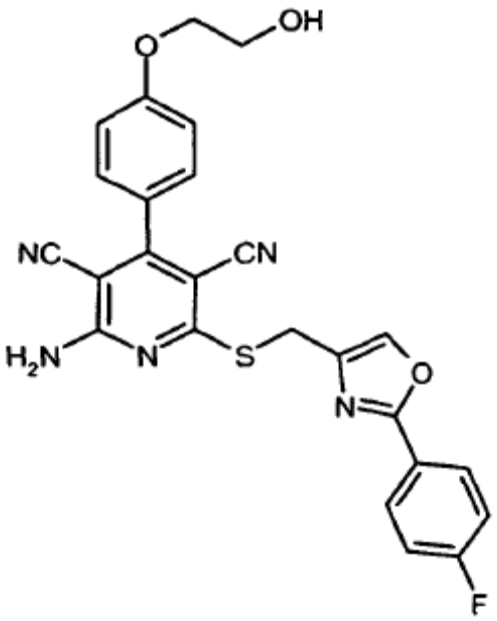
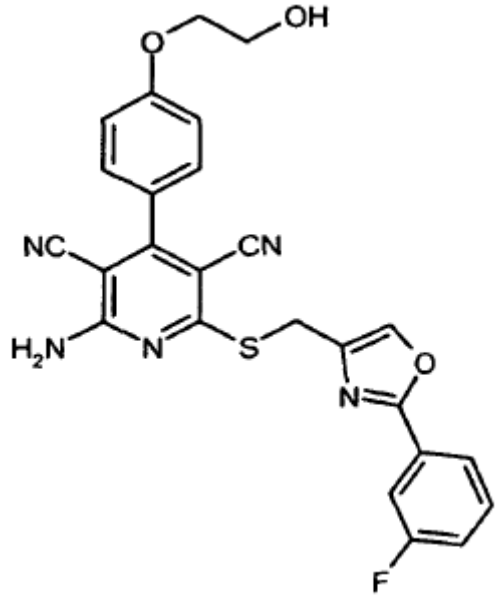
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
8	 (42 % d. t.)	3,10 min (3); m/z = 580	8,10 (d, 2H), 7,99-7,89 (s. a., 2H), 7,85 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,73 (dt, 2H).
9	 (84 % d. t.)	2,84 min (3); m/z= 538	8,41 (s, 1H), 8,28-7,97 (s. a., 2H), 8,11 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H),7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,75 (dt, 2H).

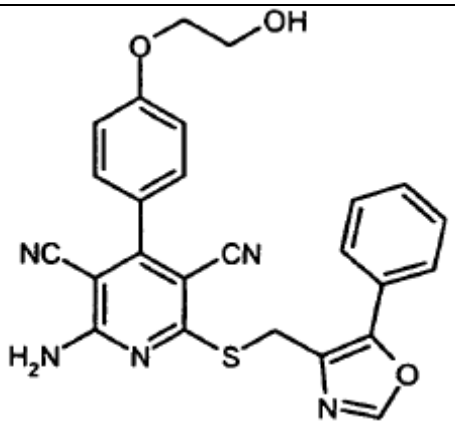
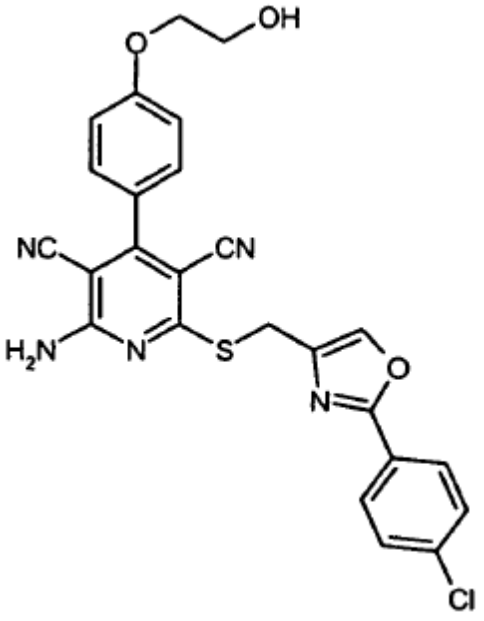
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
10	 (87 % d. t.)	2,70 min (3); m/z = 522	8,39 (s, 1H), 8,28-7,91 (s. a., 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,59 (pseudo-t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,73 (dt, 2H).
11	 (71 % d. t.)	2,43 min (9); m/z = 506	8,39 (s, 1H), 8,30-7,91 (s. a., 2H), 7,96 (dt, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,62 (q, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,73 (q, 2H).

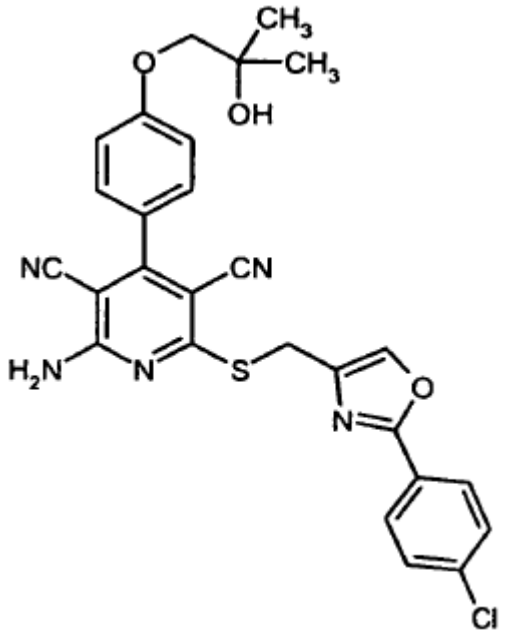
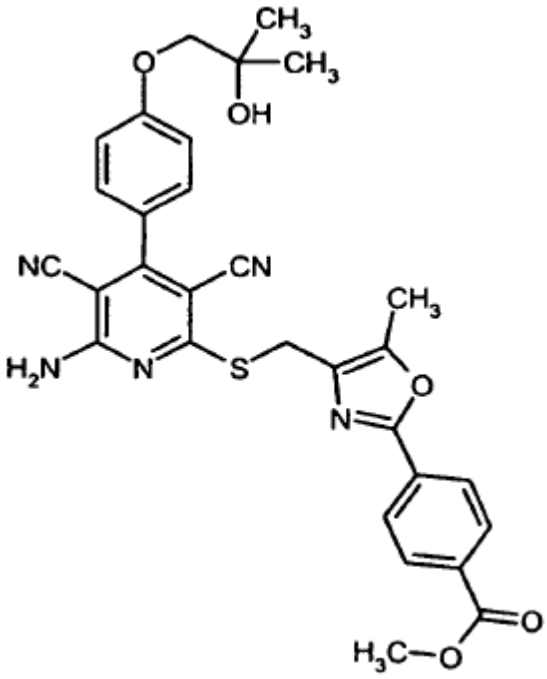
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
12	 (75 % d. t.)	2,44 min (9); m/z = 488	8,34 (s, 1H), 8,26-7,93 (s. a., 2H), 8,02 (d, 1H), 8,01 (d, 1H),7,47(d, 2H),7,37 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (q, 2H).
13	 (72 % d. t.)	2,41 min (9); m/z = 488	8,48 (s, 1H), 8,27-7,93 (s. a., 2H), 7,83 (d, 1H), 7,72 (d, 1H),7,60(q, 1H),7,47 (d, 2H), 7,39 (dt, 1H), 7,11 (d, 2H), 4,97 (t, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,75 (q, 2H).

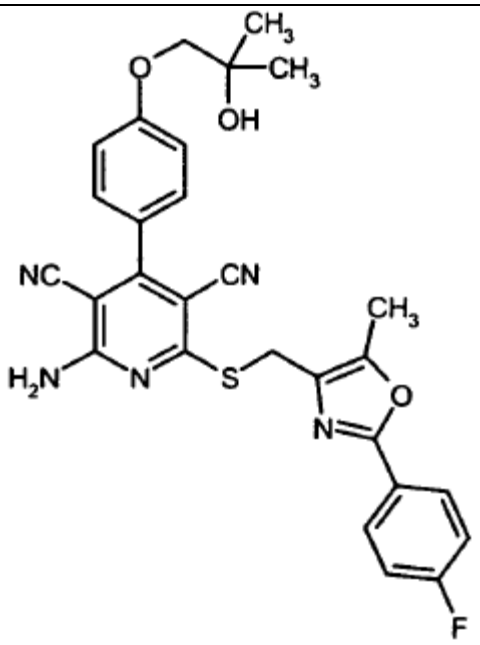
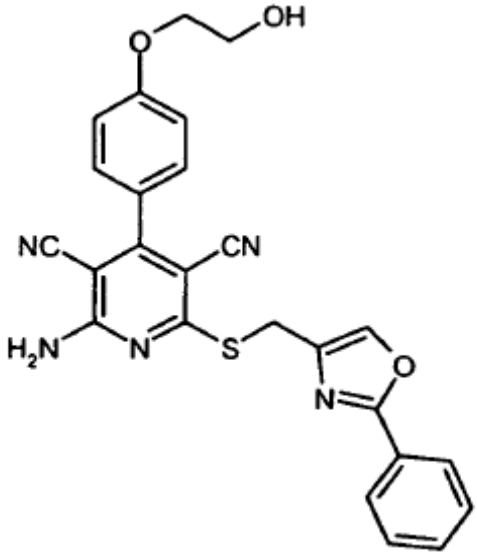
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
14	 (9 % d. t.)	2,29 min (9); m/z = 470	8,48 (s, 1H), 7,98-7,82 (s. a., 2H), 7,72 (d, 2H), 7,58-7,43 (m, 5H), 7,11 (d, 2H), 4,93 (t, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H).
15	 (77 % d. t.)	2,53 min (3); m/z = 504	8,37 (s, 1H), 8,31-7,89 (s. a., 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H),7,46(d, 2H),7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (q, 2H).

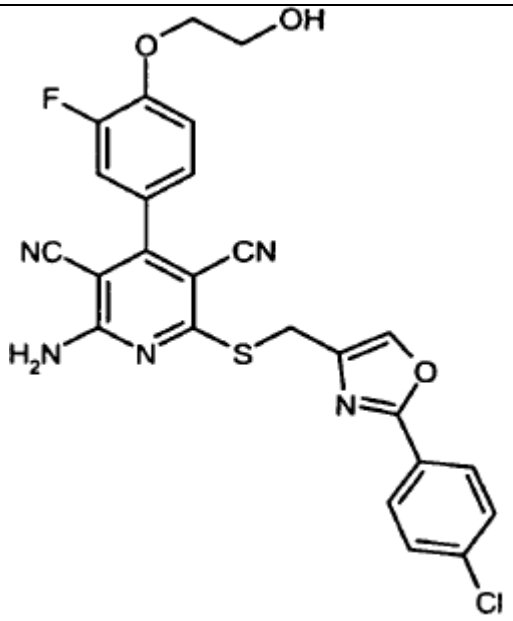
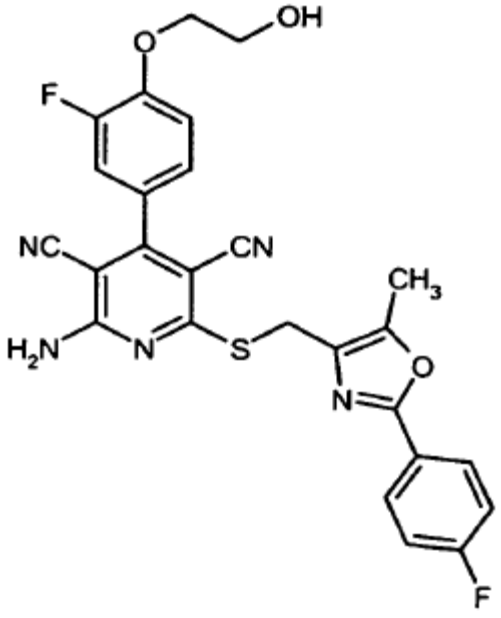
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
16	 (27 % d. t.)	2,83 min (3); m/z = 532	8,38 (s, 1H), 8,27-7,93 (s. a., 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,45 (d, 2H),7,09 (d, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).
17	 (17 % d. t.)	3,83 min (4); m/z = 570	8,20-7,94 (s. a., 2H), 8,13-8,05 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

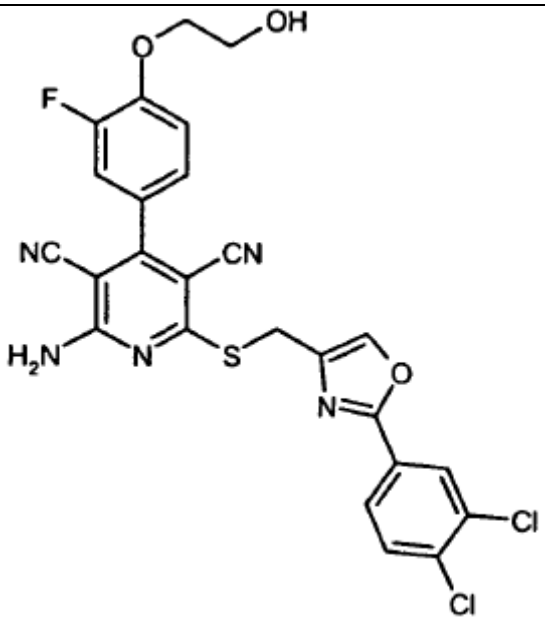
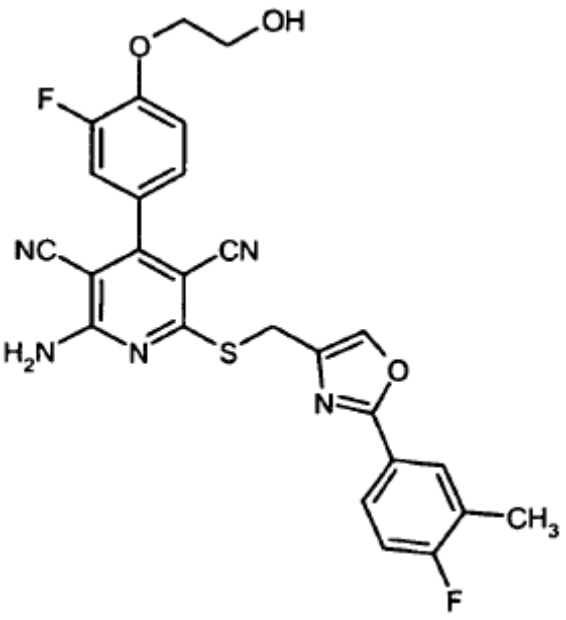
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
18	 (30 % d. t.)	2,76 min (3); m/z = 530	8,20-7,93 (s. a., 2H), 7,97 (dd, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,35 (pseudo-t, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).
19	 (54 % d. t.)	2,49 min (3); m/z = 470	8,34 (s, 1H), 8,27-7,89 (s. a., 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,73 (q, 2H).

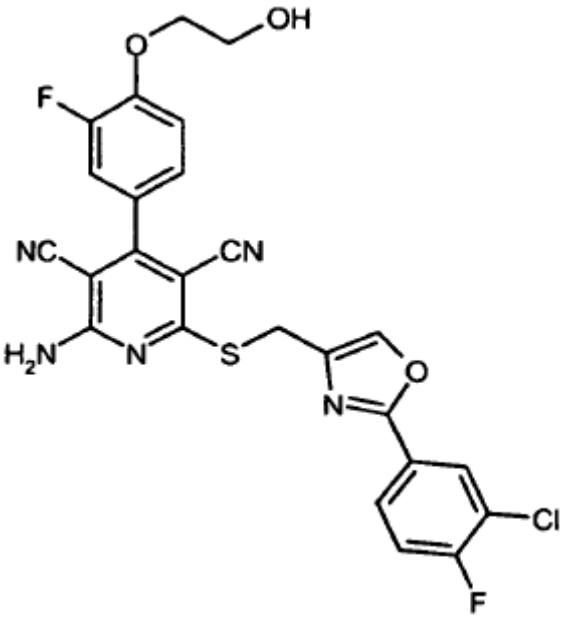
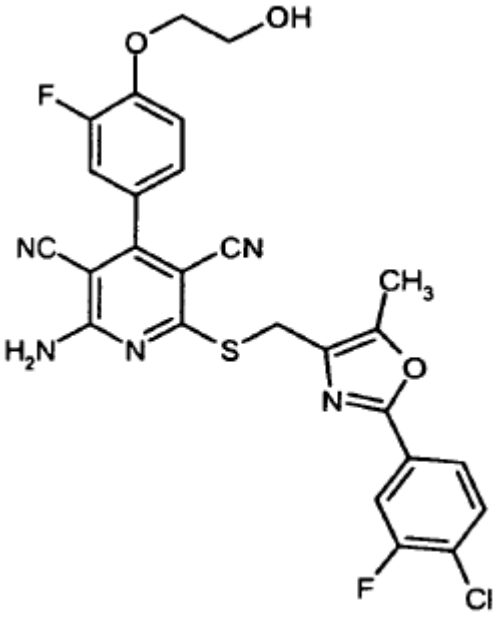
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
20	 (82 % d. t.)	1,30 min (14); m/z = 522	8,36 (s, 1H), 8,31-8,02 (s. a., 2H), 7,98 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 4,96 (t, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,76 (q, 2H).
21	 (84 % d. t.)	1,26 min (14); m/z = 520	8,25-8,00 (s. a., 2H), 7,98 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 4,96 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,75 (q, 2H), 2,47 (s, 3H).

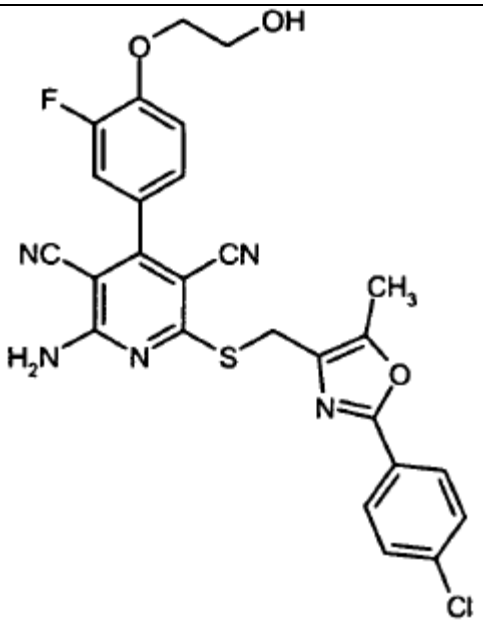
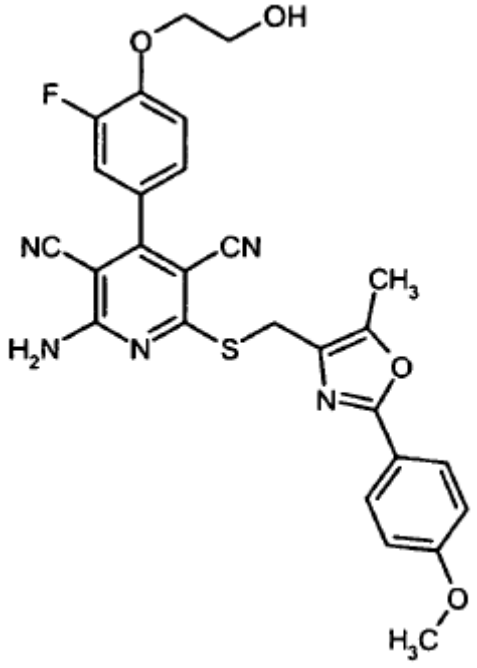
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
22	 (87 % d. t.)	1,39 min (14); m/z = 556	8,42 (s, 1H), 8,34-7,98 (s. a., 2H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H),7,81(d, 1H),7,49 (dd, 1H), 7,49-7,39 (m, 4H), 4,97 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,78 (q, 2H).
23	 (69 % d. t.)	1,29 min (14); m/z = 520	8,33 (s, 1H), 8,29-7,97 (s. a., 2H), 7,91 (dd, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 4,96 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,76 (q, 2H), 2,31 (s, 3H).

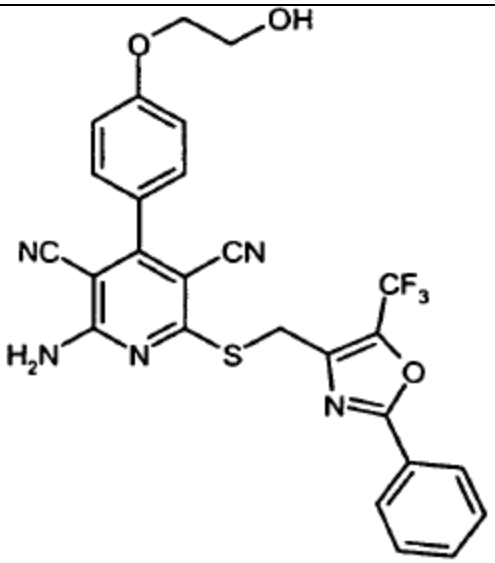
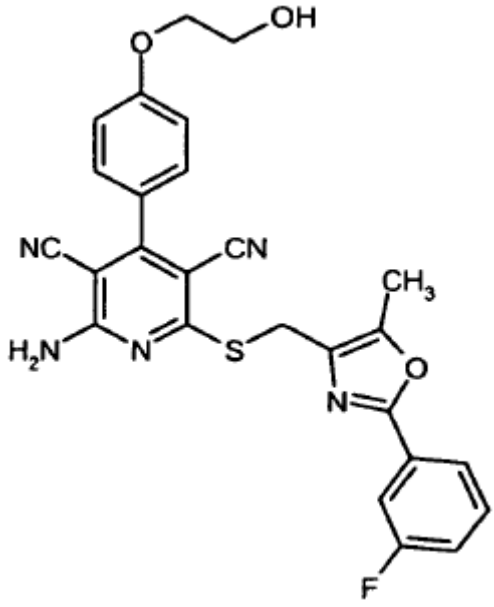
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
24	 (69 % d. t.)	2,76 min (3); m/z = 540	8,39 (s, 1H), 8,33-7,90 (s. a., 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H),7,35(q, 1H),7,33 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,77 (q, 2H).
25	 (67 % d. t.)	2,87 min (3); m/z = 554	8,27-7,98 (s. a., 2H), 7,86 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 4,97 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,77 (q, 2H), 2,49 (s, 3H).

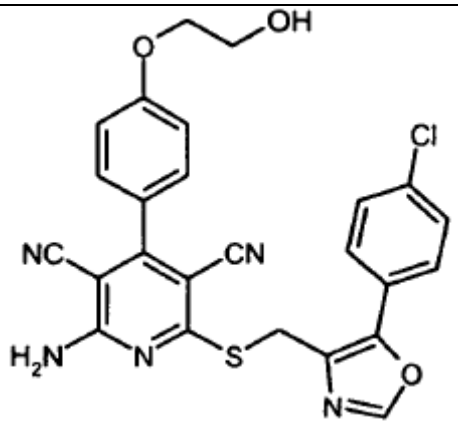
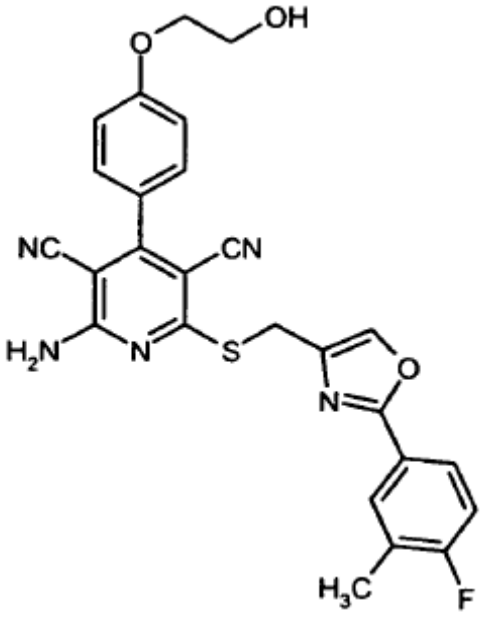
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
26	 (74 % d. t.)	2,81 min (3); m/z = 536	8,23-7,99 (s. a., 2H), 7,92 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,36 (q, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,77 (q, 2H), 2,46 (s, 3H).
27	 (89 % d. t.)	2,61 min (3); m/z = 532	8,24-8,03 (s. a., 2H), 7,86 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H),7,36(q, 1H),7,34 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 4,96 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (q, 2H), 2,45 (s, 3H).

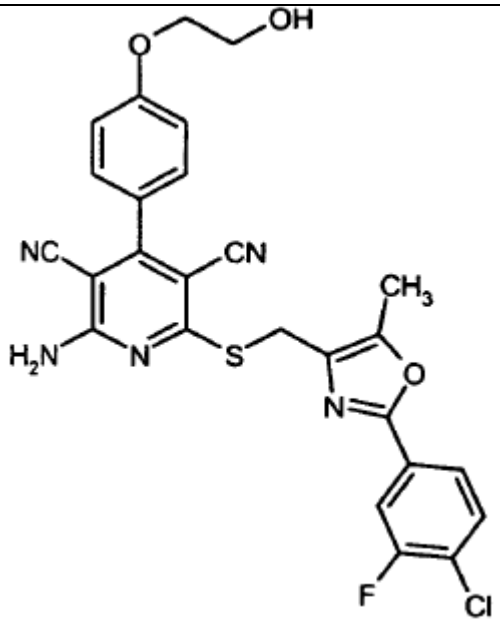
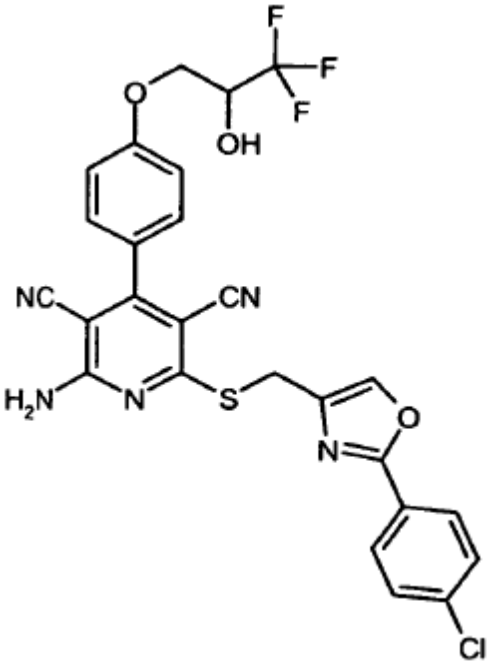
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
28	 (80 % d. t.)	2,77 min (3); m/z = 538	8,11-7,92 (s. a., 2H), 8,05 (d, 2H), 7,69-7,57 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H).
29	 (45 % d. t.)	2,20 min (6); m/z = 502	8,19-7,95 (s. a., 2H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H),7,57(q, 1H),7,49 (d, 2H), 7,36 (dt, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1 H), 4,52 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,75 (q, 2H), 2,48 (s, 3H).

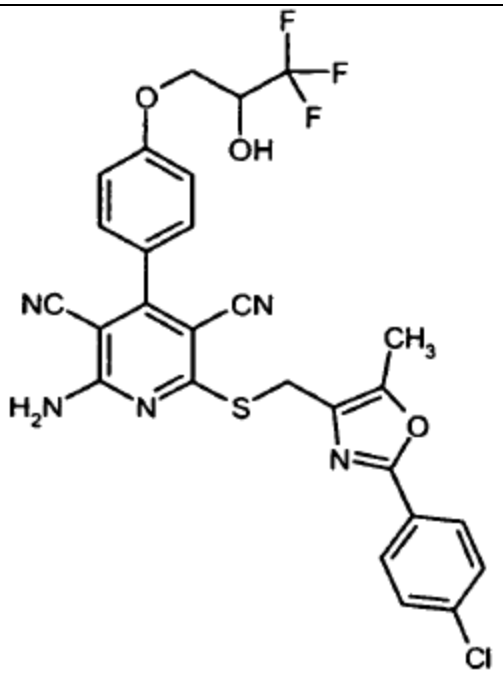
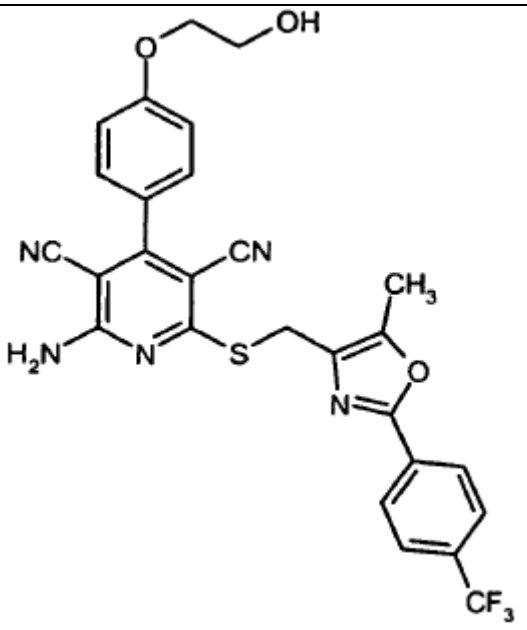
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
30	 (79 % d. t.)	1,22 min (14); m/z = 504	8,49 (s, 1H), 8,06-7,89 (s. a., 2H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H),7,48(d, 2H),7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (q, 2H).
31	 (56 % d. t.)	2,23 min (6); m/z = 502	8,33 (s, 1H), 8,23-7,98 (s. a., 2H), 7,92 (d, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,30 (t, 1H),7,10(d, 2H),4,91 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 2,31 (s, 3H).

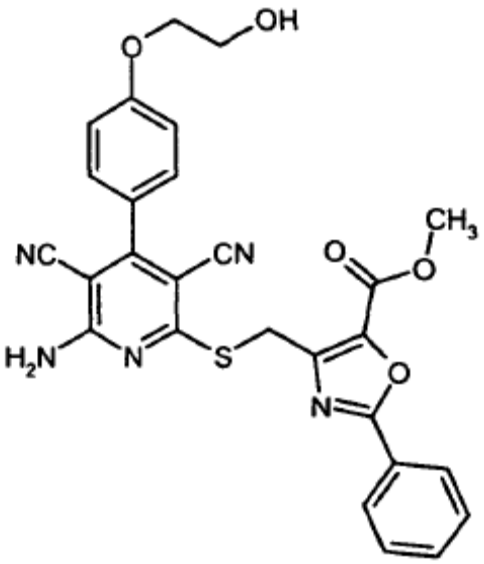
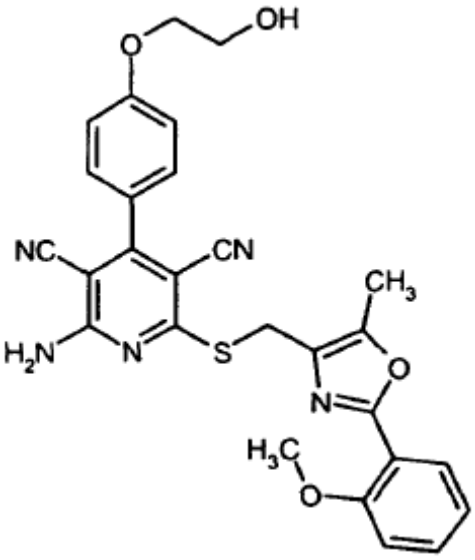
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
32	 (61 % d. t.)	2,83 min (3); m/z = 536	8,22-7,93 (s. a., 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 2,48 (s, 3H).
33	 (48 % d. t.)	2,34 min (7); m/z = 572	8,37 (s, 1H), 8,27-7,91 (s. a., 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H),7,14 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,27 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H).

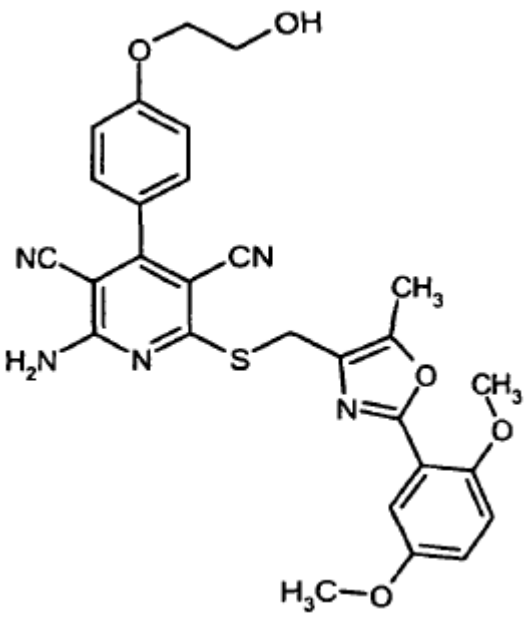
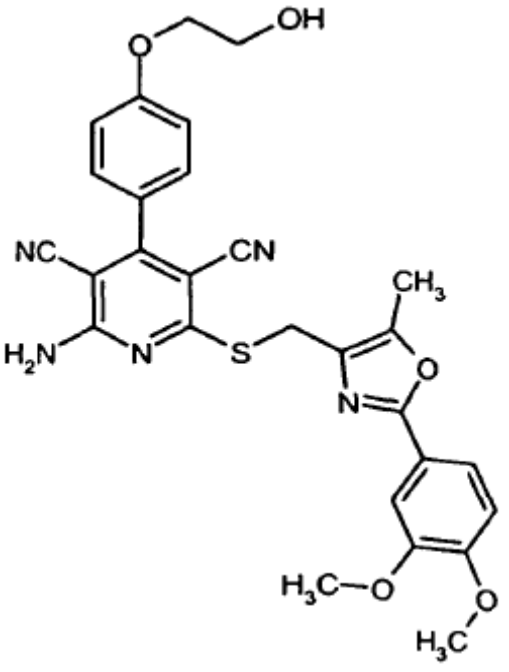
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
34	 (61 % d. t.)	2,41 min (7); m/z = 586	8,21-7,98 (s. a., 2H), 7,92 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H),7,14 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 2,48 (s, 3H).
35	 (46 % d. t.)	2,20 min (7); m/z = 552	8,17-7,95 (s. a., 2H), 8,11 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,48 (d, 2H),7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,08 (t, 2H),3,75(q, 2H),2,50 (s, 3H).

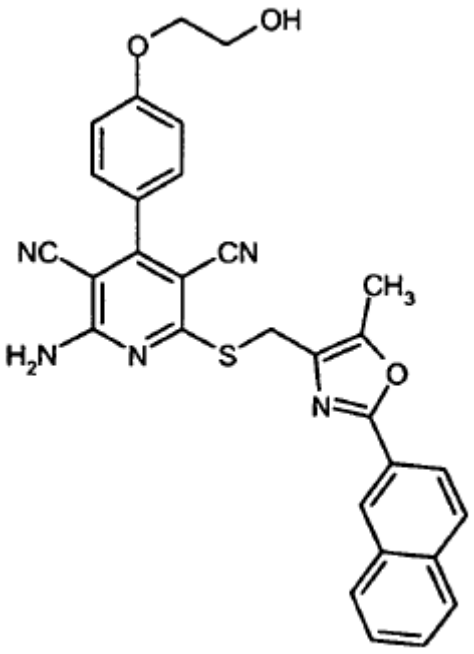
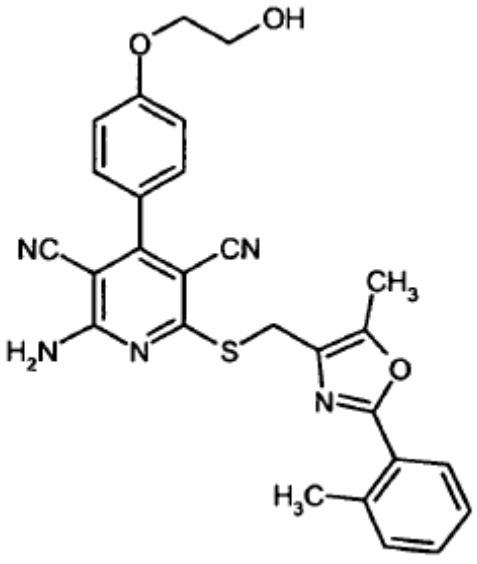
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
36	 (35 % d. t.)	2,60 min (3); m/z = 528	8,11-7,91 (s. a., 2H), 8,05 (d, 2H), 7,67-7,06 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (q, 2H).
37	 (80 % d. t.)	1,16 min (14); m/z = 514	8,17-7,96 (s. a., 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,19 (d, 1H),7,11(d, 2H),7,06 (t, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (q, 2H), 2,45 (s, 3H).

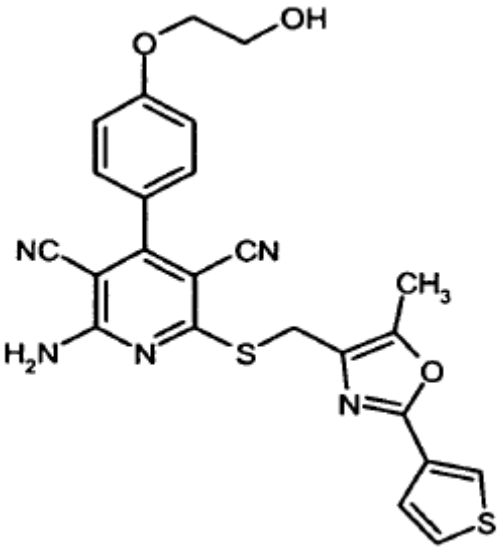
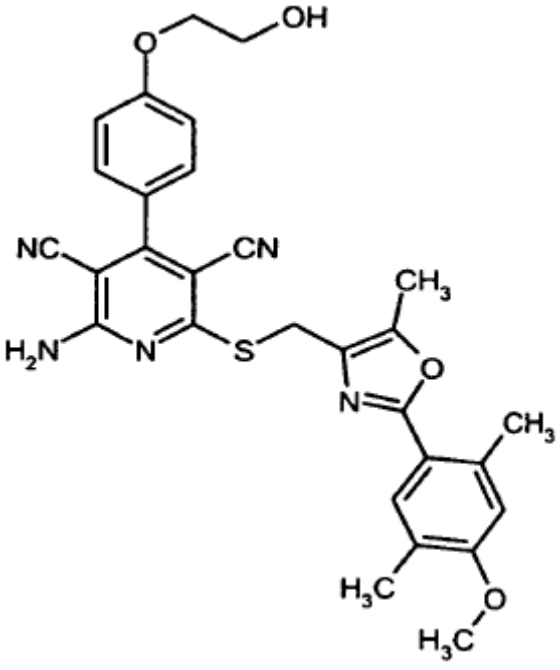
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
38	 (86 % d. t.)	1,16 min (14); m/z = 544	8,13-7,99 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,15-7,08 (m, 3H), 7,06 (dd, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).
39	 (59 % d. t.)	2,29 min (3); m/z = 544	8,15-7,96 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (q, 2H), 2,45 (s, 3H).

(continuación)

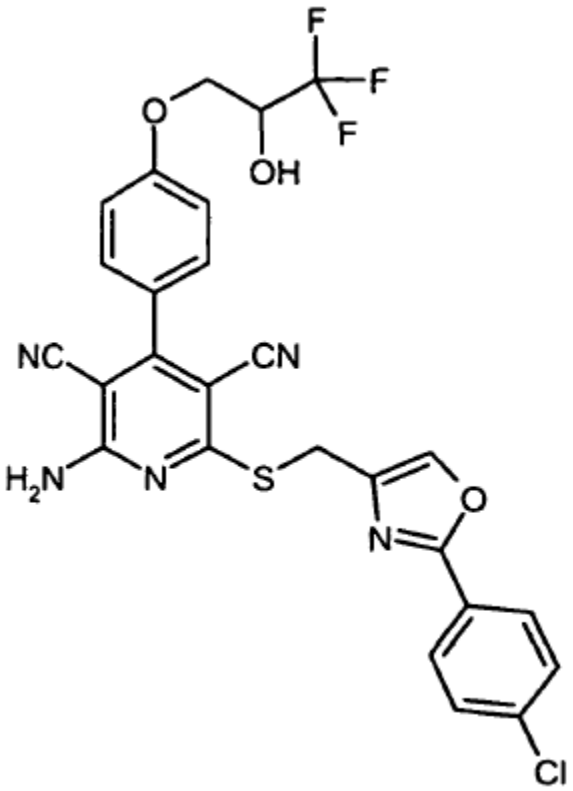
Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
40	 (91 % d. t.)	1,35 min (14); m/z = 534	8,53 (s, 1H), 8,22-7,94 (s. a., 2H), 8,15-8,08 (m, 1H), 8,04 (s, 2H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 2,49 (s, 3H).
41	 (97 % d. t.)	1,30 min (14); m/z = 498	8,17-7,93 (s. a., 2H), 7,87 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H),7,11(d, 2H),4,91 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ=
42	 (85 % d. t.)	2,17 min (15); m/z = 490	8,17-7,94 (s. a., 2H), 8,11 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H),7,52(d, 1H),7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,45 (s, 3H).
43	 (93 % d. t.)	2,21 min (7); m/z = 542	8,17-7,95 (s. a., 2H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, 2H),7,11(d, 2H),6,91 (s, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (q, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Ejemplo 44

(+)-2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



El compuesto racémico del ejemplo 33 (67 mg) se separa mediante cromatografía HPLC en fase quiral en los dos enantiómeros (*véase también el ejemplo 45*) [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 mm, 250 mm x 20 mm; Eluyente: Etanol; Flujo: 10 ml/min; Temperatura: 35 ºC; Detección: 220 nm].

Enantiómero (+):

Rendimiento: 33 mg

R_t = 6,86 min [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; Eluyente: Etanol; Flujo: 1 ml/min; Temperatura: 40 ºC]

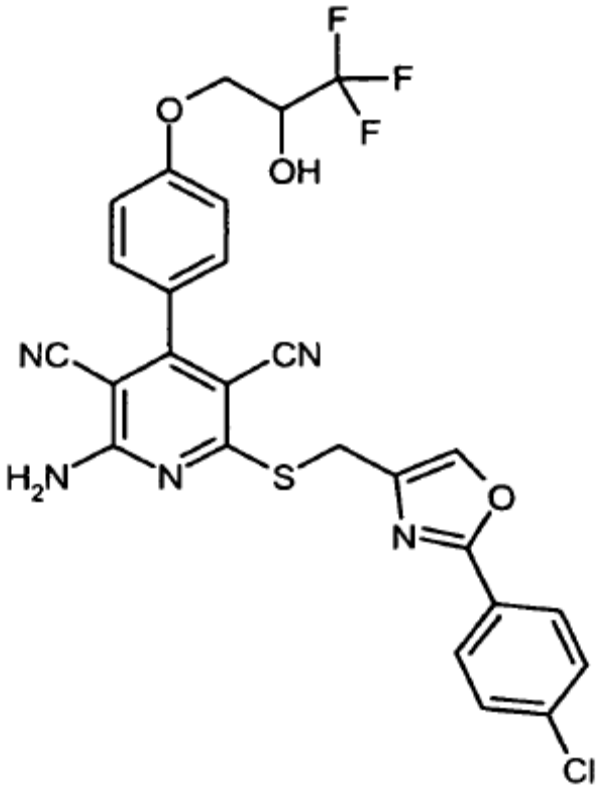
Valor de rotación específica: +1,2º (c = 0,43 g/100 ml, Metanol, n = 589 nm, T = 20,4 ºC)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,37 (s, 1H), 8,28-7,91 (s. a., 2H), 7,98 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,28 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H).

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,34 min; EM (ESIpos): m/z = 572 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45

(-)-2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



El compuesto racémico del ejemplo 33 (67 mg) se separa mediante cromatografía HPLC en fase quiral en los dos enantiómeros (*véase también el ejemplo 44*) [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; Eluyente: Etanol; Flujo: 10 ml/min; Temperatura: 35 ºC; Detección: 220 nm].

Enantiómero (-):

Rendimiento: 33 mg

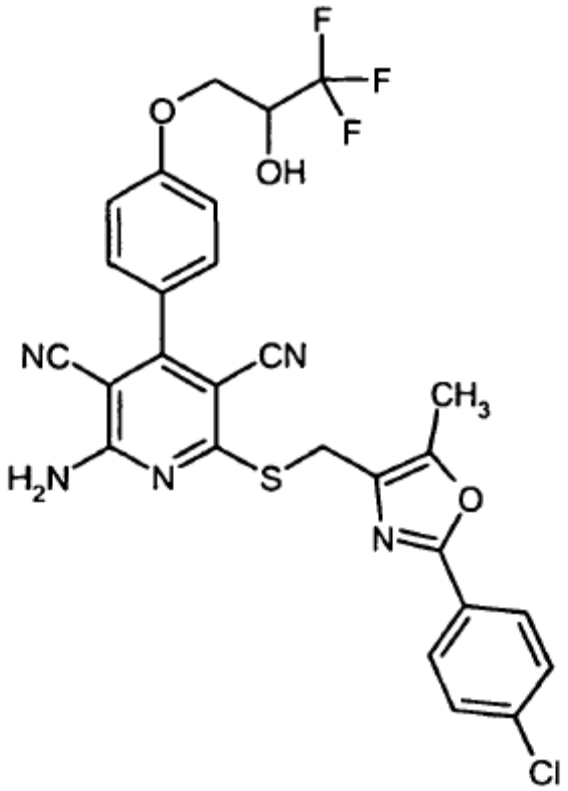
R_t = 8,73 min [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; Eluyente: Etanol; Flujo: 1 ml/min; Temperatura: 40 ºC]

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,37 (s, 1H), 8,29-7,90 (s. a., 2H), 7,98 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,28 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H).

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,35 min; EM (ESIpos): m/z = 572 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46

(+)-2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



El compuesto racémico del ejemplo 34 (87 mg) se separa mediante cromatografía HPLC en fase quiral en los dos enantiómeros (*véase también el ejemplo 47*) [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; Eluyente: isohexano/isopropanol 1:1 (v/v); Flujo: 15 ml/ min; Temperatura: 40 ºC; Detección: 220 nm].

Enantiómero (+):

Rendimiento: 30 mg

R_t = 4,58 min [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; Eluyente: isohexano/isopropanol 1:1 (v/v); Flujo: 1 ml/min; Temperatura: 40 ºC]

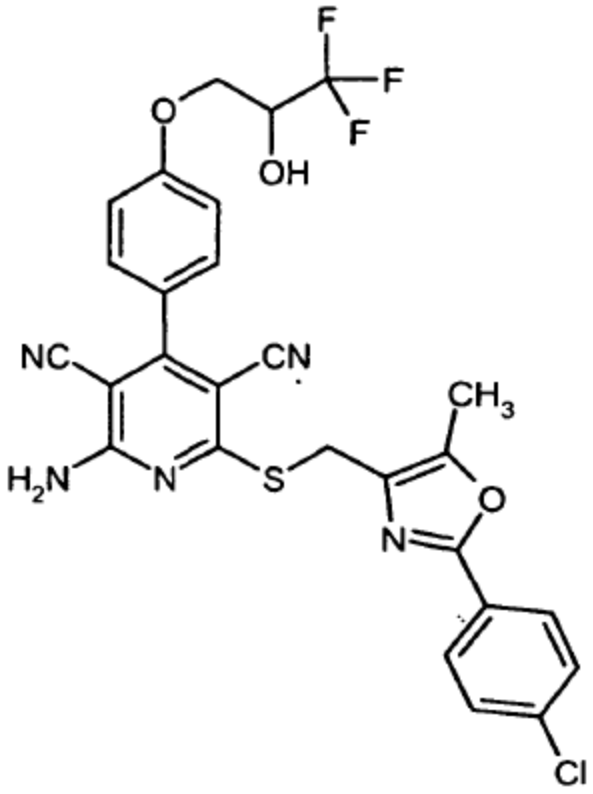
Valor de rotación específica: +11,1º (c = 0,435 g/100 ml, DMF, n = 589 nm, T = 19,6 ºC)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20-7,88 (s. a., 2H), 7,92 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 2,48 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,43 min; EM (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

(-)-2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



El compuesto racémico del ejemplo 34 (87 mg) se separa mediante cromatografía HPLC en fase quiral en los dos enantiómeros *(véase también el ejemplo 46) [*Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; Eluyente: isohexano/isopropanol 1:1 (v/v); Flujo: 15 ml/ min; Temperatura: 40 ºC; Detección: 220 nm].

Enantiómero (-):

Rendimiento: 31 mg

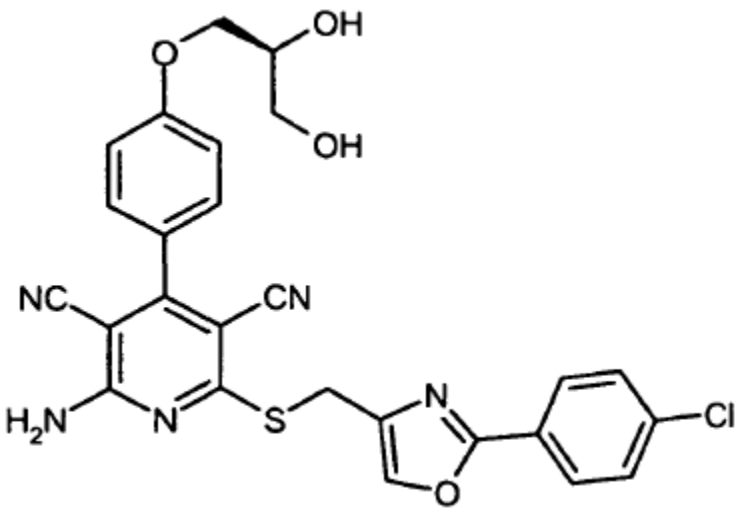
R_t = 5,56 min [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; Eluyente: isohexano/isopropanol 1:1 (v/v); Flujo: 1 ml/min; Temperatura: 40 ºC]

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,21-7,89 (s. a., 2H), 7,92 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 2,48 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,43 min; EM (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



400 mg (0,70 mmol) del compuesto del ejemplo 46A se disponen previamente en 17 ml de ácido acético y a continuación se mezclan con cuidado con 8,6 ml de agua. Se agita durante 12 h a TA. Tras concentrar la mezcla de reacción en el evaporador rotatorio se purifica el residuo directamente por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQS-5 / 15 μm; Gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

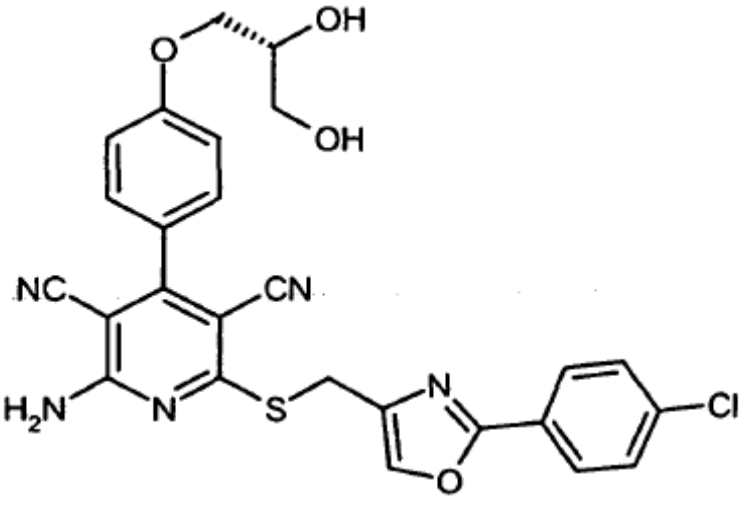
Rendimiento: 340 mg (91 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,37 (s, 1H), 8,27-7,91 (s. a., 2H), 7,98 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,70 (q, 1H), 3,46 (t, 2H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,48 min; EM (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



403 mg (80 % de pureza, 0,56 mmol) del compuesto del ejemplo 47A se disponen previamente en 23,5 ml de ácido acético y a continuación se mezclan con cuidado con 23,5 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante la noche a TA y después se concentra en el evaporador rotatorio. El residuo se lleva a poco DMF y se purifica por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

Rendimiento: 259 mg (86 % d. t.)

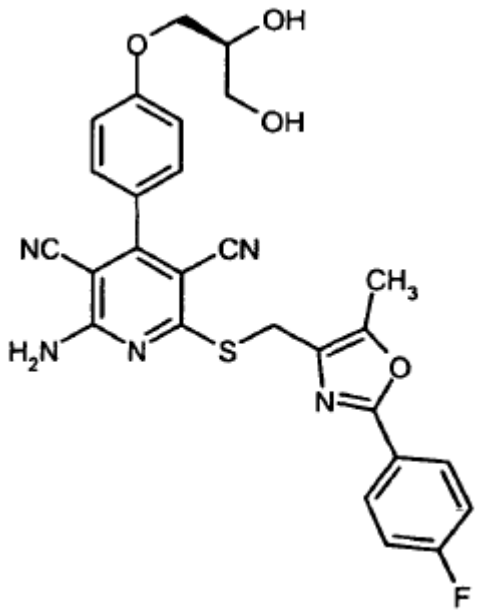
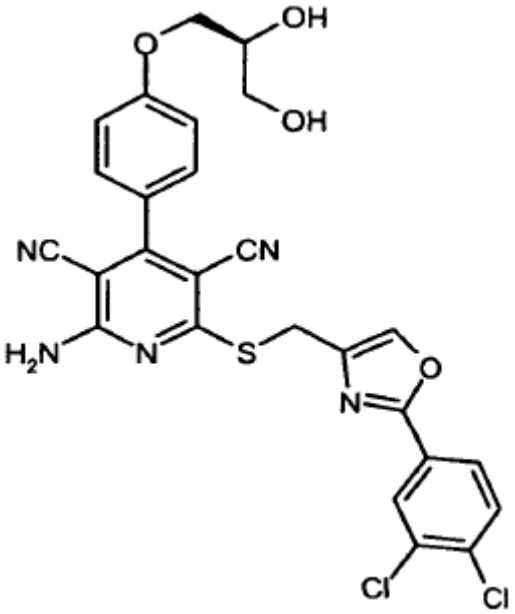
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,37 (s, 1H), 8,30-7,89 (s. a., 2H), 7,98 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,10

(d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,81 (q, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H).

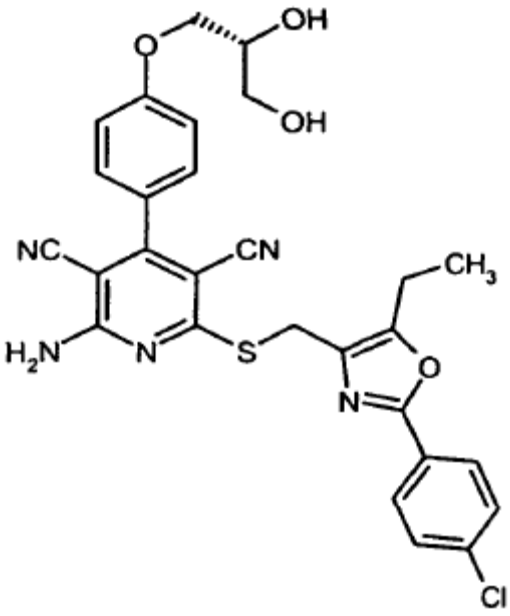
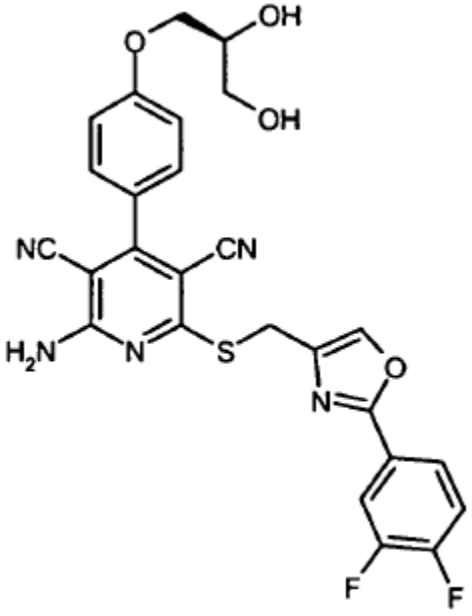
CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,51 min; EM (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$.

Los ejemplos expuestos en la tabla 9 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga a los ejemplos 48 y 49:

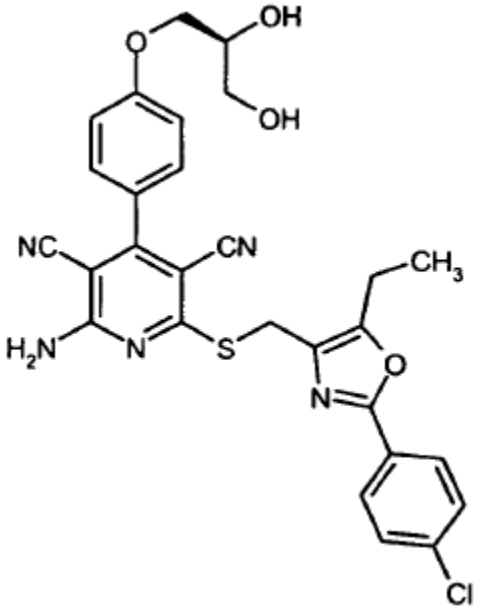
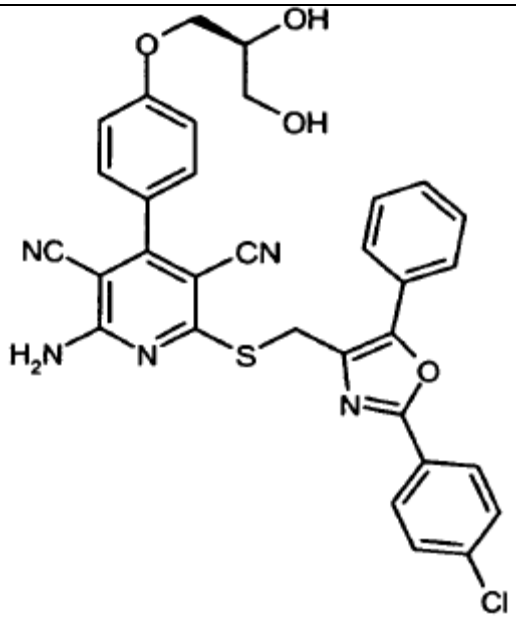
Tabla 9

Ejemplo Nº	**Estructura (Rendimiento)**	**CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$**	**RMN de ^{1}H(DMSO-d_6): δ =**
50	 (94 % d. t.)	2,43 min (3); m/z = 532	8,20-7,92 (s. a., 2H), 7,97 (d, 1H), 7,96 (d, 1H),7,48(d, 2H),7,35 (pseudo-t, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,82 (q, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,43 (s, 3H).
51	 (71 % d. t.)	2,65 min (3); m/z = 568	8,41 (s, 1H), 8,32-7,97 (s. a., 2H), 8,12 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H),7,70(d, 1H),7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,47 (t, 2H).

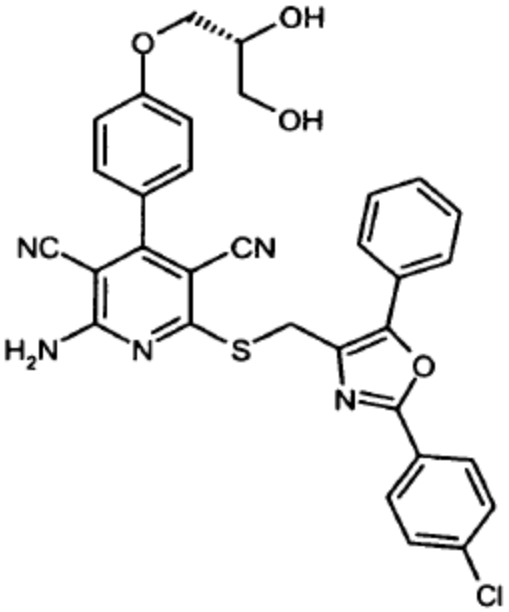
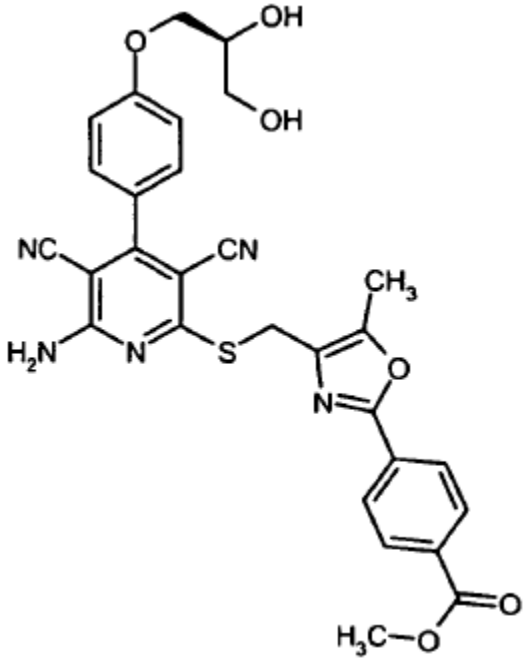
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
52	 (75 % d. t.)	2,69 min (3); m/z = 562	8,24-7,89 (s. a., 2H), 7,95 (d, 2H), 7,59 (d, 2H),7,48(d, 2H),7,10 (d, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,48 (t, 2H), 2,89 (q, 2H), 1,21 (t, 3H).
53	 (62 % d. t.)	2,43 min (3); m/z = 536	8,39 (s, 1H), 8,32-7,91 (s. a., 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,63 (q, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,05-4,58 (2 s. a., 2H), 4,41 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,46 (d, 2H).

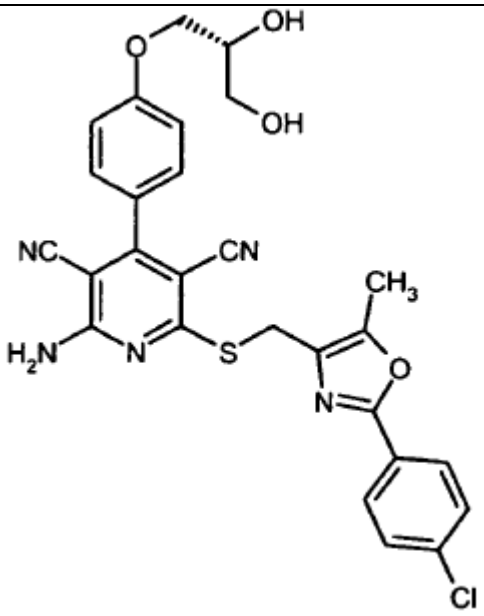
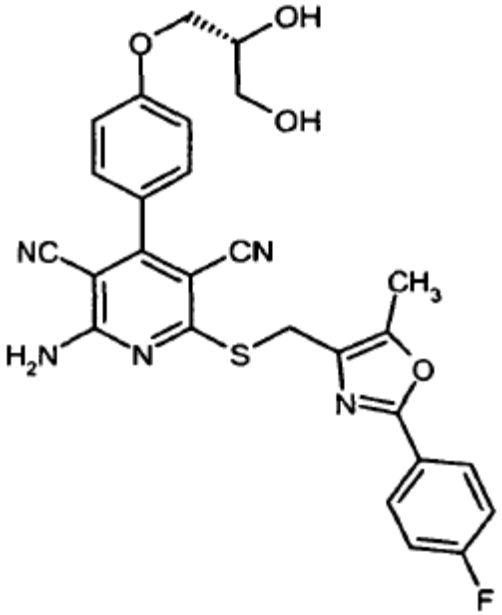
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
54	 (74 % d. t.)	2,68 min (3); m/z = 562	8,21-7,88 (s. a., 2H), 7,94 (d, 2H), 7,58 (d, 2H),7,47(d, 2H),7,09 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,88 (q, 2H), 1,19 (t, 3H).
55	 (49 % d. t.)	2,48 min (6); m/z = 610 $[M]^+$	8,10 (d, 2H), 7,99-7,87 (s. a., 2H), 7,85 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 3H),7,11(d, 2H),5,01 (d, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,69 (t, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H).

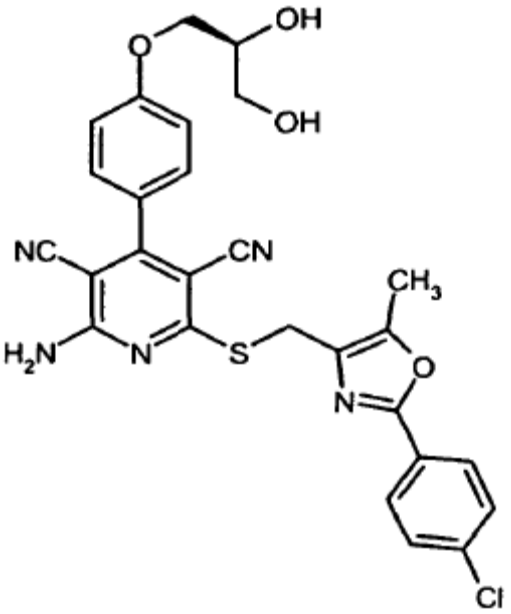
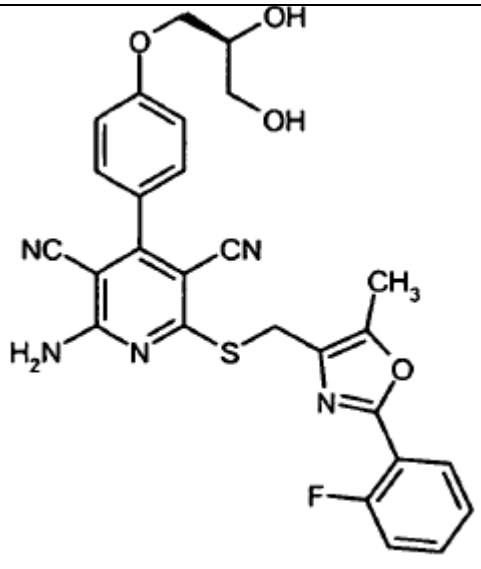
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
56	 (67 % d. t.)	2,48 min (6); m/z = 610 $[M]^+$	8,10 (d, 2H), 7,98-7,87 (s. a., 2H), 7,86 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 3H),7,11(d, 2H),5,01 (d, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,69 (t, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,48 (t, 2H).
57	 (99 % d. t.)	3,26 min (5); m/z = 572	8,17-7,98 (m, 6H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H),5,00(d, 1H),4,70 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 2,49 (s, 3H).

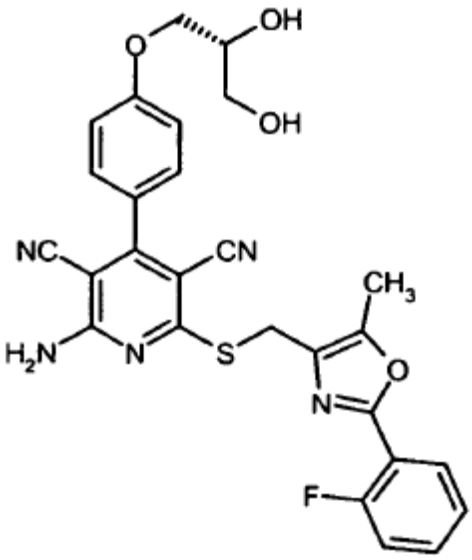
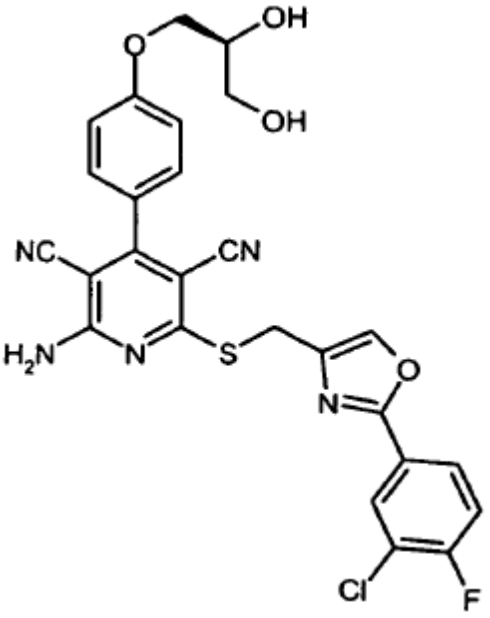
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
58	 (79 % d. t.)	2,58 min (3); m/z = 548	8,24-7,89 (s. a., 2H), 7,92 (d, 2H), 7,58 (d, 2H),7,49(d, 2H),7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,81(q, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,48 (s, 3H).
59	 (72 % d. t.)	2,42 min (3); m/z = 532	8,19-7,91 (s. a., 2H), 7,98 (d, 1H), 7,97 (d, 1H),7,49(d, 2H),7,36 (pseudo-t, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,81 (q, 1H), 3,71-3,26 (s. a., 2H), 3,47 (t, 2H), 2,47 (s, 3H).

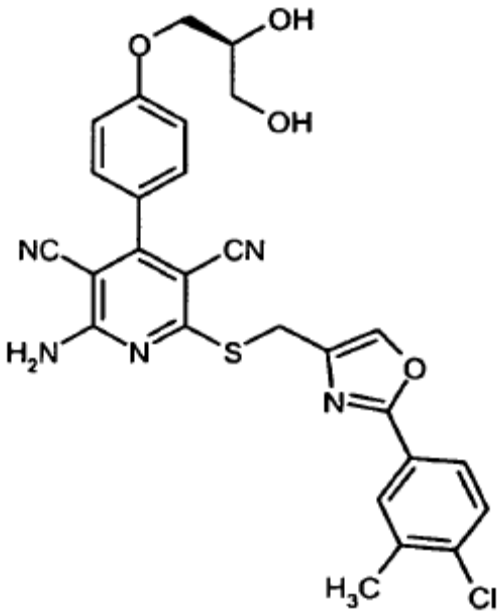
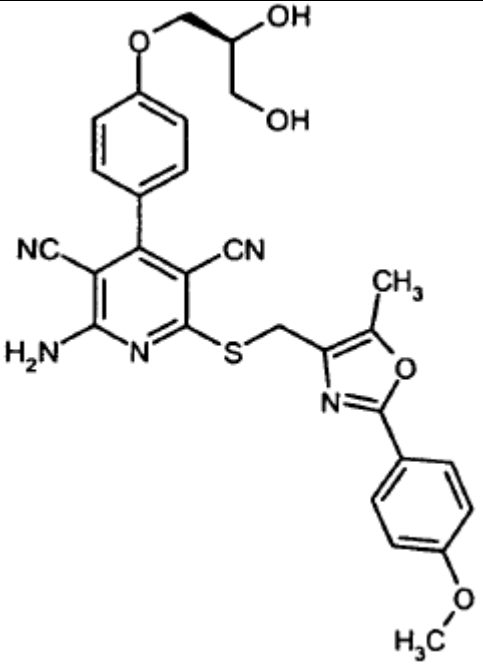
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
60	 (92 % d. t.)	2,58 min (3); m/z = 548	8,27-7,96 (s. a., 2H), 7,93 (d, 2H), 7,58 (d, 2H),7,49(d, 2H),7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,49 (s, 3H).
61	 (70 % d. t.)	1,79 min (7); m/z = 532	8,20-7,92 (s. a., 2H), 7,97 (dt, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,72 (q, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,47 (s, 3H).

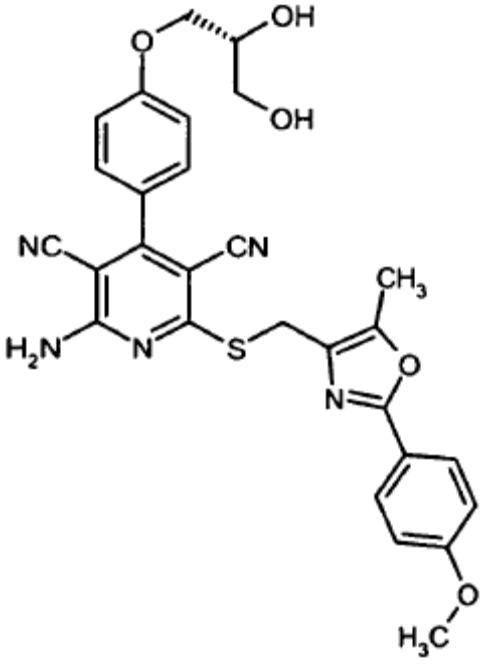
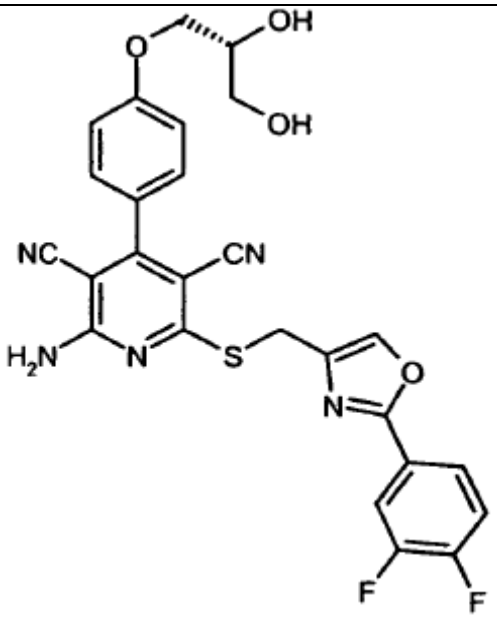
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
62	 (62 % d. t.)	1,79 min (7); m/z = 532	8,19-7,90 (s. a., 2H), 7,97 (dt, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,71 (q, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,47 (s, 3H).
63	 (74 % d. t.)	2,54 min (3); m/z = 552	8,39 (s, 1H), 8,31-7,89 (s. a., 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,60 (pseudo-t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,09 (d, 2H),5,00(d, 1H),4,70 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,81 (q, 1H), 3,46 (t, 2H).

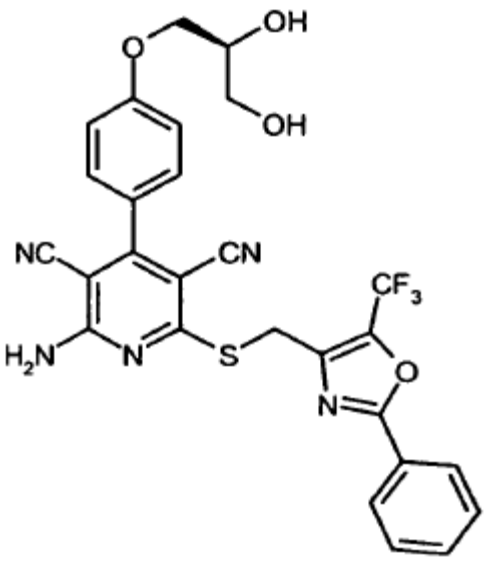
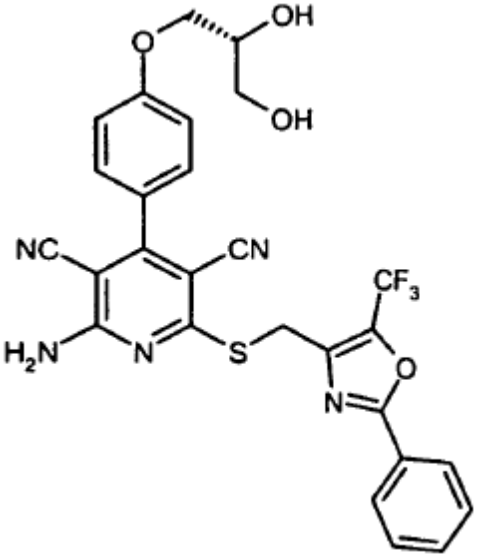
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
64	 (99 % d. t.)	2,64 min (3); m/z = 548	8,36 (s, 1H), 8,30-7,90 (s. a., 2H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H),7,57(d, 1H),7,46 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,41 (s, 3H).
65	 (48 % d. t.)	2,39 min (3); m/z = 544	8,21-7,91 (s. a., 2H), 7,86 (d, 2H), 7,48 (d, 2H),7,10(d, 2H),7,05 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 2,43 (s, 3H).

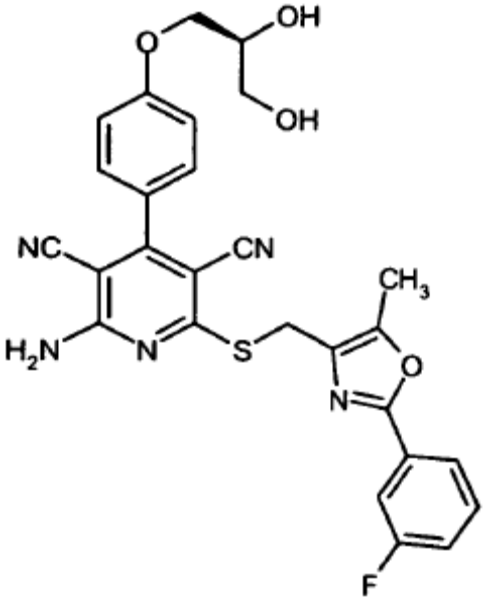
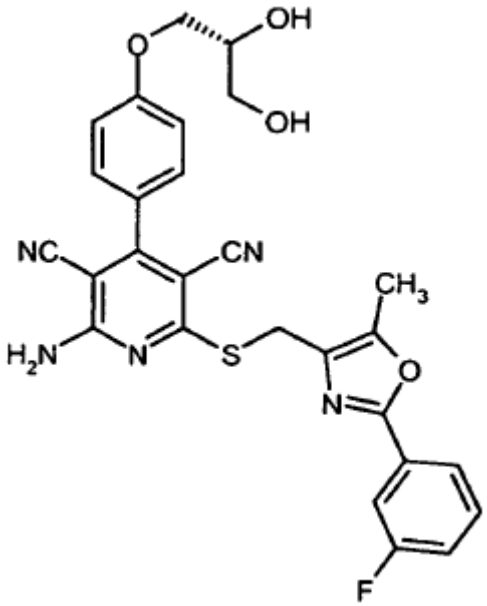
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
66	 (68 % d. t.)	2,39 min (3); m/z = 544	8,18-7,94 (s. a., 2H), 7,86 (d, 2H), 7,49 (d, 2H),7,10(d, 2H),7,07 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 2,45 (s, 3H).
67	 (51 % d. t.)	2,02 min (6); m/z = 536	8,39 (s, 1H), 8,34-7,91 (s. a., 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,63 (q, 1H), 7,47 (d, 2H),7,09(d, 2H),5,00 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,45 (d, 2H).

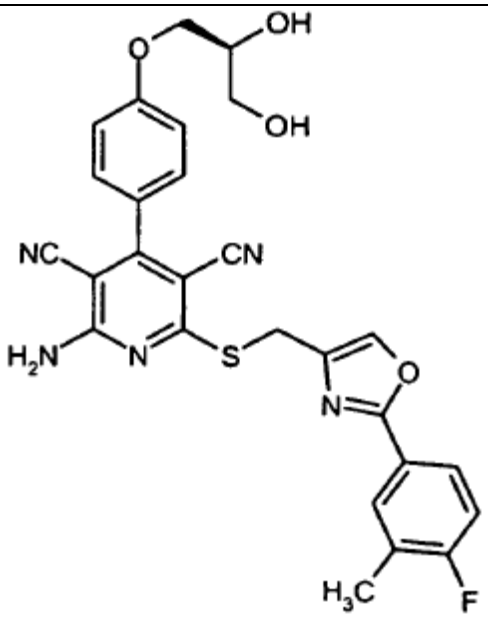
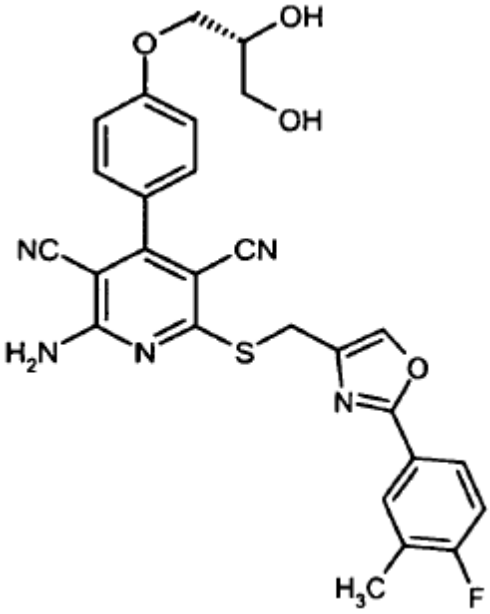
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
68	 (89 % d. t.)	2,22 min (6); m/z = 568	8,09-7,93 (s. a., 2H), 8,04 (d, 2H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H),5,00(d, 1H),4,71 (s, 2H), 4,70 (t, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,47 (t, 2H).
69	 (93 % d. t.)	2,22 min (6); m/z = 568	8,09-7,90 (s. a., 2H), 8,03 (d, 2H), 7,68-7,56 (m, 3H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H),5,00(d, 1H),4,71 (s, 2H), 4,70 (t, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,48 (t, 2H).

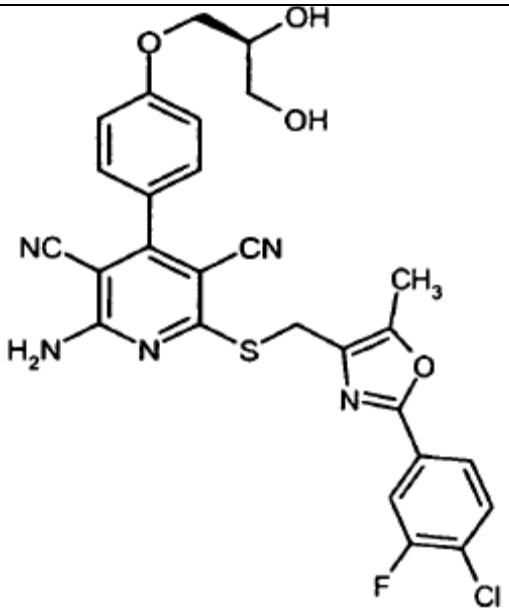
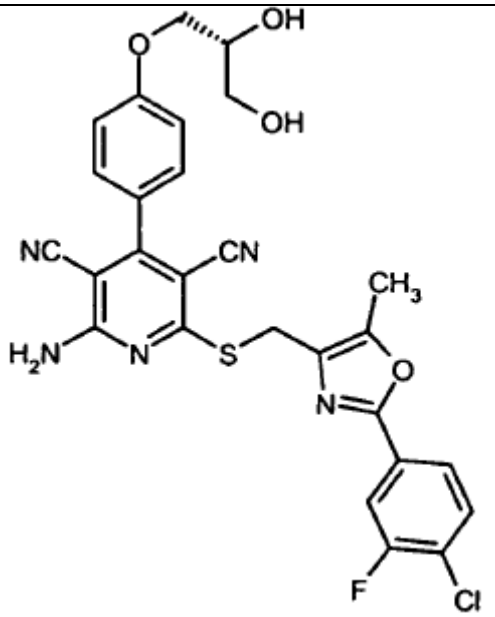
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
70	 (88 % d. t.)	2,05 min (6); m/z = 532	8,20-7,90 (s. a., 2H), 7,77 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H),7,58(q, 1H),7,49 (d, 2H), 7,38 (dt, 1H), 7,11 (d, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,48 (s, 3H).
71	 (83 % d. t.)	2,05 min (6); m/z = 532	8,19-7,92 (s. a., 2H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H),7,57(q, 1H),7,48 (d, 2H), 7,37 (dt, 1H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,48 (s, 3H).

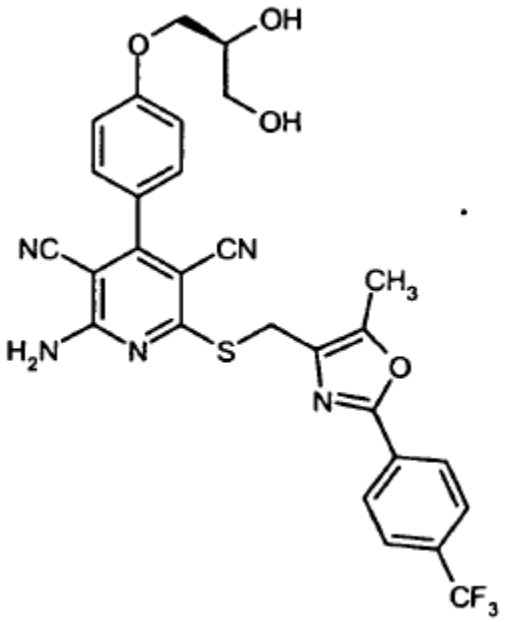
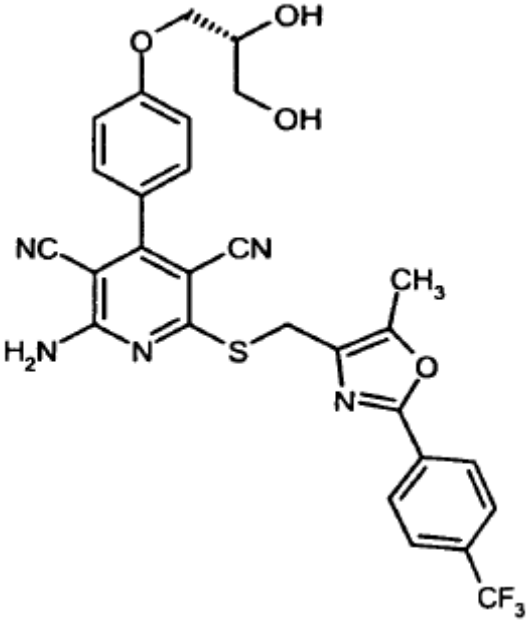
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
72	 (88 % d. t.)	2,49 min (3); m/z = 532	8,32 (s, 1H), 8,26-7,96 (s. a., 2H), 7,91 (d, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,30 (t, 1H),7,10(d, 2H),5,01 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 2,32 (s, 3H).
73	 (87 % d. t.)	2,50 min (3); m/z = 532	8,32 (s, 1H), 8,27-7,97 (s. a., 2H), 7,91 (dd, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,30 (t, 1H),7,10(d, 2H),5,00 (d, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 2,32 (s, 3H).

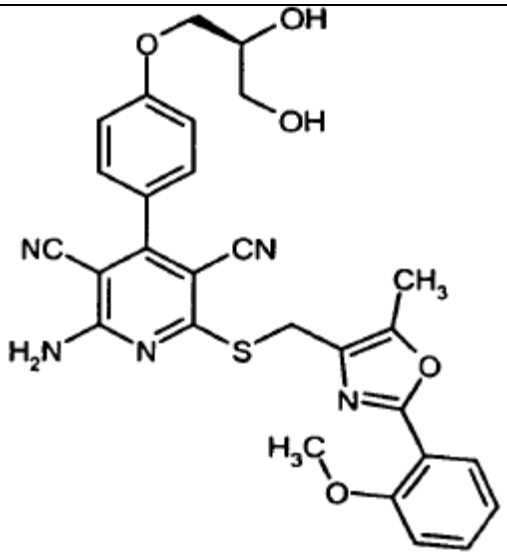
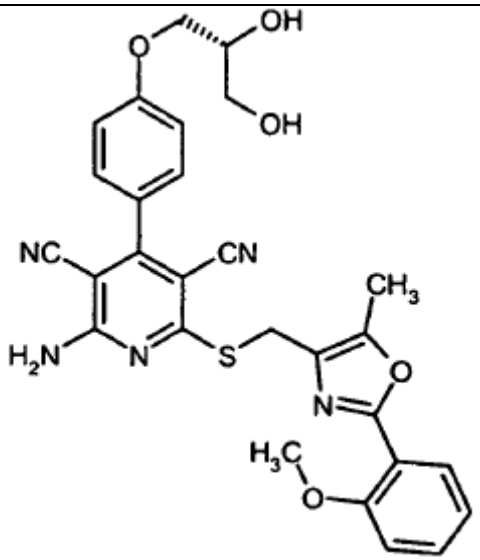
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
74	 (47 % d. t.)	2,04 min (7); m/z = 566	8,20-7,92 (s. a., 2H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (s, 1H),7,76(q, 1H),7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,50 (s, 3H).
75	 (66 % d. t.)	2,05 min (7); m/z = 566	8,22-7,95 (s. a., 2H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (s, 1H),7,77(q, 1H),7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,50 (s, 3H).

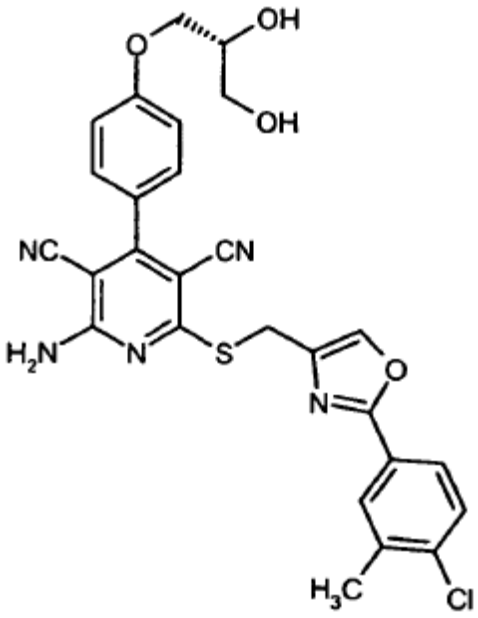
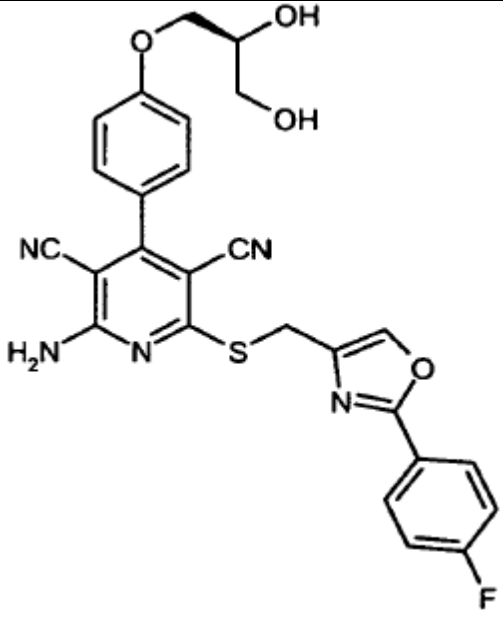
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
76	 (84 % d. t.)	2,57 min (3); m/z = 582	8,18-7,96 (s. a., 2H), 8,12 (d, 2H), 7,88 (d, 2H),7,49(d, 2H),7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,49 (s, 3H).
77	 (70 % d. t.)	2,58 min (3); m/z = 582	8,18-7,97 (s. a., 2H), 8,13 (d, 2H), 7,88 (d, 2H),7,49(d, 2H),7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,49 (s, 3H).

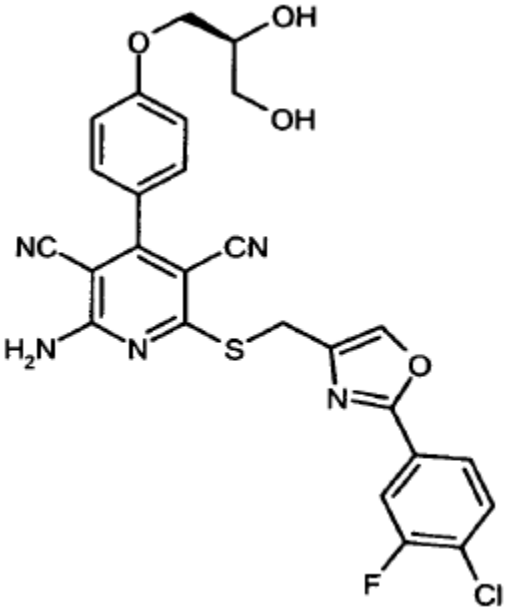
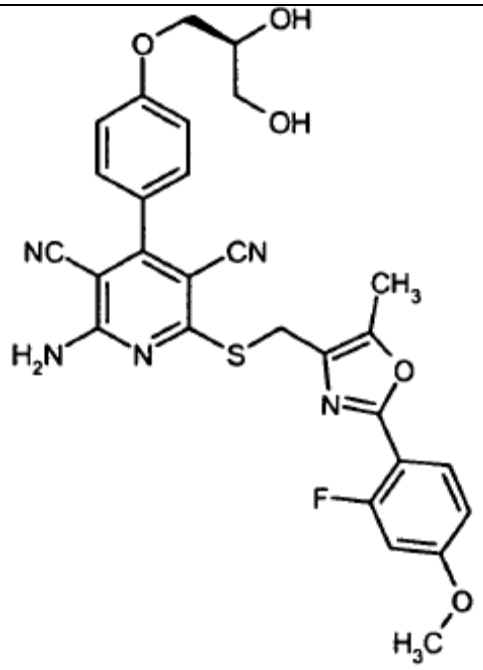
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
78	 (62 % d. t.)	1,10 min (14); m/z = 544	8,22-7,95 (s. a., 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,20 (d, 1H),7,10(d, 2H),7,05 (t, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).
79	 (85 % d. t.	1,10 min (14); m/z = 544	8,18-7,96 (s. a., 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,19 (d, 1H),7,10(d, 2H),7,05 (t, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 2,43 (s, 3H).

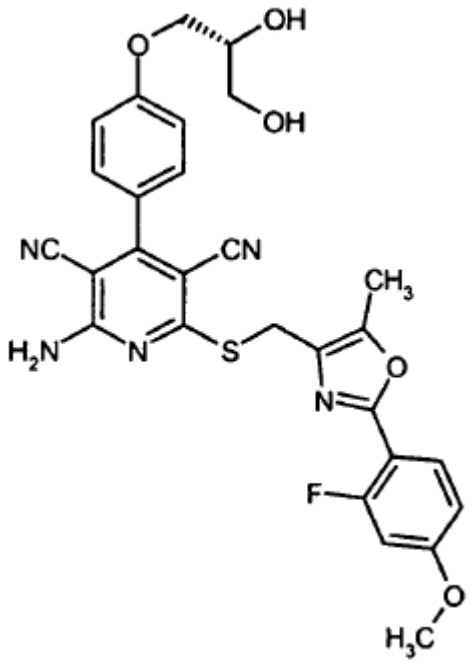
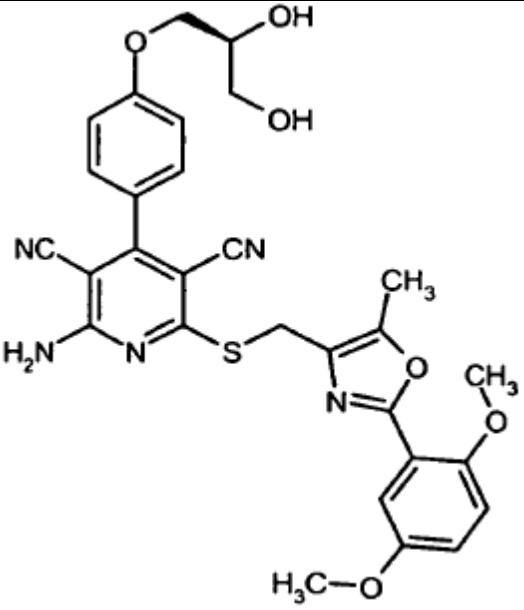
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
80	 (80 % d. t.)	2,67 min (3); m/z = 548	8,36 (s, 1H), 8,27-7,98 (s. a., 2H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H),7,57(d, 1H),7,46 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,41 (s, 3H).
81	 (83 % d. t.)	2,38 min (3); m/z = 518	8,34 (s, 1H), 8,27-7,91 (s. a., 2H), 8,01 (dd, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,47 (t, 2H).

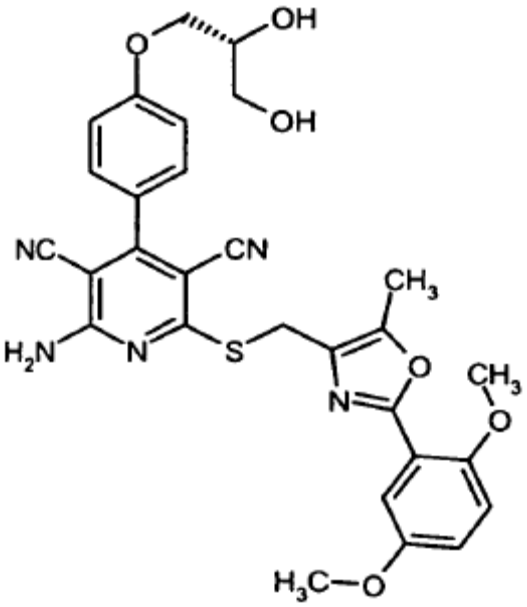
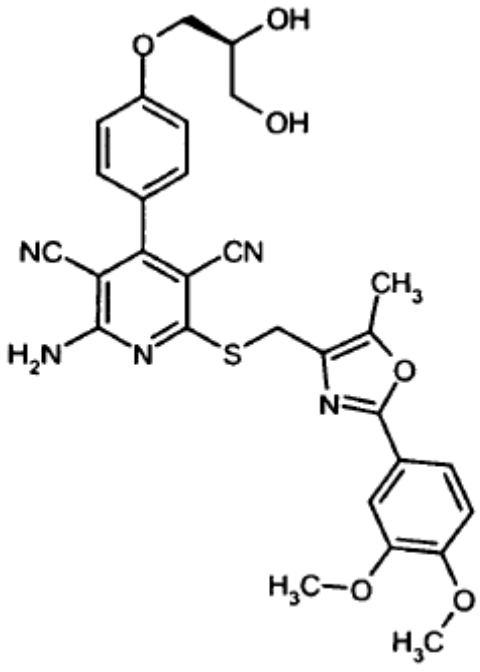
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
82	 (78 % d. t.)	2,44 min (3); m/z = 552	8,41 (s, 1H), 8,31-7,96 (s. a., 2H), 7,91 (dd, 1H), 7,84-7,73 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,09 (d, 2H),5,00(d, 1H),4,69 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,48 (t, 2H).
83	 (80 % d. t.)	2,28 min (3); m/z = 562	8,15-7,96 (s. a., 2H), 7,87 (t, 1H), 7,49 (d, 2H),7,10(d, 2H),7,01 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H),5,00(d, 1H),4,69 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 2,45 (s, 3H).

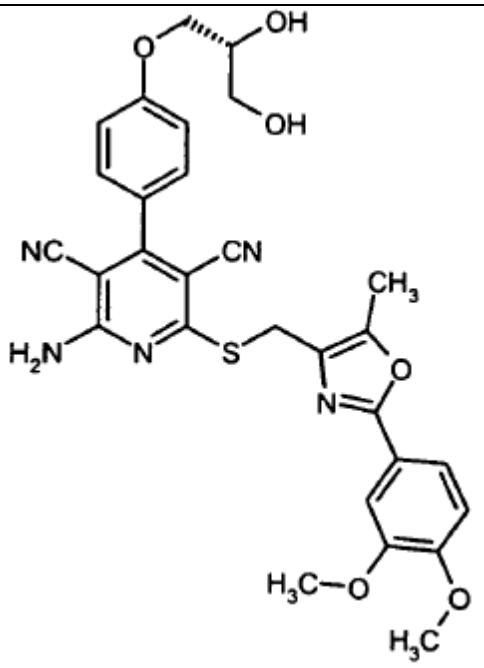
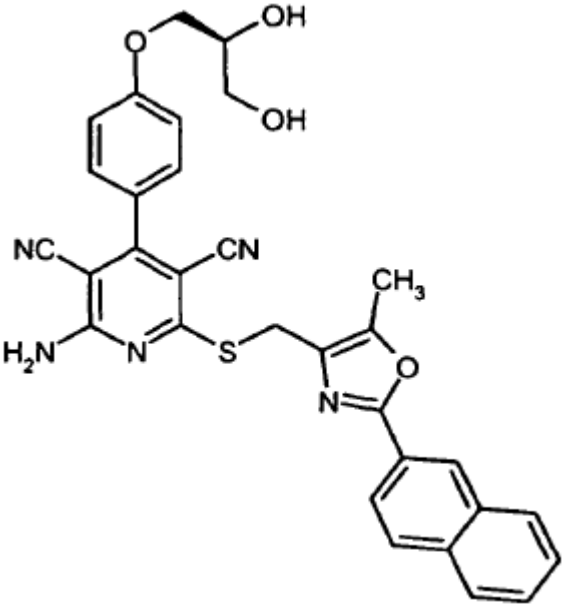
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
84	 (62 % d. t.)	2,28 min (3); m/z = 562	8,14-7,95 (s. a., 2H), 7,87 (t, 1H), 7,49 (d, 2H),7,10(d, 2H),7,01 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H),5,00(d, 1H),4,70 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 2,45 (s, 3H).
85	 (57 % d. t.)	2,19 min (3); m/z = 574	8,14-7,97 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,15-7,09 (m, 3H), 7,06 (dd, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H),4,51(d, 2H),4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 2,44 (s, 3H).

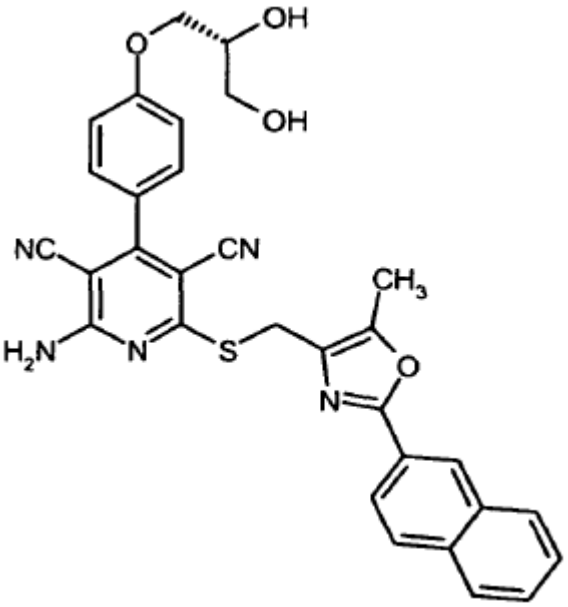
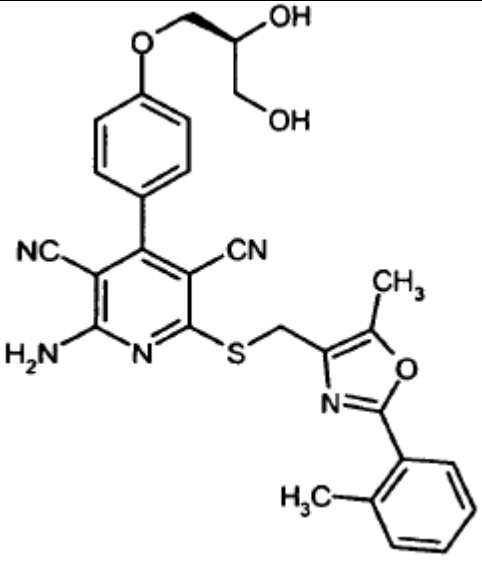
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
86	 (63 % d. t.)	2,19 min (3); m/z=574	8,13-7,97 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,15-7,09 (m, 3H), 7,05 (dd, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H),4,51(d, 2H),4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 2,45 (s, 3H).
87	 (51 % d. t.)	1,69 min (7); m/z = 574	8,15-7,98 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,46 (s, 3H).

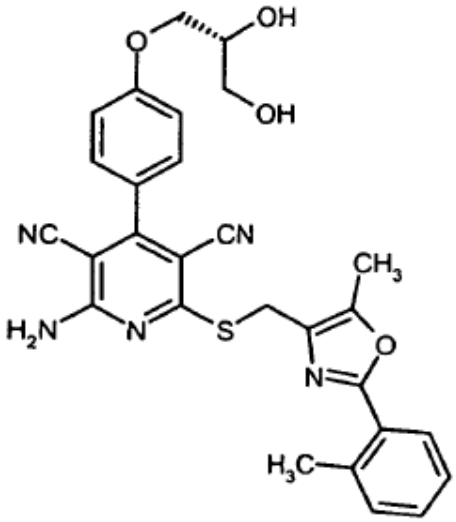
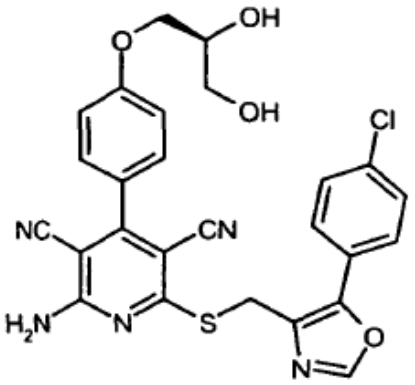
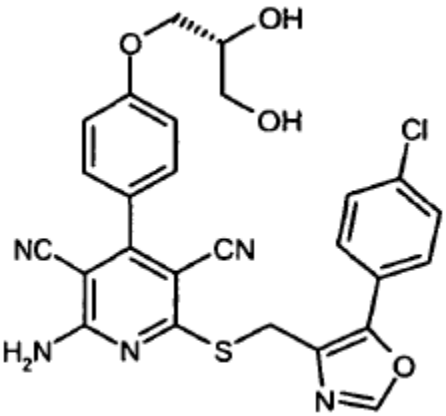
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
88	 (63 % d. t.)	1,68 min (7); m/z = 574	8,17-7,98 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,46 (s, 3H).
89	 (80 % d. t.)	2,61 min (3); m/z = 564	8,52 (s, 1H), 8,18-7,95 (s. a., 2H), 8,14-8,07 (m, 1H), 8,03 (s, 2H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (d, 2H),7,10(d, 2H),5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,50 (s, 3H).

(continuación)

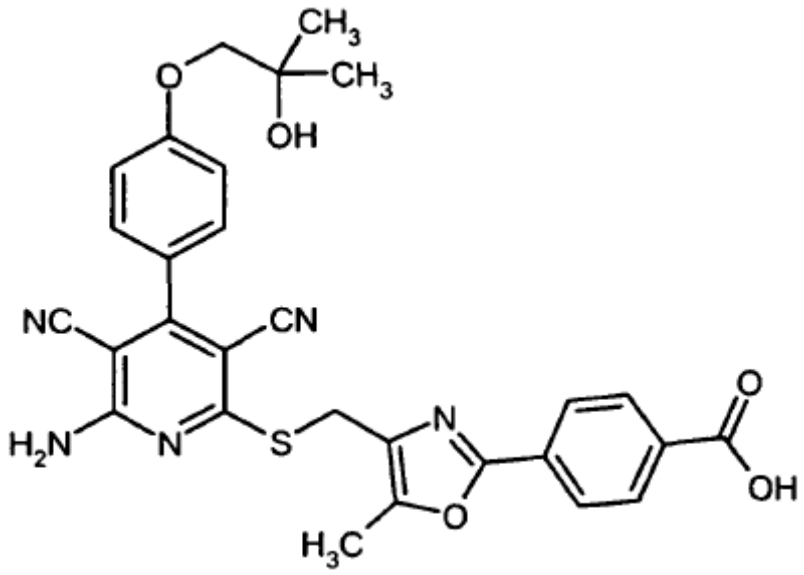
Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
90	 (85 % d. t.)	2,61 min (3); m/z = 564	8,52 (s, 1H), 8,20-7,94 (s. a., 2H), 8,13-8,07 (m, 1H), 8,04 (s, 2H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H),5,00(d, 1H),4,70 (t, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 2,50 (s, 3H).
91	 (80 % d. t.)	1,95 min (7); m/z = 528	8,18-7,95 (s. a., 2H), 7,86 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,41-7,29 (m, 3H),7,10(d, 2H),5,01 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,48 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
92	 (77 % d. t.)	1,95 min (7); m/z = 528	8,17-7,94 (s. a., 2H), 7,86 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H),7,11(d, 2H),5,01 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).
93	 (41 % d. t.)	2,15 min (15); m/z = 534	8,51 (s, 1H), 8,04-7,89 (s. a., 2H), 7,74 (d, 2H), 7,61 (d, 2H),7,50(d, 2H),7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,69 (t, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,48 (t, 2H).
94	 (71 % d. t.)	2,15 min (15); m/z = 534	8,51 (s, 1H), 8,04-7,89 (s. a., 2H), 7,74 (d, 2H), 7,61 (d, 2H),7,49(d, 2H),7,11 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,69 (t, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H).

Ejemplo 95

Ácido 4-{4-[({6-amino-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]piridin-2-il}tio)-metil]-5-metil-1,3-oxazol-2-il}benzoico



40 mg (0,07 mmol) del compuesto del ejemplo 17 y 11 mg (0,28 mmol) de hidróxido de sodio se disuelven en 12,8 ml de 1,2-dimetoxietano, 0,7 ml de metanol y 2,8 ml de agua. La solución de reacción se agita durante 3 h a TA. A continuación se concentra la mezcla en el evaporador rotatorio. El residuo se mezcla con 5 ml de agua. Mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N se ajusta el valor de pH a 4. El precipitado que precipita con ello se separa por filtración y se purifica por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

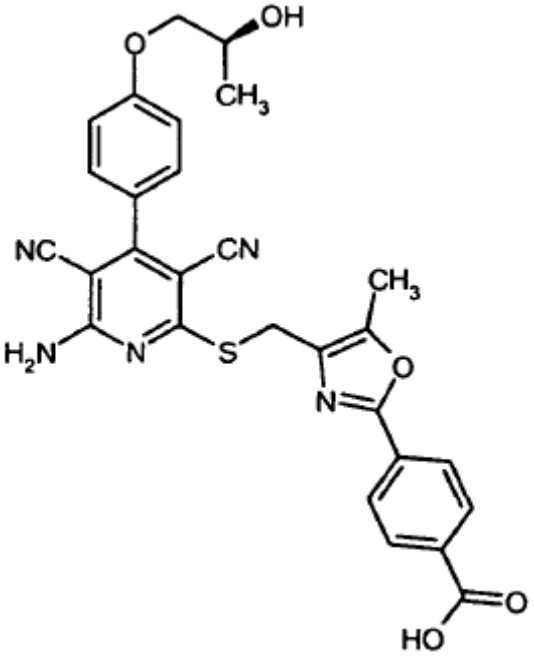
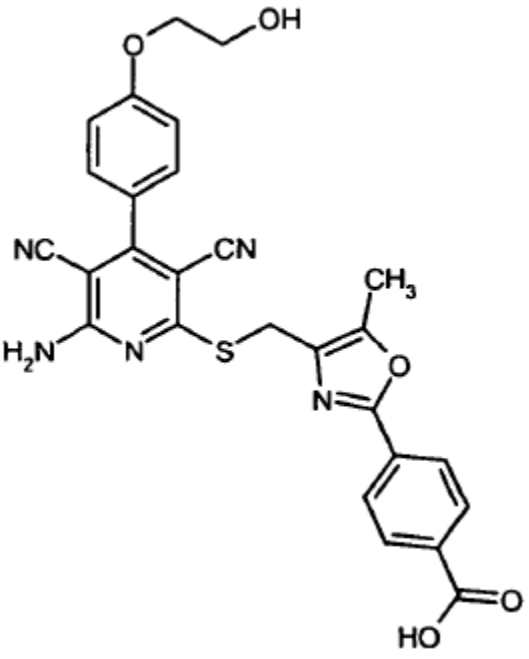
Rendimiento: 19 mg (47 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,19 (s, 1H), 8,23-7,96 (s. a., 2H), 8,09-8,02 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,41 min; EM (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$.

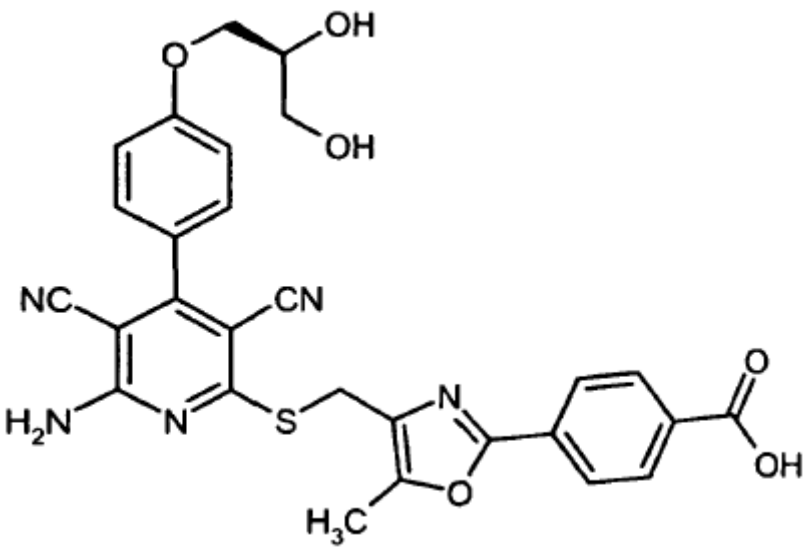
Los ejemplos expuestos en la tabla 10 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 95:

Tabla 10

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
96	 (15 % d. t.)	2,32 min (3); m/z = 542	13,20 (s, 1H), 8,18-7,98 (s. a., 2H), 8,08-8,01 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,92 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,18 (d, 3H).
97	 (15 % d. t.)	1,73 min (17)	13,19 (s, 1H), 8,29-7,95 (s. a., 2H), 8,10-7,99 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 2,48 (s, 3H). 1H), 4,70 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (q, 1H), 3,46 (t, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 98

Ácido 4-[4-({[6-amino-3,5-diciano-4-(4-{[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-2-il]tio}-metil)-5-metil-1,3-oxazol-2-il]benzoico



63 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 57 se disuelven en 3 ml de THF y se mezclan con 220 µl (0,22 mmol) de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se calienta en un horno microondas hasta 140 ºC y se agita durante 15 min a esta temperatura. El disolvente se elimina después en el evaporador rotatorio. El residuo se lleva a 3 ml de agua y se ajusta con aproximadamente 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N a pH 4. Precipita un precipitado, que se separa por filtración y se purifica por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 µm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

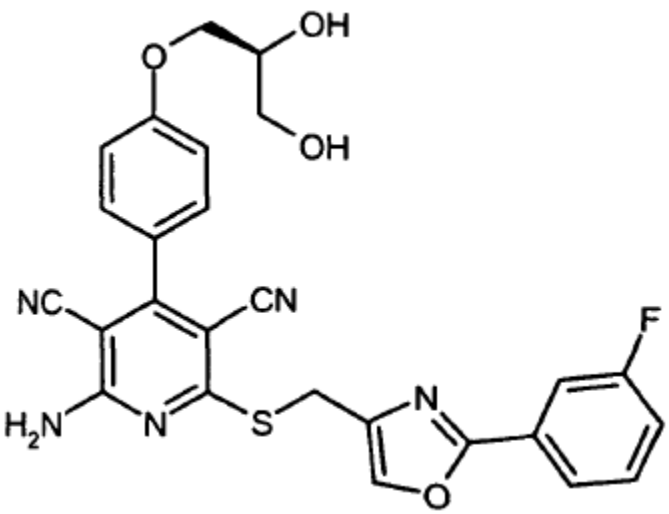
Rendimiento: 3 mg (5 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13,19 (s. a., 1H), 8,19-7,91 (m, 6H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,00 (d,

CL-EM (Procedimiento 11): R_t = 1,56 min; EM (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99

2-Amino-4-(4-{[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)-6-({[2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-metil}tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo



75 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 10A y 38 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 21A se disuelven en 2 ml de DMF seca, se mezclan con 50 mg (0,36 mmol) de carbonato de potasio y se agitan durante 8 h a TA. A continuación se añaden gota a gota 0,82 ml (1,65 mmol) de ácido clorhídrico 2 N y se agita la mezcla una

vez más durante 1 h a TA. Tras la filtración se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

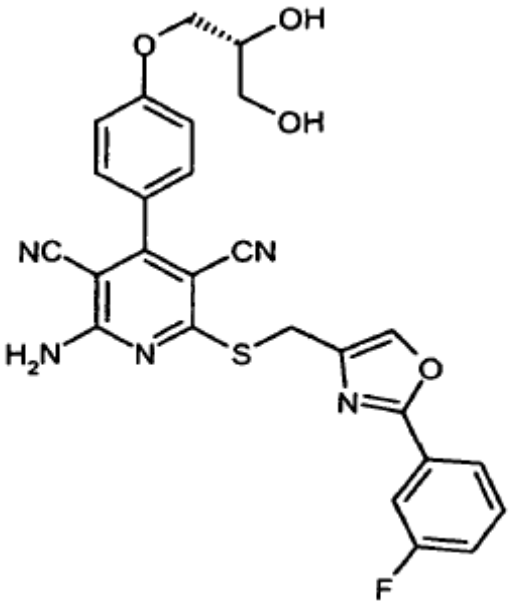
Rendimiento: 17 mg (20 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,39 (s, 1H), 8,27-7,89 (s. a., 2H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (q, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (dt, 1H), 7,09 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,81 (q, 1H), 3,47 (t, 2H).

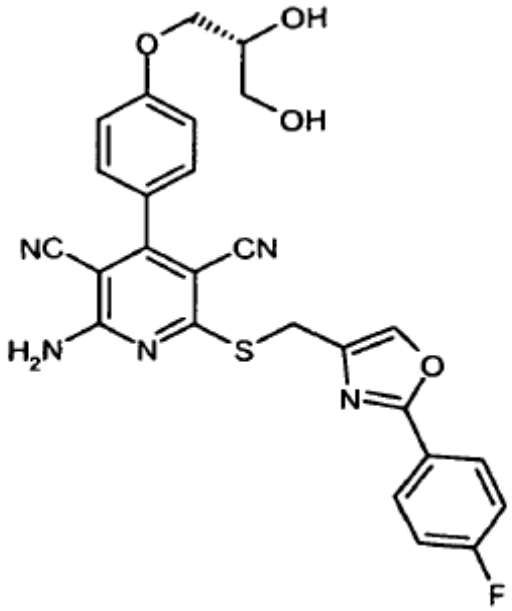
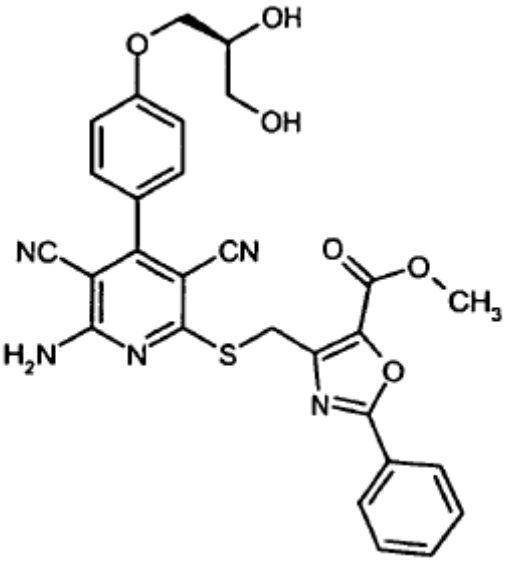
CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,06 min; EM (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$.

Los ejemplos expuestos en la tabla 11 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 99:

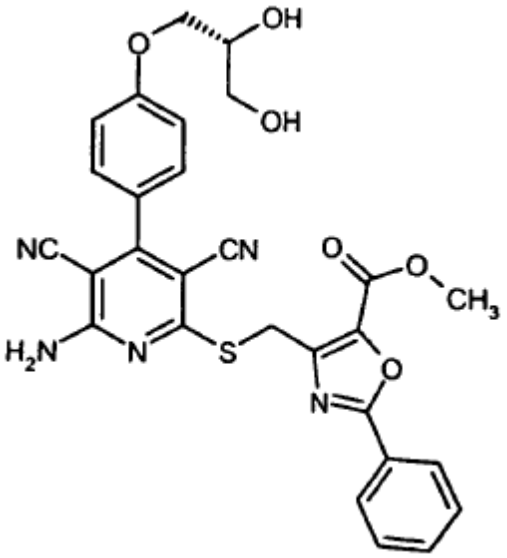
Tabla 11

Ejemplo Nº	**Estructura (Rendimiento)**	**CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$**	**RMN de ^{1}H(DMSO-d_6): δ =**
100	 (23 % d. t.)	2,39 min (10); m/z = 518	8,38 (s, 1H), 8,29-7,90 (s. a., 2H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (d, 1H),7,59(q, 1H),7,48 (d, 2H), 7,40 (dt, 1H), 7,09 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,81 (q, 1H), 3,46 (t, 2H).

(continuación)

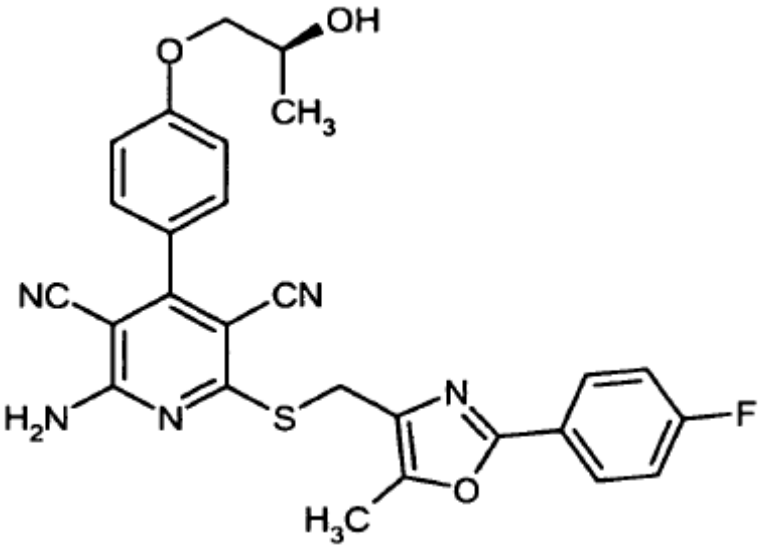
Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
101	 (39 % d. t.)	2,08 min (2); m/z = 518	8,33 (s, 1H), 8,27-7,93 (s. a., 2H), 8,03 (d, 1H), 8,01 (d, 1H),7,48(d, 2H),7,38 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H).
102	 (58 % d. t.)	1,83 min (7); m/z = 558	8,09-7,94 (s. a., 2H), 8,05 (d, 2H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H),5,01(d, 1H),4,83 (s, 2H), 4,70 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H).

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^{1}H(DMSO-d_6): δ =
103	 (68 % d. t.)	1,84 min (7); m/z = 558	8,08-7,93 (s. a., 2H), 8,05 (d, 2H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H),5,01(d, 1H),4,82 (s, 2H), 4,70 (t, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,47 (t, 2H).

Ejemplo 104

2-Amino-6-({[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metil}tio)-4-(4-{((2*S*)-2-hidroxipropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



65 mg (0,10 mmol) del compuesto del ejemplo 95A se disuelven en 4 ml de metanol y se mezclaron con 1,5 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se agita durante 12 h a TA. A continuación se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/ agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

Rendimiento: 48 mg (91 % d. t.)

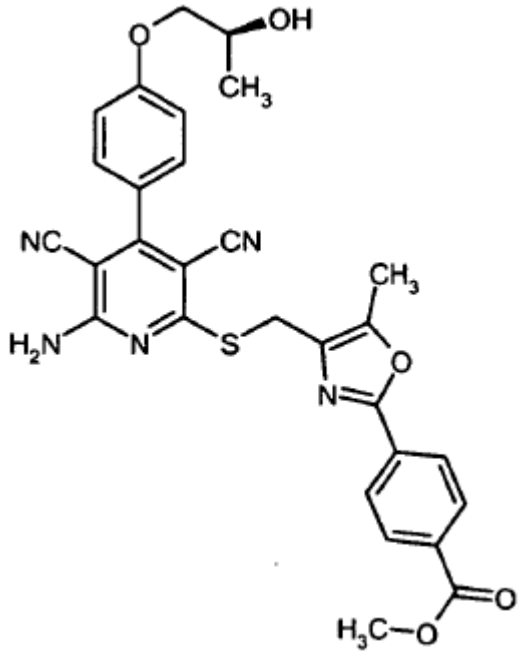
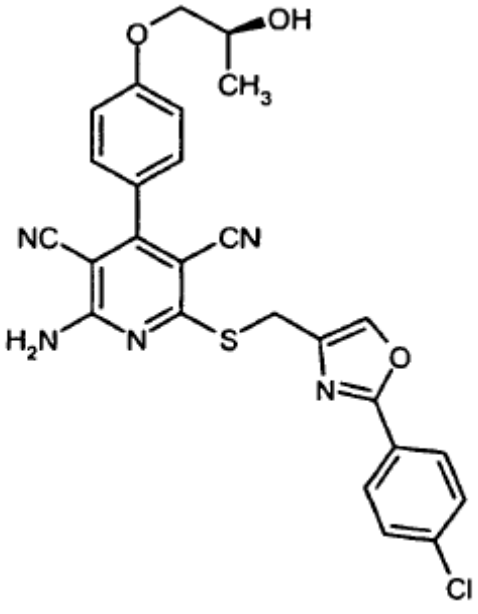
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20-7,91 (s. a., 2H), 7,49 (d, 2H), 7,35 (pseudo-t, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,91 (d,

1H), 4,50 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,67 min; EM (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$.

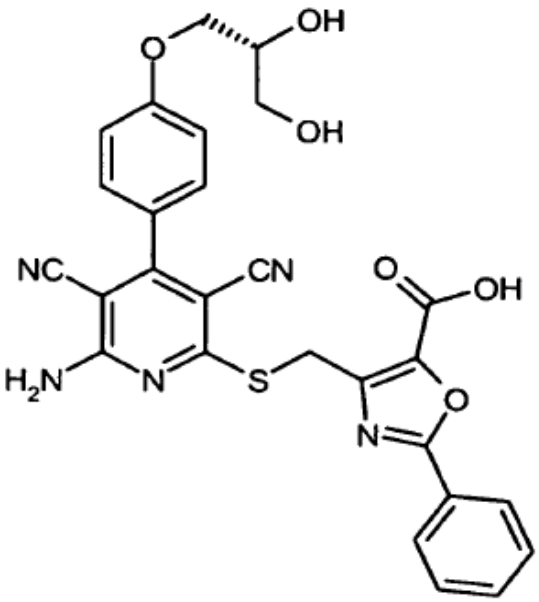
Los ejemplos expuestos en la tabla 12 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 104:

Tabla 12

Ejemplo Nº	**Estructura (Rendimiento)**	**CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$**	**RMN de ^{1}H(DMSO-d_6): δ**
105	 (74 % d. t.)	2,64 min (3); m/z = 556	8,20-7,95 (s. a., 2H), 8,11-8,03 (m,4H), 7,48 (d,2H), 7,10 (d, 2H), 4,92 (d,1H), 4,54 (s, 2H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,91-3,85 (m,2H) 3,89 (s, 3H), 1,18 (d, 3H).
106	 (55 % d. t.)	2,76 min (3); m/z = 518	8,37 (s, 1H), 8,27-7,91 (s. a., 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d,2H), 7,47 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,92 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 1,18 (d, 3H). (55 % d. t.) 1H), 3,87-3,79 (s. a., 1H), 3,51-3,43 (m, 2H).

Ejemplo 107

Ácido 4-({[6-amino-3,5-diciano-4-(4-{[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-2-il]sulfanil}-metil)-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxílico



30 mg (0,05 mmol) del compuesto del ejemplo 103 y 0,22 ml (0,22 mmol) de hidróxido de sodio 1 N se disuelven en 2 ml de 1,2-dimetoxietano, 2 ml de agua y 0,5 ml de metanol y se agitan durante 3 h a TA. Los disolventes se eliminan después en el evaporador rotatorio y el residuo se lleva a 2 ml de agua. El valor de pH se ajusta mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N a 4. Precipita un precipitado blanco, que se separa por succión y se seca a vacío.

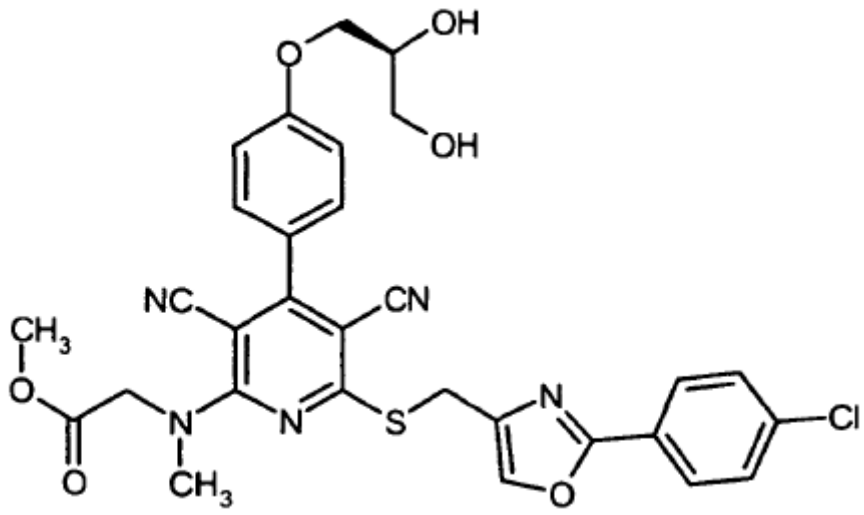
Rendimiento: 8 mg (26 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 14,15-13,93 (s. a., 1H), 8,08-7,92 (s. a., 2H), 8,04 (d, 2H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,05-4,97 (s. a., 1H), 4,71 (s, 2H), 4,74-4,66 (s. a., 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,99-3,89 (m,

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,19 min; EM (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108

N-[6-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)tio)-3,5-diciano-4-(4-{[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}fenil)piridin-2-il]-*N*-metilglicinato de metilo



108 mg (0,20 mmol) del compuesto del ejemplo 103A se disuelven en 3 ml de DMF seca y se mezclan con 54 mg

(0,39 mmol) de clorhidrato de N-metilglicinato de metilo así como 59 mg (0,59 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 8 h a TA. El disolvente se elimina a continuación en el evaporador rotatorio y el residuo se purifica directamente por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/ agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

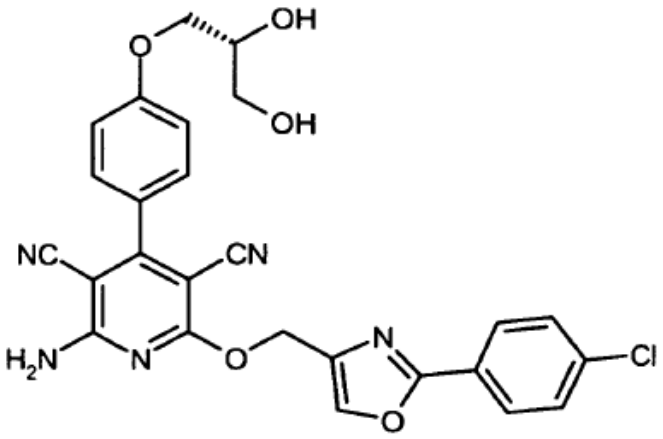
Rendimiento: 13 mg (11 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,51-3,43 (m, 5H).

CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 3,65 min; EM (ESIpos): m/z = 620 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109

2-Amino-6-{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi}-4-(4-{[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]oxi}-fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



65 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 101A se disuelven en 6 ml de ácido acético y se mezclan con 3 ml de agua. Se agita durante 30 min a TA. A continuación se calienta hasta 70 ºC y se agita durante 30 min más a esta temperatura. Se genera una solución transparente. La mezcla madre se libera después en el evaporador rotatorio del disolvente y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

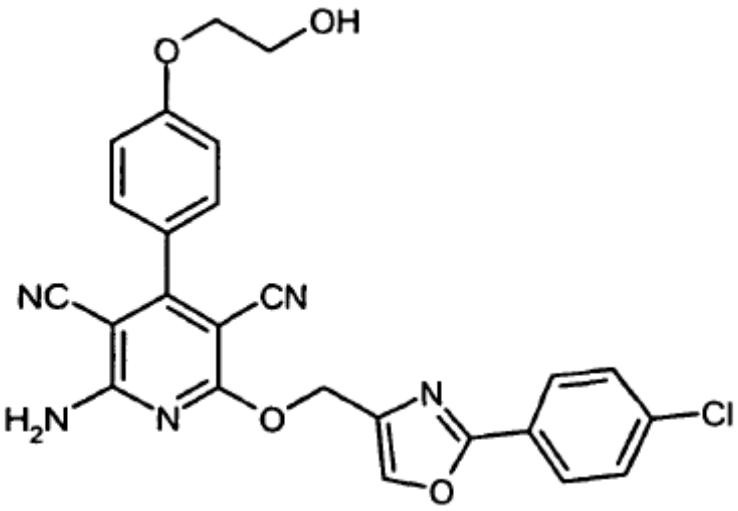
Rendimiento: 60 mg (100 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,48 (s, 1H), 8,25-7,80 (s. a., 2H), 8,01 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,48 (t, 2H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,30 min; EM (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

2-Amino-6-{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi}-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



72 mg (0,64 mmol) de terc-butilato de potasio se suspenden en 1 ml de 1,2-dimetoxietano seco. Después se añaden uno tras otro 270 mg (1,29 mmol) del compuesto del ejemplo 100A y 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 99A. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 60 ºC, a continuación se enfría hasta TA y se agita posteriormente durante 8 h más a esta temperatura. La mezcla madre se mezcla después con 5 ml de agua y 1 ml de ácido acético 2 N. Precipita un precipitado, que se separa por succión y se purifica por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido amarillo.

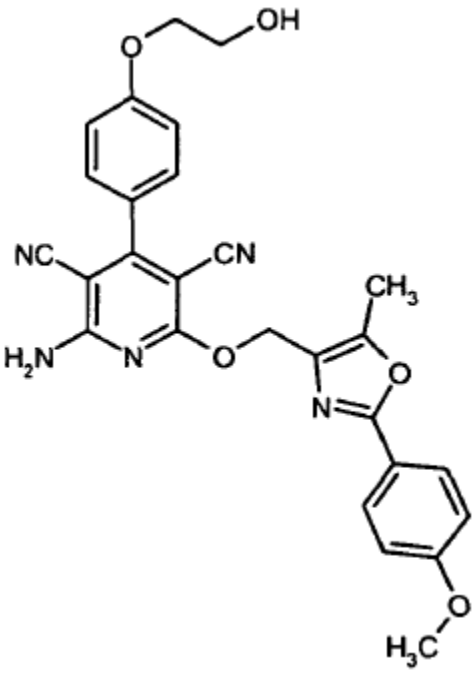
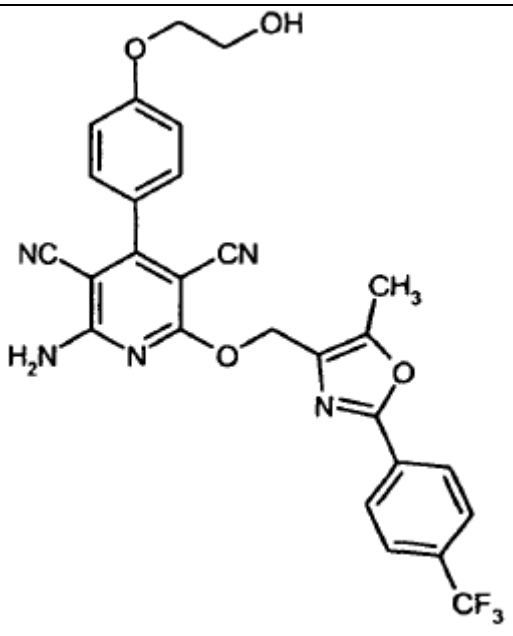
Rendimiento: 44 mg (70 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,48 (s, 1H), 8,18-7,85 (s. a., 2H), 8,00 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,73 (q, 2H).

CL-EM (Procedimiento 14): R_t = 1,22 min; EM (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$.

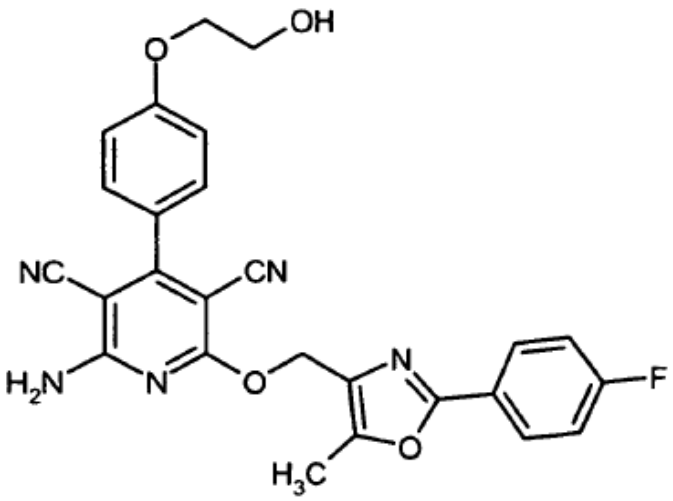
Los ejemplos expuestos en la tabla 13 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 110:

Tabla 13

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6):δ =
111	 (21 % d. t.)	1,15 min (14); m/z = 498	8,11-7,85 (s. a., 2H), 7,89 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (q, 2H), 2,50 (s, 3H).
112	 (20 % d. t.)	2,41 min (15); m/z = 536	8,16 (d, 2H), 8,10-7,83 (s. a., 2H), 7,90 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 113

2-Amino-6-{[2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]metoxi}-4-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



250 mg (0,81 mmol) del compuesto del ejemplo 102A, 228 mg (1,013 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-oxazol y 224 mg (1,62 mmol) de carbonato de potasio se disponen previamente en 8,6 ml de DMF seca y se agita durante 2 h a 70 ºC. El disolvente se elimina después en el evaporador rotatorio y se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). A continuación se realiza una purificación más por medio de HPLC (Columna: Waters Sunfire C 18 5 μm, 250 mm x 20 mm; gradiente de eluyente: agua/Etanol 55:45→ 5:95; Flujo: 25 ml/min; Temperatura: 30 ºC; Detección: 210 nm).

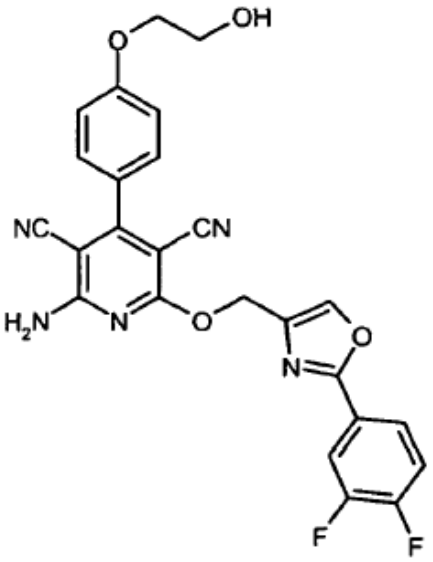
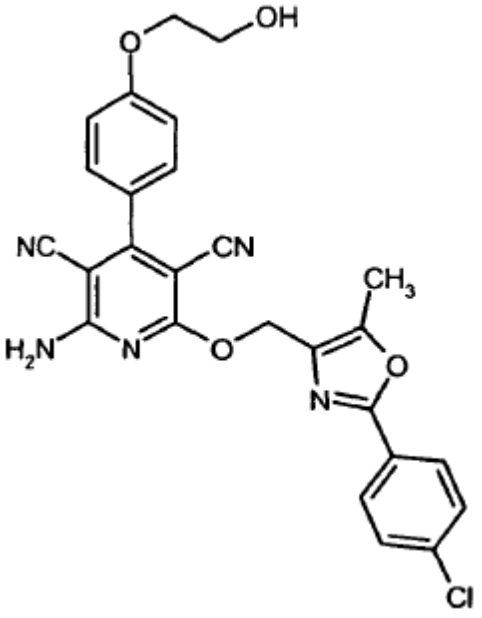
Rendimiento: 56 mg (14 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,07-7,87 (s. a., 2H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,49 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 14): R_t = 1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$.

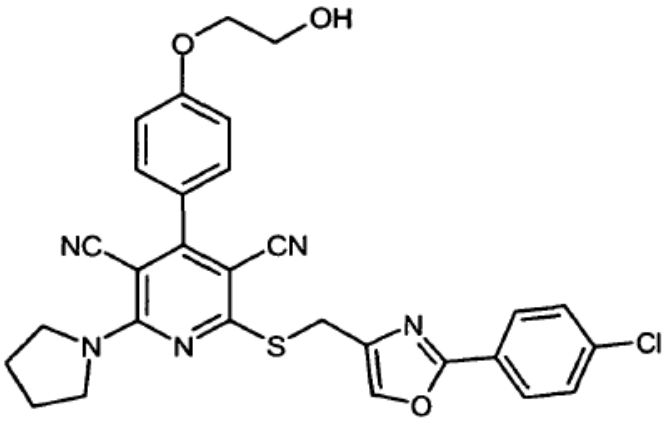
Los ejemplos expuestos en la tabla 14 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 113:

Tabla 14

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento);EM(ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H(DMSO-d_6): δ =
114	 (29 % d. t.)	2,33 min (9); m/z = 490	8,51 (s, 1H), 8,25-7,80 (s. a., 2H), 8,01 (dt, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,62 (q, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,93 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,23 (q, 2H).
115	 (16 % d. t.)	1,26 min (14); m/z = 502	8,08-7,95 (s. a., 2H), 7,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 116

2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



80 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 123A se disponen previamente en 2 ml de THF seco y se mezclan con 22 mg (0,31 mmol) de pirrolidina. La mezcla de reacción se agita durante 10 h a TA. La mezcla madre se mezcla después con aproximadamente 2 ml de agua y se purifica directamente por medio de HPLC preparativa (Columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio se obtiene el producto como sólido blanco.

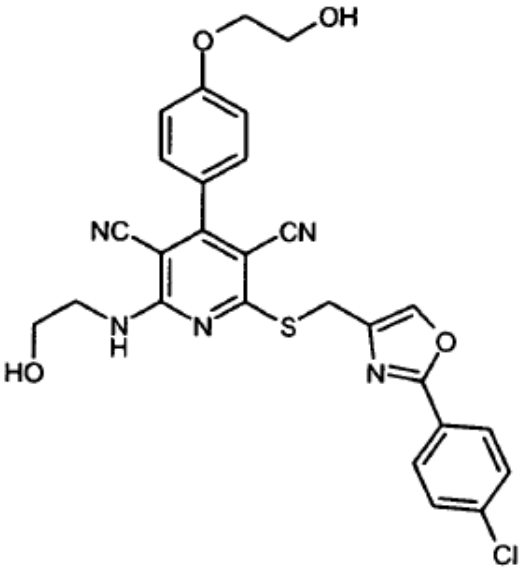
Rendimiento: 26 mg (30 % d. t.)

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,91-3,81 (s. a., 4H), 3,74 (q, 2H), 2,02-1,91 (s. a., 4H).

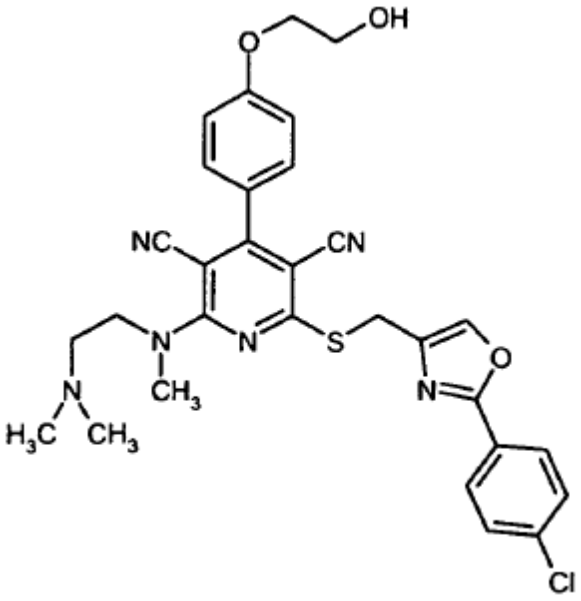
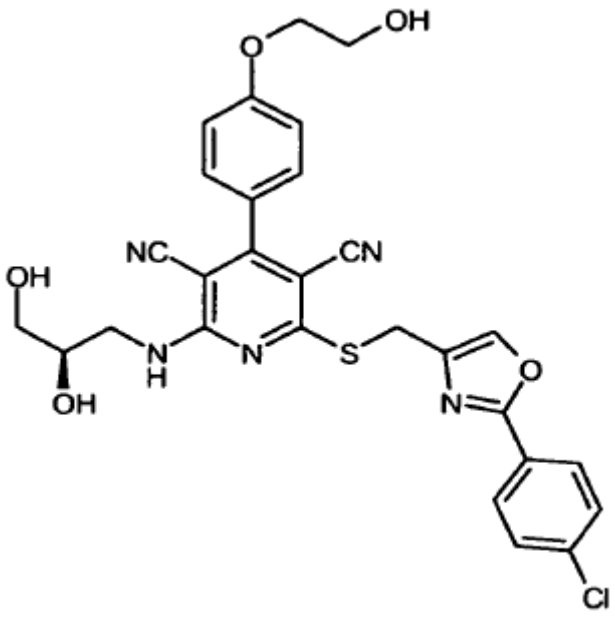
CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 3,02 min; EM (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$.

Los ejemplos expuestos en la tabla 15 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 116:

Tabla 15

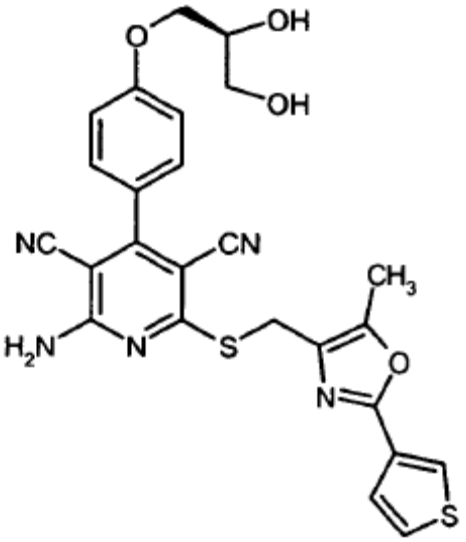
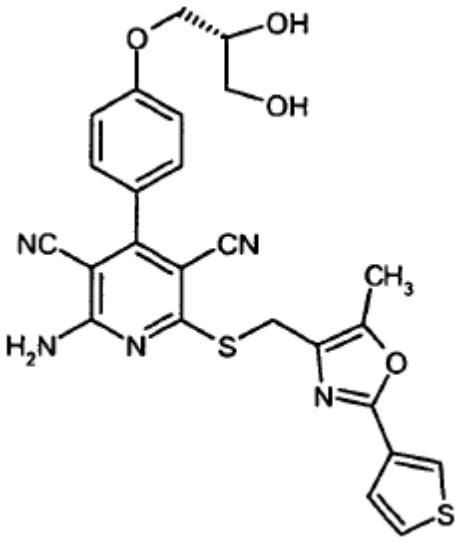
Ejemplo Nº	**Estructura (Rendimiento)**	**CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$**	**RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ =**
117	 (37 % d. t.)	2,53 min (3); m/z = 548	8,20 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,83 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H).

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
118	 (30 % d. t.)	1,75 min (3); m/z = 589	8,19 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,75 (q, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 2H), 2,14 (s, 6H).
119	 (34 % d. t.)	2,36 min (3); m/z = 578	8,21 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,95 (d, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,72-3,69 (m, 4H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 2H).

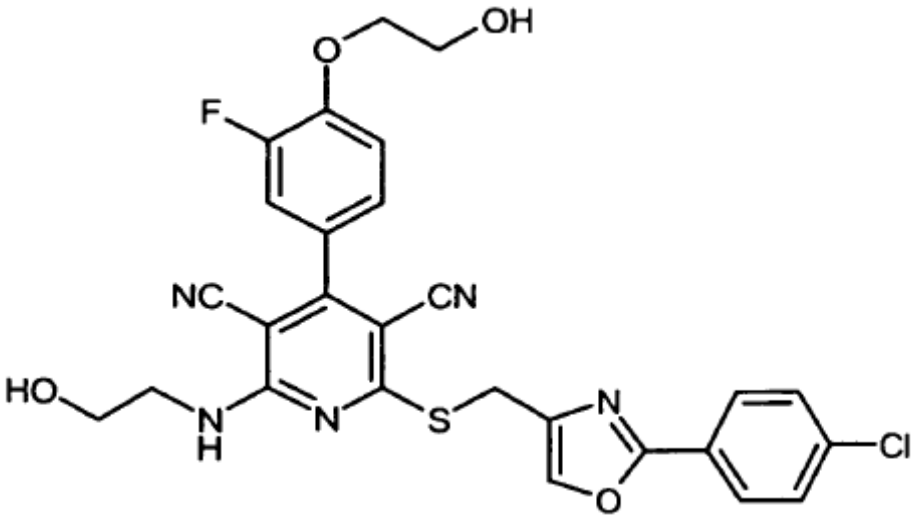
Los ejemplos expuestos en la tabla 16 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 48:

Tabla 16

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
120	 (79 % d. t.)	2,25 min (3); m/z = 520	8,19-7,93 (s. a., 2H), 8,12 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 2,45 (s, 3H).
121	 (74 % d. t.)	2,25 min (3); m/z = 520	8,18-7,93 (s. a., 2H), 8,11 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 122

2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3,5-dicarbonitrilo



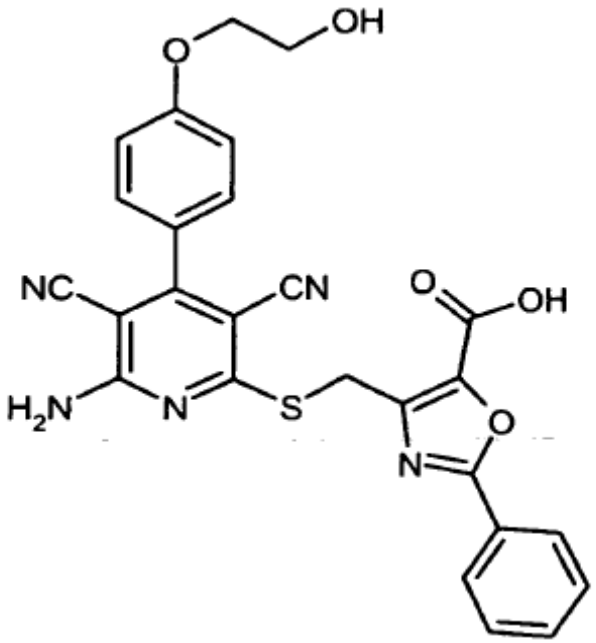
25 mg (0,046 mmol) de 2-cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo (ejemplo 125A) se disponen previamente en 1 ml de THF, se mezclan con 6 µl de 2-aminoetanol y se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica después directamente por medio de HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtienen 24 mg (94 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,20 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,52 min; EM (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123

Ácido 4-[({6-amino-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-2-il}sulfanil)metil]-2-fenil-1,3-oxazol-5-carboxílico



100 mg (0,190 mmol) de 4-[({6-amino-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-2-il}sulfanil)metil]-2-fenil-1,3-oxazol-S-carboxilato de metilo (ejemplo 36) se disponen previamente en 6 ml de THF, se mezclan 379 µl (0,379 mmol) de solución acuosa 1 N de hidróxido de litio y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra después, se mezcla el residuo con agua y se acidifica con ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado se separa por filtración y se purifica por medio de HPLC preparativa (gradiente de eluyente:

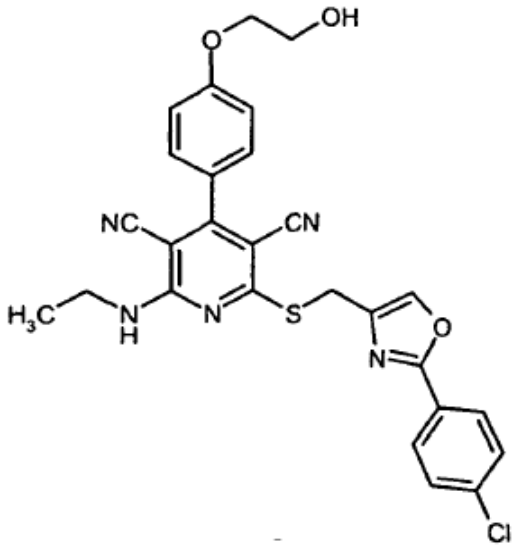
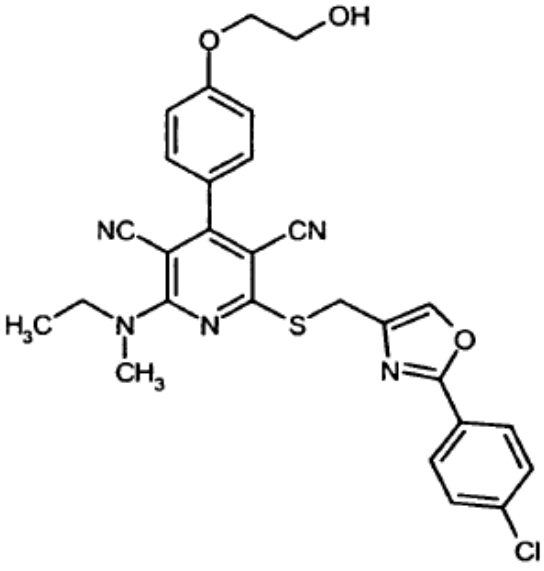
acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtienen 23 mg (23 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,03 (dd, 2H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (t, 2H).

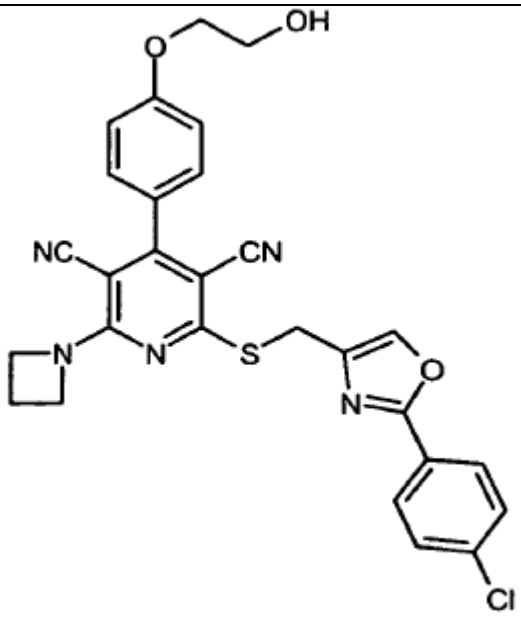
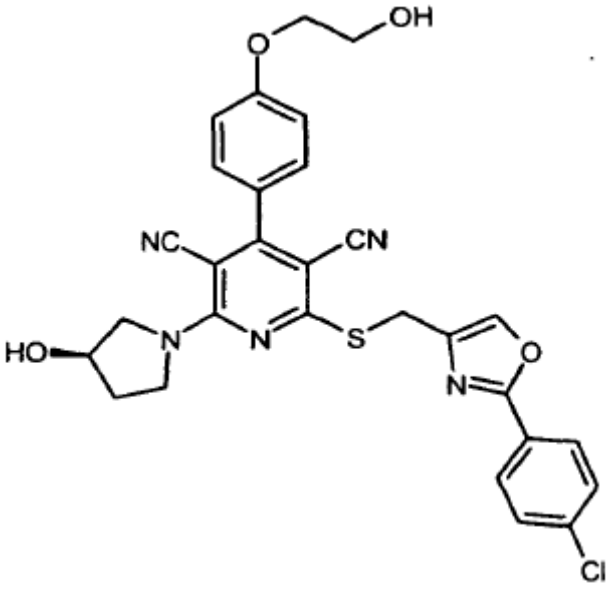
CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,38 min; EM (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$.

Los ejemplos expuestos en la tabla 17 se preparan a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al ejemplo 116:

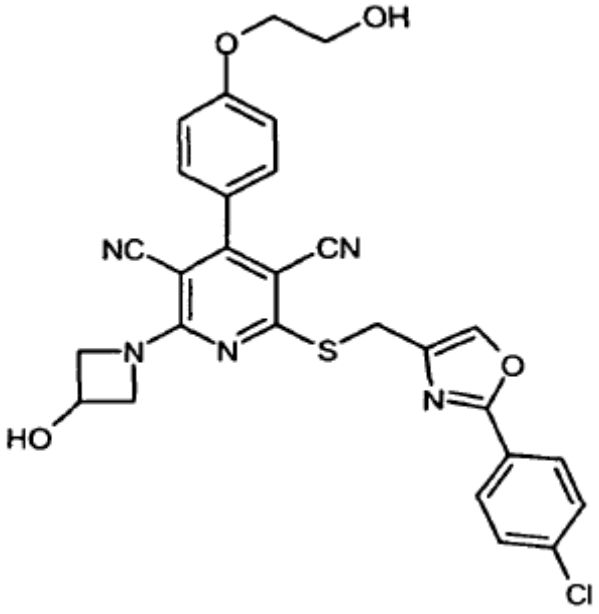
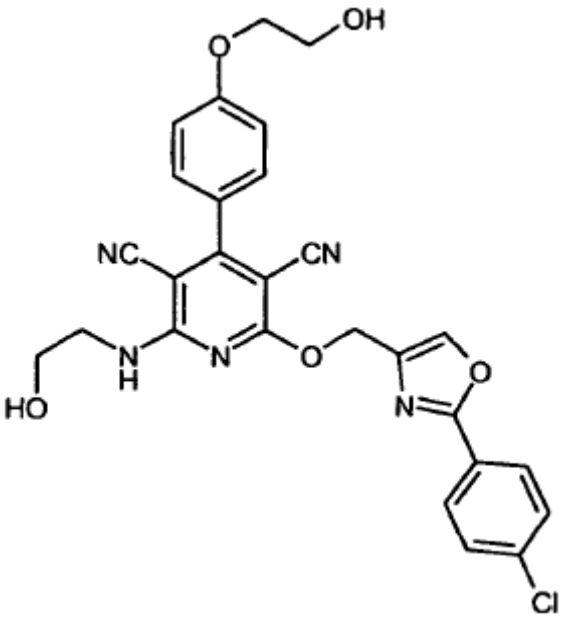
Tabla 17

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ =
124	 (67 % d. t.)	2,81 min (3); m/z = 532	8,21 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,53 (q, 2H), 1,11 (t, 3H).
125	 (72 % d. t.)	2,87 min (3); m/z = 546	8,19 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (s. a., 1H), 4,50 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,80 (q, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).

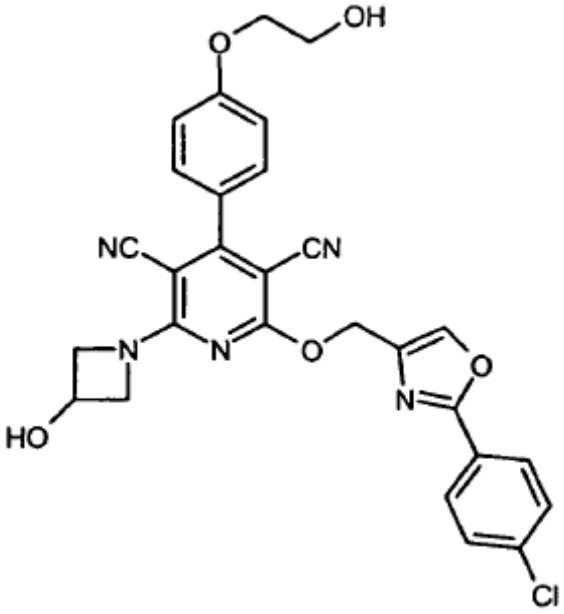
(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
126	 (40 % d. t.)	2,39 min (7); m/z = 544	8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,89 (s. a., 1H), 4,58-4,34 (m, 6H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 2,39 (quin, 2H).
127	 (84 % d. t.)	2,07 min (7); m/z = 574	8,19 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,14 (d, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,41 (s. a., 1H), 4,08 (t, 2H), 4,01-3,82 (m, 3H), 3,80-3,71 (m, 3H), 2,09-1,88 (m, 2H).

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
128	 (52 % d. t.)	2,06 min (7); m/z = 560	8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,73-4,55 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,73 (q, 2H).
129	 (65 % d. t.)*	2,37 min (3); m/z = 532	8,38 (s, 1H), 8,09-7,97 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 3,64-3,57 (m, 4H).

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ =
130	 (60 % d. t.)*	2,43 min (3); m/z = 544	8,36 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,89 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,75-4,56 (m, 3H), 4,25-4,07 (m, 4H), 3,73 (q, 2H).
* Reacción en DMF como disolvente (en lugar de THF)			

B. <u>Evaluación de la eficacia farmacológica y fisiológica</u>

La acción *in vitro* de los compuestos según la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

B-1. <u>Determinación indirecta del agonismo de la adenosina a través de expresión génica</u>

Células de la línea permanente CHO (ovario de hámster chino) se transfectan de manera estable con el ADNc para los subtipos A1, A2a y A2b de receptor de adenosina. Los receptores A1 de adenosina están acoplados a través de proteínas G_i y los receptores A2a y A2b de adenosina a través de las proteínas G_s a la adenilatociclasa. De manera correspondiente se inhibe o estimula la formación de cAMP en la célula. A través de un promotor dependiente de cAMP se modula después la expresión de la luciferasa. La prueba de luciferasa se optimiza con el objetivo de una mayor sensibilidad y reproducibilidad, menor varianza y mejor idoneidad para la realización en un sistema robótico mediante la variación de varios parámetros de prueba, tales como por ejemplo densidad celular, duración de la fase de cultivo y la incubación de prueba, concentración de forskolina y composición del medio. Para la caracterización farmacológica de las células y para la selección de sustancias soportada por robot se usó el siguiente protocolo de prueba:

Los cultivos madre se cultivan en medio DMEM/F12 con FCS al 10 % (suero de ternero fetal) a 37 ºC bajo CO_2 al 5 % y se separan 1:10 en cada caso tras 2-3 días. Los cultivos de prueba se cultivan con 2000 células por pocillo en placas de 384 pocillos y aproximadamente 48 horas a 37 ºC. Entonces se sustituyó el medio por una solución salina fisiológica (cloruro de sodio 130 mM, cloruro de potasio 5 mM, cloruro de calcio 2 mM, HEPES 20 mM, cloruro de magnesio hexahidratado 1 mM, hidrogenocarbonato de sodio 5 mM, pH 7,4). Las sustancias que van a someterse a prueba disueltas en DMSO se pipetean en una serie de dilución de 5 x 10^{-11} M a 3 x 10^{-6} M (concentración final) a los cultivos de prueba (concentración final máxima de DMSO en la mezcla madre de prueba: 0,5 %). 10 minutos más tarde se añade forskolina a las células de A1 y a continuación se incuban todos los cultivos durante cuatro horas a 37 ºC. Después se añaden a los cultivos de prueba 35 µl de una solución, compuesta por hasta el 50 % de reactivo de lisis (hidrogenofosfato de disodio 30 mM, glicerina al 10 %, Triton al 3 % X 100, Tris-HCl 25 mM, ditiotreitol 2 mM (DTT), pH 7,8) y hasta el 50 % de solución de luciferasa-sustrato (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricina 10 mM, sulfato de magnesio 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8), se agita aproximadamente durante 1 minuto y se mide la actividad luciferasa con un sistema de cámara. Se determinan los valores de CE_{50}, es decir, las concentraciones a las que el 50 % de células de A1 inhibe la respuesta de luciferasa o a las que el 50 % de las

células de A2b y A2a han alcanzado la capacidad de estimulación máxima con la sustancia correspondiente. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos el compuesto análogo de adenosina NECA (5-*N*-etilcarboxamido-adenosina), que se une con mayor afinidad a todos los subtipos de receptores de adenosina y que tiene un efecto agonista [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors en CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357, 1-9 (1998)].

En la siguiente tabla 1 se exponen los valores de CE_{50} de ejemplos de realización representativos para la estimulación de receptores en los subtipos de receptores A1, A2a y A2b de adenosina:

Tabla 1

Ejemplo Nº	**CE_{50} de A1 [nM] (forskolina 1 μM)**	**CE_{50} de A2a [nM]**	**CE_{50} de A2b [nM]**
10	0,5	1130	922
11	0,3	703	845
31	0,9	467	315
48	0,3	138	4,4
49	0,4	300	100
50	0,4	3000	118
57	0,2	525	44
60	0,3	3000	236
61	0,7	439	221
66	0,9	575	370
80	0,8	461	89
81	0,3	64	20
93	8,9	522	336
95	0,5	3000	3000
101	0,4	72	226
106	0,3	318	48
110	0,3	497	95
114	0,2	1970	969
116	0,4	3000	698
117	0,2	1440	1090
119	0,3	1950	3000
122	4,1	3000	2250
126	0,5	684	78
127	0,4	984	283
128	0,1	1050	237
129	0,4	3000	3000
130	0,6	3000	245

B-2. Examen en vasos aislados

Se diseca la arteria caudal de ratas anestesiadas y se aísla en un aparato convencional para su medición. Los vasos se prefunden en un baño caliente y se contraen con fenilefrina. La medida de la contracción se determina a través de un medidor de contracción. A los vasos previamente contraídos se le añaden sustancias de prueba y se mide la disminución de la contracción de los vasos. Una disminución de la contracción corresponde a una dilatación de los vasos. Como valor de CE_{50} de una sustancia de prueba o sus propiedades de relajación se indica la concentración a la que la contracción de los vasos ha disminuido un 50 %.

B-3. Mediciones de la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca en ratas despiertas

A ratas SHR (*spontaneously hypertensive rats* (ratas espontáneamente hipertensas)) despiertas, que portan un emisor interno, que puede medir permanentemente tanto la presión sanguínea como la frecuencia cardiaca (detección telemétrica de parámetros hemodinámicos), se le administran por vía oral sustancias de prueba en distintas dosificaciones. A continuación se registran a lo largo de 24 horas la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca y sus variaciones.

B-4. Mediciones de la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca en titís

A titís despiertos, que portan un emisor interno que puede medir permanentemente tanto la presión sanguínea como la frecuencia cardiaca (detección telemétrica de parámetros hemodinámicos), se le administran por vía oral sustancias de prueba en distintas concentraciones. A continuación se registran a lo largo de 6-24 horas la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca y sus variaciones.

B-5. Determinación de parámetros farmacocinéticos tras administración intravenosa y oral

La sustancia que va a examinarse se administra a animales (por ejemplo ratón, rata, perro) por vía intravenosa como solución, la administración oral se realiza como solución o suspensión a través de alimentación por sonda. Tras la administración de sustancia se extrae sangre de los animales en un momento fijado. Ésta se hepariniza, a continuación se obtiene el plasma a partir de la misma mediante centrifugación. La sustancia se cuantifica de forma analítica en el plasma a través de CL/EM-EM. A partir del transcurso de concentración plasmática-tiempo así determinada se calculan los parámetros farmacocinéticos tales como AUC (área bajo la curva de concentración-tiempo), C_{max} (concentración plasmática máxima), $T_{1/2}$ (vida media) y CL (aclaramiento) por medio de un programa de cálculo farmacocinético validado.

B-6. Determinación de la solubilidad

Reactivos necesarios:

- Tampón PBS pH 6,5: 90,00 g de NaCl p.a. (por ejemplo empresa Merck, Art.-Nº 1.06404.1000), 13,61 g de KH_2PO_4 p.a. (por ejemplo empresa Merck, Art.-Nº 1.04873.1000) y 83.35 g de hidróxido de sodio 1 N (por ejemplo empresa Bernd Kraft GmbH, Art.-Nº 01030.4000) se pesan en un matraz graduado de 1 litro, se rellena con agua destilada hasta 1 litro y se agita durante 1 hora. Después se ajusta con ácido clorhídrico 1 N (por ejemplo empresa Merck, Art.-Nº 1.09057.1000) el valor de pH a 6,5.
- Solución de PEG/agua (70:30 v/v): 70 ml de polietilenglicol 400 (por ejemplo empresa Merck, Art.-Nº 8.17003.1000) y 30 ml de agua destilada se homogenizan en un matraz graduado de 100 ml.
- PEG/tampón PBS pH 6,5 (20:80 v/v): 20 ml de polietilenglicol 400 (por ejemplo empresa Merck, Art.-Nº 8.17003.1000) y 80 ml de tampón PBS pH 6,5 se homogenizan en un matraz graduado de 100 ml.
- Dimetilsulfóxido (por ejemplo empresa Baker, Art.-Nº 7157.2500)
- Agua destilada.

Preparación de la solución de partida (solución original):

Al menos 4 mg de la sustancia de prueba se pesan con precisión en un vial Screw V de boca ancha (empresa Glastechnik Grafenroda GmbH, Art.-Nº 8004-WM-H/V15μ) con tapón roscado adaptado y septo, se mezclan en un robot de pipeteo con DMSO hasta una concentración de 50 mg/ml y se agita durante 10 minutos.

Preparación de las soluciones de calibración:

Preparación de la solución de partida para soluciones de calibración (solución madre): a una placa de microtitulación se transfieren 10 μl de la solución original con ayuda de un robot de pipetado y se rellena con DMSO hasta una concentración de 600 μg/ml. La muestra se agita hasta su completa disolución.
Solución de calibración 1 (*20 μg/ml):* 34,4 ml de la solución madre se mezclan con 1000 μl de DMSO y se homogenizan.
Solución de calibración 2 (2,5 μg/ml): 100 μl de la solución de calibración 1 se mezclan con 700 μl de DMSO y se homogenizan.

Preparación de las soluciones de muestra:

Solución de muestra para solubilidad hasta 5 g/litro en tampón PBS pH 6,5: a una placa de microtitulación se

transfieren 10 µl de solución original y se mezclan con 1000 µl de tampón PBS pH 6,5.
Solución de muestra para solubilidad hasta 5 g/litro en PEG/agua (70:30): a una placa de microtitulación se transfieren 10 µl de solución original y se mezclan con 1000 µl de PEG/agua (70:30).

Solución de muestra para solubilidad hasta 5 g/litro en PEG/tampón PBS pH 6,5 (20:80): a una placa de microtitulación se transfieren 10 µl de solución original y se mezclan con 1000 µl de PEG/tampón PBS pH 6,5 (20:80).

Realización

Las soluciones de muestra así preparadas se agitan durante 24 horas a 1400 rpm por medio de un agitador atemperable (por ejemplo empresa Eppendorf Thermomixer comfort Art.-Nº 5355 000.011 con Wechselblock Art.-Nº 5362.000.019) a 20 ºC. De estas soluciones se sacan en cada caso 180 µl y se transfieren a tubos de centrífuga Beckman Polyallomer (Art.-Nº 343621). Estas soluciones se centrifugan durante 1 hora con aproximadamente 223.000 x g (por ejemplo empresa Beckman ultracentrífuga Optima L-90K con rotor tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). De cada solución de muestra se sacan 100 µl del sobrenadante y se diluyen con DMSO hasta 1:5 y 1:100. De cada dilución se efectúa un llenado en un recipiente adecuado para el análisis por HPLC.

Análisis:

Las muestras se analizan por medio de RP-HPLC. Se cuantifica a través de una curva de calibración de dos puntos del compuesto de prueba en DMSO. La solubilidad se expresa en mg/litro. Secuencia de análisis: 1) solución de calibración 2,5 µg/ml; 2) solución de calibración 20 µg/ml; 3) solución de muestra 1:5; 4) solución de muestra 1:100.

Procedimiento de HPLC para ácidos:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); Columna: Phenomenex Gemini C18, 50 mm x 2 mm, 5 µ; Temperatura: 40 ºC; Eluyente A: agua/ácido fosfórico pH 2; Eluyente B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 0,7 ml/min; Gradiente: 0-0,5 min 85 % de A, 15 % de B; Rampa: 0,5-3 min 10 % de A, 90 % de B; 3-3,5 min 10 % de A, 90 % de B; Rampa: 3,5-4 min 85 % de A, 15 % de B; 4-5 min 85 % de A, 15 % de B.

Procedimiento de HPLC para bases:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); Columna: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µ; Temperatura: 30 ºC; Eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro; Eluyente B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 0,75 ml/min; Gradiente: 0-0,5 min 98 % de A, 2 % de B; Rampa: 0,5-4,5 min 10 % de A, 90 % de B; 4,5-6 min 10 % de A, 90 % de B; Rampa: 6,5-6,7 min 98 % de A, 2 % de B; 6,7-7,5 min 98 % de A, 2 % de B.

B-7. Determinación de la estabilidad metabólica

Para la determinación de la estabilidad metabólica de los compuestos de prueba se incuban los mismos *in vitro* con microsomas de hígado o preferentemente con hepatocitos recientes primarios de distintas especies animales (por ejemplo de rata y de perro) así como de origen humano, para obtener y comparar perfiles de metabolitos de un metabolismo de fase I y de fase II hepático lo más completos posible.

Los compuestos de prueba se incuban con una concentración de 10-20 µM. Para ello se preparan soluciones madre de las sustancias con una concentración de 1-2 mM en acetonitrilo y después se pipetean con una dilución 1:100 en la mezcla madre de incubación. Los microsomas de hígado se incuban en tampón fosfato de potasio 50 mM (pH 7,4) con y sin sistema generador de NADPH, compuesto por $NADP^+$ 1 mM, glucosa-6-fosfato 10 mM y 1 unidad de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, a 37 ºC. Se incuban hepatocitos primarios en suspensión en medio Williams E asimismo a 37 ºC. Tras un tiempo de incubación de 0-4 horas se detienen las mezclas madre de incubación con acetonitrilo (concentración final de aproximadamente el 30 %) y se separa por centrifugación la proteína a aproximadamente 15000 x g. Las muestras así detenidas o bien se analizan directamente o bien se almacenan hasta su análisis a -20 ºC.

El análisis se realiza por medio de cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta y espectrométrica de masas (HPLC-UV-EM/EM). Para ello se someten a cromatografía los sobrenadantes de las muestras de incubación con columnas de fase inversa C18 adecuadas y mezclas de eluyentes variables de acetonitrilo y solución acuosa de formiato de amonio 10 mM. El cromatograma de UV junto con los datos de EM/EM espectrométricos de masas sirven para la identificación y esclarecer la estructura de los metabolitos.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

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

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

Producción:

Se granula la mezcla de compuesto según la invención, lactosa y almidón con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. Se mezcla el granulado tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 min. Se prensa esta mezcla con una prensa para comprimidos habitual (para el formato del comprimido véase anteriormente). Como norma para el prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

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

A una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

Producción:

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

Solución administrable por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. A una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención le corresponden 20 g de solución oral.

Producción:

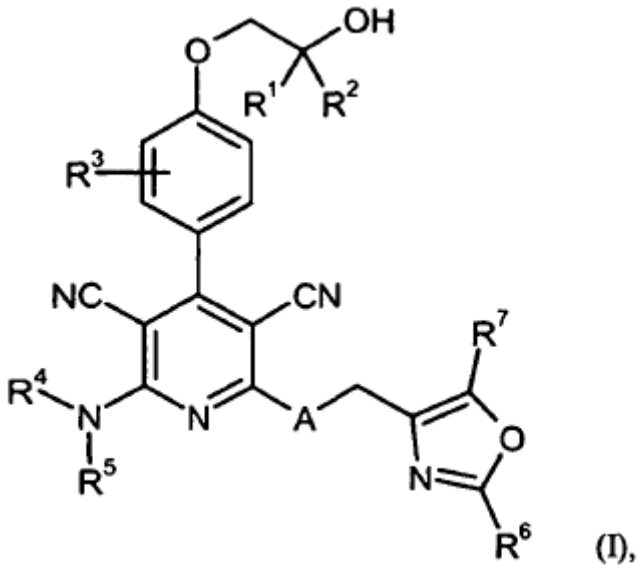
Se suspende el compuesto según la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continua hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I),

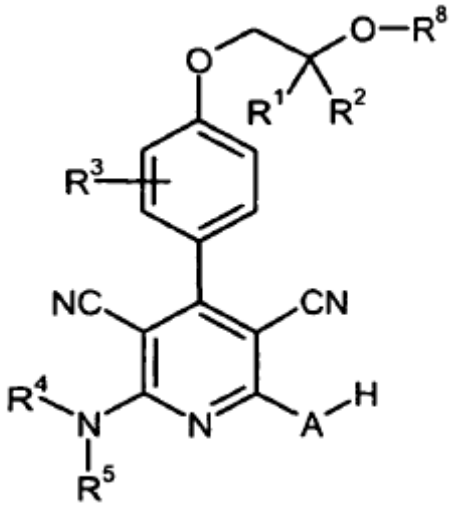
en la que
A representa O o S,
R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
R^2 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4) o hasta tres veces con flúor,
o
R^1 y R^2 están unidos entre sí y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropano o de ciclobutano,
R^3 representa hidrógeno, halógeno o alquilo (C_1-C_4),
R^4 y R^5 son iguales o diferentes e independientemente uno de otro representan hidrógeno o alquilo (C_1-C_6), que puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4), carboxilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4) y/o un heterociclo de 4 a 7 miembros,
conteniendo el heterociclo mencionado uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y por su parte puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo y/o alcoxilo (C_1-C_4),
o
R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O o S y puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo y/o alcoxilo (C_1-C_4),
y o bien (i)
R^6 representa arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que en cada caso pueden estar sustituidos de una a tres veces, iguales o diferentes, con halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, mono-alquilamino carbonilo (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4) y/o carboxilo,
y
R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), carboxilo o fenilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_4) con hidroxilo o alcoxilo (C_1-C_4)
y
fenilo con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,
o bien (ii)
R^6 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4)
y
R^7 representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que en cada caso pueden estar sustituidos una o dos veces, iguales o diferentes, con halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4) y/o trifluorometilo,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que
A representa O o S,
R^1 representa hidrógeno o metilo,
R^2 representa hidrógeno, metilo, hidroximetilo, metoximetilo o trifluorometilo,
R^3 representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono-alquilamino (C_1-C_4), di-alquilamino (C_1-C_4), carboxilo y/o un heterociclo de 4 a 6 miembros,
conteniendo el heterociclo mencionado uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/u O y por su parte puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con metilo, hidroxilo y/o metoxilo,
R^5 representa hidrógeno o metilo
o
R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N o O y puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con metilo, hidroxilo y/o metoxilo,
y o bien (i)
R^6 representa fenilo, piridilo o tienilo, que en cada caso pueden estar sustituidos de una a tres veces, iguales o diferentes, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo, mono-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), alcoxicarbonilo (C_1-C_4) y/o carboxilo,
y
R^7 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_4), carboxilo
o fenilo, que puede estar sustituido con flúor o cloro,
o bien (ii)
R^6 representa hidrógeno
y
R^7 representa fenilo, que puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con flúor, cloro, ciano, metilo y/o trifluorometilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

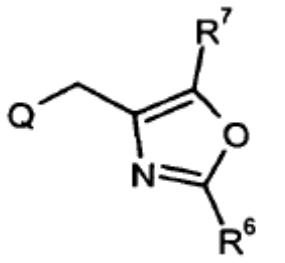
3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que
A representa O o S,
R^1 representa hidrógeno o metilo,
R^2 representa hidrógeno, metilo, hidroximetilo o trifluorometilo,
R^3 representa hidrógeno o flúor,
R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido una o dos veces, iguales o diferentes, con hidroxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino y/o dietilamino,
R^5 representa hidrógeno o metilo
o
R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de azetidino, de pirrolidino o de piperidino, que en cada caso puede estar sustituido con hidroxilo, o un anillo de morfolino,
R^6 representa fenilo o tienilo, que en cada caso pueden estar sustituidos una o dos veces, iguales o diferentes, con flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o carboxilo,
y
R^7 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxicarbonilo o carboxilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II),

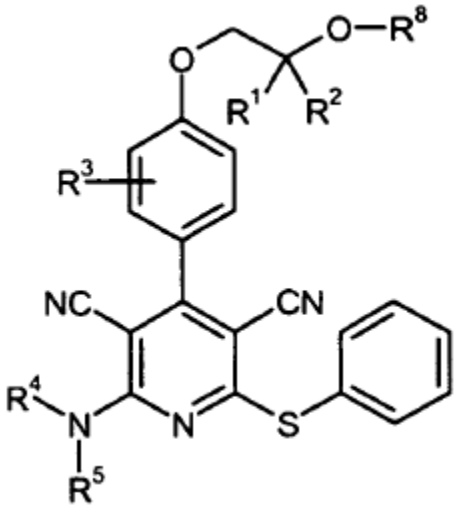
en la que A, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 en cada caso tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3
y
R^8 representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo temporal,
en un disolvente inerte y en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



(III),

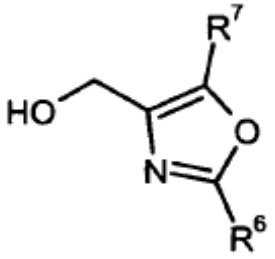
en la que R^6 y R^7 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3 y Q representa un grupo saliente adecuado, preferentemente representa halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, o representa mesilato, tosilato o triflato,

o alternativamente en el caso de que A represente O, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV),

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^8 en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,
en un disolvente inerte y en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



(V),

en la que R^6 y R^7 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,
a continuación se separan grupos protectores opcionalmente presentes y los compuestos resultantes de fórmula (I) opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes se transforman en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

6. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la producción de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertonía, cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

7. Uso de un compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 3, para la producción de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

8. Fármaco que contiene un compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados.

9. Fármaco que contiene un compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios

principios activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en principios activos que modifican el metabolismo lipídico, antidiabéticos, principios activos antihipertensivos y agentes de acción antitrombótica.

10. Fármaco según la reivindicación 8 ó 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertonía, cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

11. Fármaco según la reivindicación 8 ó 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

12. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 o de un fármaco según una de las reivindicaciones 8, 9 y 11 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertonía, cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular en seres humanos y animales con el uso de una cantidad eficaz de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 o de un fármaco según una de las reivindicaciones 8 a 10.

13. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 o de un fármaco según una de las reivindicaciones 8, 9 y 11 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias en seres humanos y animales con el uso de una cantidad eficaz de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 o de un fármaco según una de las reivindicaciones 8, 9 y 11.