

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 308**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08864918 .1**
96 Fecha de presentación: **09.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2235011**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2010**

54 Título: **Pirrolo[2,3-B]- y pirazolo[3,4-B]piridinas sustituidas como ligandos del receptor de adenosina**

30 Prioridad:
20.12.2007 DE 102007061763

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.04.2012

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

72 Inventor/es:
**NELL, Peter;
VAKALOPOULOS, Alexandros;
SÜSSMEIER, Frank;
ALBRECHT-KÜPPER, Barbara;
ZIMMERMANN, Katja;
KELDENICH, Jörg y
MEIBOM, Daniel**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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

ES 2 379 308 T3

DESCRIPCIÓN

Pirrolo[2,3-B]- y pirazolo[3,4-B]piridinas sustituidas como ligandos del receptor de adenosina

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de pirrolopiridina y pirazolopiridina sustituidos, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como a su uso para preparar fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, preferentemente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

10 La adenosina, un nucleósido de purina, está presente en todas las células y se libera bajo una pluralidad de estímulos fisiológicos y patológicos. La adenosina se produce intracelularmente con la degradación de adenosin-5'-monofosfato (AMP) y S-adenosilhomocisteína como producto intermedio, sin embargo puede liberarse de la célula y mediante la unión a receptores específicos puede ejercer funciones como sustancias similares a hormonas o neurotransmisores.

15 En condiciones normóxicas, la concentración de la adenosina libre es muy baja en el espacio extracelular. Sin embargo, la concentración extracelular de adenosina se eleva en los órganos afectados de manera drástica en condiciones isquémicas o hipóxicas. Así se sabe, por ejemplo, que la adenosina impide la agregación de trombocitos y aumenta el riego sanguíneo de los vasos coronarios. Además actúa sobre la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, sobre la distribución de neurotransmisores y sobre la diferenciación de linfocitos. En adipocitos, la adenosina puede inhibir la lipólisis y por consiguiente puede reducir la concentración de ácidos grasos libres y triglicéridos en sangre.

20 Estas acciones de la adenosina tienden a elevar el suministro de oxígeno a los órganos afectados o reducir el metabolismo de estos órganos para alcanzar con ello una adaptación del metabolismo de los órganos al riego sanguíneo de los órganos en condiciones isquémicas o hipóxicas.

25 La acción de la adenosina se realiza a través de receptores específicos. Hasta ahora se conocen los subtipos A1, A2a, A2b y A3. Como "ligandos selectivos del receptor de adenosina" se denominan según la invención aquellas sustancias que se unen selectivamente a uno o varios subtipos de los receptores de adenosina y a este respecto o bien pueden imitar la acción de la adenosina (agonistas de la adenosina) o pueden bloquear su acción (antagonistas de la adenosina).

30 Las acciones de estos receptores de adenosina se proporcionan intracelularmente mediante la sustancia mensajera AMPc. En caso de la unión de la adenosina a los receptores A2a o A2 se llega, a través de una activación de la adenilato ciclasa unida a la membrana, a un aumento del AMPc 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 reducción del contenido de AMPc intracelular.

35 En el sistema cardiovascular se encuentran las acciones principales de la activación de receptores de adenosina: bradicardia, inotropía negativa y protección del corazón frente a la isquemia ("preacondicionamiento") 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 las células del músculo liso a través de receptores A2b.

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

45 La activación de receptores A1 mediante agonistas de A1 específicos conduce en seres humanos a una reducción dependiente de la frecuencia de la frecuencia cardíaca sin tener ninguna influencia sobre la tensión arterial. Por consiguiente, los agonistas de A1 selectivos pueden ser adecuados entre otras cosas para el tratamiento de angina de pecho y fibrilación auricular.

La acción cardioprotectora de los receptores A1 en el corazón puede usarse entre otras cosas mediante la activación de estos receptores A1 mediante agonistas de A1 específicos para el tratamiento y la protección de órganos en caso de infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, operaciones de bypass, cateterismos cardíacos y trasplantes de órganos.

50 La activación de receptores A2b mediante adenosina o agonistas de A2b específicos conduce, a través de la dilatación de vasos, a una reducción de la tensión arterial. La reducción de la tensión arterial va acompañada de un aumento de la frecuencia cardíaca reflexiva. El aumento de la frecuencia cardíaca puede reducirse mediante la activación de receptores A1 mediante agonistas de A1 específicos.

55 Por consiguiente, la acción combinada de agonistas de A1/A2b selectivos sobre el sistema vascular y la tensión arterial da como resultado una reducción sistémica de la tensión arterial sin aumento relevante de la frecuencia

cardíaca. Con un perfil farmacológico de este tipo pueden usarse agonistas de A1/A2b duales para el tratamiento por ejemplo de la hipertensión en seres humanos.

La inhibición de receptores A1 mediante antagonistas de A1 específicos actúa en seres humanos de manera uricosúrica, natriurética así como diurética que ahorra potasio sin la influencia de las tasas de filtración glomerular y por consiguiente de manera renalmente protectora. Por consiguiente los antagonistas de A1 selectivos pueden ser adecuados entre otras cosas para el tratamiento de insuficiencia cardíaca descompensada aguda e insuficiencia cardíaca crónica. Además pueden usarse para la protección renal en caso de nefropatías y otras enfermedades renales.

En adipocitos, la activación de receptores A1 y A2b provoca una inhibición de la lipólisis. Por consiguiente, la acción combinada de agonistas de A1/A2b sobre el metabolismo de lípidos conduce a una reducción de ácidos grasos libres y triglicéridos. Una reducción de los lípidos conduce a su vez en pacientes con síndrome metabólico y en diabéticos a la reducción de la resistencia a la insulina y a la mejora de los síntomas.

La selectividad de receptores mencionada anteriormente puede determinarse mediante la acción de las sustancias en líneas celulares que tras la transfección estable con el ADNc correspondiente expresan los respectivos subtipos de receptor (véase para ello 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 10764-10777.

La acción de las sustancias en tales líneas celulares puede detectarse mediante medición bioquímica de la sustancia mensajera intracelular AMPc (véase para ello 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 in CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998), páginas 1-9.

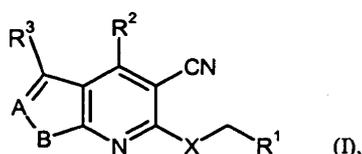
En caso de los ligandos conocidos por el estado de la técnica, que se consideran como "específicos del receptor de adenosina" se trata predominantemente de derivados a base de adenosina natural [S.-A. Poulsen y R. J. Quinn, "Adenosine receptors: New opportunities for future drugs", Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998), páginas 619-641]. Estos ligandos de adenosina conocidos por el estado de la técnica tienen, sin embargo, en la mayoría de los casos el inconveniente de que no actúan realmente de manera específica del receptor, son menos eficaces que la adenosina natural o son eficaces sólo muy débilmente tras la administración oral. Por tanto se usan predominantemente sólo para fines experimentales. Ciertos compuestos que se encuentran en desarrollo clínico de este tipo son adecuados hasta ahora sólo para la administración intravenosa.

En el documento WO 95/34563 se describen pirazolo- y pirrolopiridinas sustituidas como antagonistas de CRF para el tratamiento de enfermedades condicionadas por el estrés. El documento WO 2004/014368 da a conocer 3-pirrolilpiridopirazoles y 3-pirrolilindazoles como inhibidores de cinasa para el tratamiento de cáncer. En el documento WO 2004/035740 se reivindican compuestos heterobíciclicos sustituidos para el tratamiento de En el documento WO 2004/035740 se reivindican compuestos heterobíciclicos sustituidos para el tratamiento de entre otras cosas artritis reumatoide, septicemia y esclerosis múltiple. Los documentos WO 2004/058767, WO 2006/001501 y WO 2006/001511 dan a conocer pirrolopiridinas y -pirimidinas como ligandos de CRF para el tratamiento de enfermedades del SNC e hipertensión.

En el documento WO 2001/25210 se describen 2-benciltio-3,5-diciano-4-aryl-6-aminopiridinas sustituidas, no condensadas como ligandos de receptor de adenosina para el uso terapéutico. En el documento WO 2004/074218 se describen 3-cianopiridinas benzocondensadas. En el documento K.-N. Klotz, "Adenosine receptors and their ligands", Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology volumen 362, n.º 4-5, 21.10. 2000 (2000-10-21), páginas 382-391 se dan a conocer heterociclos bíciclicos como ligandos de receptor de adenosina, sin embargo ninguna 3-cianopiridina condensada.

El objetivo de la presente invención es la facilitación de nuevos compuestos que actúan como ligandos selectivos del receptor A1 de adenosina y/o del receptor A2b de adenosina y como tales son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

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



en la que

o bien

- A representa CR⁴ o N,
en el que
R⁴ representa alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo, y
- B representa NR⁵,
en el que
R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- X representa O o S,
- R¹ representa arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 a 10 miembros,
en el que arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino, di-alquil(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y N'-alquil(C₁-C₄)-piperazino, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino, di-alquil(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo,
- R² representa cicloalquilo (C₅-C₆), heterociclilo de 5 ó 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
en el que cicloalquilo (C₅-C₆) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino y di-alquil(C₁-C₆)-amino,
y
en el que heterociclilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de oxo, tioxo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-carbonilo, amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino, di-alquil(C₁-C₆)-amino y cicloalquilo (C₃-C₇),
en el que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, oxo, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-carboniloxilo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)amino y cicloalquilo (C₃-C₇),
en el que cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
y
en el que alquil(C₁-C₆)-carbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),
y
en el que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
y
en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), cicloalcoxilo (C₃-C₇) y -NR^AR^B,
en el que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,
y
en el que
alcoxilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino y di-alquil(C₁-C₄)amino,
y
en el que cicloalcoxilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
y
en el que
R^A representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
en el que alquilo (C₁-C₆) por su parte puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),
R^B representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil(C₁-C₄)-sulfonilo o cicloalquil(C₃-C₇)-sulfonilo,
en el que alquilo (C₁-C₆) por su parte puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo; amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino y di-alquil(C₁-C₄)amino,

y

en el que cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),

o

5 en el que dos sustituyentes adyacentes en el fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un 1,3-dioxolano o 2,2-difluoro-1,3-dioxolano,

R³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino o alquil(C₁-C₄)-carbonilo

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos.

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

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

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

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo por ejemplo pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos
25 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 metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.
30

se realiza la coordinación con agua. Como solvatos se prefieren, en el contexto de la presente invención, hidratos.

Los compuestos según la invención pueden existir también como profármacos. El término "profármaco" comprende compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, sin embargo durante su periodo de permanencia en el organismo se transforman en compuestos según la invención (por ejemplo metabólica o hidrolíticamente).
35

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

alquilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo 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.
40

Cicloalquilo representa en el contexto de la invención un carbociclo monocíclico, saturado con 3 a 7 ó 5 a 6 átomos de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alquilcarbonilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido en la posición 1. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.
45

Alquilcarboniloxilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido en la posición 1, que está enlazado a través de un átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilcarboniloxilo, etilcarboniloxilo, n-propilcarboniloxilo, isopropilcarboniloxilo y terc-butilcarboniloxilo.
50

Alcoxilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 ó 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 4 ó 2 a 4 átomos de carbono. A

modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo y n-hexoxilo.

5 Cicloalcoxilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo monocíclico, saturado con 3 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo y cicloheptiloxilo.

Alcoxicarbonilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. Se prefiere un resto alcoxicarbonilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

10 Mono-alquilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 ó de 1 a 4 ó de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquilamino lineal o ramificado con de 1 a 4 ó de 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino.

15 Di-alquilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo iguales o distintos lineales o ramificados que presentan respectivamente de 1 a 6 ó de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino lineales o ramificados con respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-n-butil-*N*-metilamino, *N*-terc-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

20 Mono-alquilaminocarbonilo representa en el contexto de la invención un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta un sustituyente alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto mono-alquilaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo y terc-butilaminocarbonilo.

25 Di-alquilaminocarbonilo representa en el contexto de la invención un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta dos sustituyentes alquilo iguales o distintos lineales o ramificados con respectivamente de 1 a 6 ó de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto dialquilaminocarbonilo con respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono por grupo alquilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-n-butil-*N*-metilaminocarbonilo y *N*-terc-butil-*N*-metilaminocarbonilo.

Alquilsulfonilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono que está unido a través de un grupo sulfonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

35 Cicloalquilsulfonilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo monocíclico, saturado con 3 a 7 átomos de carbono que está unido a través de un grupo sulfonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo y cicloheptilsulfonilo.

40 Heterociclilo representa en el contexto de la invención un heterociclo saturado con en total 5 ó 6 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o dado el caso un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Se prefieren pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

45 Arilo (C₆-C₁₀) representa en el contexto de la invención un carbociclo aromático con 6 ó 10 átomos de carbono de anillo. Los restos arilo preferidos son fenilo y naftilo.

50 Heteroarilo representa en el contexto de la invención un heterociclo (compuestos heteroaromáticos) mono- o dado el caso bicíclico aromático con en total de 5 a 10 átomos de anillo, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o dado el caso 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, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo. Se prefieren restos heteroarilo monocíclicos de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S tales como por ejemplo furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo.

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

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

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

- A representa CR^4 o N,
en el que
10 R^4 representa alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, aminocarbonilo o mono-alquil(C_1-C_4)-aminocarbonilo,
- B representa NR^5 ,
en el que
15 R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,
en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,
- X representa O o S,
- R^1 representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes
20 independientemente entre sí seleccionados del grupo flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo,
hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, aminocarbonilo, fenilo y heteroarilo
de 5 ó 6 miembros,
en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes
independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_4),
difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, hidroxicarbonilo y alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,
- 25 R^2 representa ciclohexilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo,
oxazolilo, tiazolilo o piridilo,
en el que ciclohexilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo
(C_1-C_4),
en el que alcoxilo (C_2-C_4) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí
30 seleccionados del grupo de hidroxilo y metoxilo,
y
en el que piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del
grupo de alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4) y alquil(C_1-C_4)-carbonilo,
en el que alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí
35 seleccionados del grupo de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilcarboniloxilo y etilcarboniloxilo,
y
en el que alquil(C_1-C_4)-carbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de
hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
y
40 en el que fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí
seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4) y alcoxilo (C_1-C_4),
en el que alcoxilo (C_2-C_4) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí
seleccionados del grupo de oxo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo y amino,
y
45 en el que pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo y tiazolilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes
independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4) y alcoxilo
(C_1-C_4),
en el que alcoxilo (C_2-C_4) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí
seleccionados del grupo de oxo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo y amino,
- 50 R^3 representa hidrógeno, amino, metilamino o dimetilamino,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren también en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

- A representa CR^4 o N,
en el que
55 R^4 representa alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, aminocarbonilo o mono-alquil(C_1-C_4)-aminocarbonilo,
y

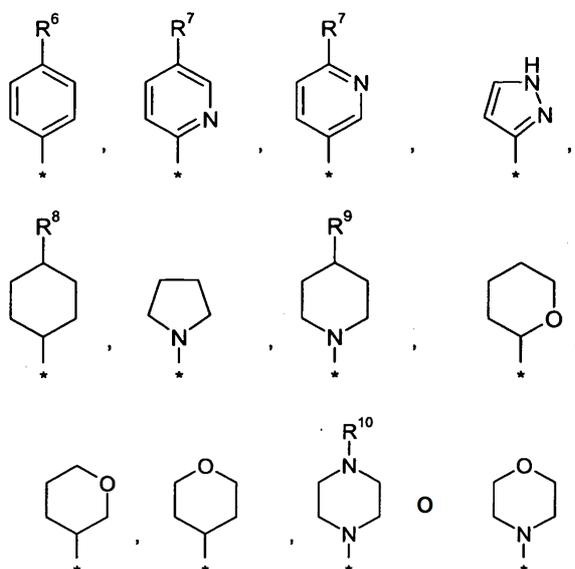
B representa NR^5 , en el que R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo, en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

5 X representa O o S,

R^1 representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, hidroxycarbonilo, alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo, aminocarbonilo, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

10 en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_4), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, hidroxycarbonilo y alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo,

R^2 representa un grupo de fórmula



15

en el que

* significa el sitio de unión en el biciclo,

R^6 representa hidrógeno o alcoxilo (C_1-C_4),

20 en el que alcoxilo (C_2-C_4) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo,

R^7 representa hidrógeno o alcoxilo (C_1-C_4),

en el que alcoxilo (C_2-C_4) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo,

R^8 representa hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, etoxilo o 2-hidroxietoxilo,

R^9 representa hidrógeno o hidroxilo,

25

y R^{10} representa hidrógeno o metilo,

R^3 representa hidrógeno, amino, metilamino o dimetilamino, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

30 A representa CR^4 o N,

en la que

R^4 representa metoxicarbonilo, aminocarbonilo o metilaminocarbonilo,

y

B representa NR^5 ,

35

en el que

R^5 representa hidrógeno o metilo,

en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxicarbonilo

X representa O o S

R^1 representa tiazolilo, oxazolilo, fenilo o piridilo,

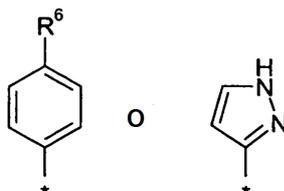
en el que fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxilo, amino, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo,

y

5 en el que tiazolilo y oxazolilo están sustituidos con un sustituyente grupo fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, metoxilo e hidroxicarbonilo,

y

10 en el que tiazolilo y oxazolilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxilo, amino, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo, R^2 representa un grupo de fórmula



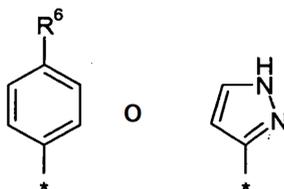
en el que

15 * significa el sitio de unión en el biciclo, R^6 representa hidrógeno o alcoxilo (C_1-C_4), en el que alcoxilo (C_2-C_4) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo, R^3 representa amino, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

R^3 representa amino, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

R^2 representa un compuesto de fórmula



en el que

25 * significa el sitio de unión en el biciclo, R^6 representa hidrógeno o alcoxilo (C_1-C_4), en el que alcoxilo (C_2-C_4) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

30 R^1 representa tiazolilo, oxazolilo, fenilo o piridilo, en el que fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de metoxicarbonilo, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxilo, amino, hidroxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo,

y

35 en el que tiazolilo y oxazolilo están sustituidos con fenilo, en la que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, metoxilo e hidroxicarbonilo,

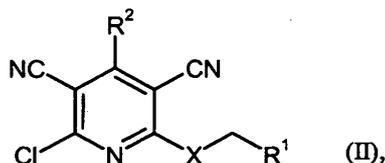
y/o

en el que tiazolilo y oxazolilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxilo, amino, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo.

40 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa amino.

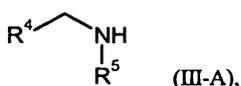
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos según la invención de

fórmula (I), en la que R³ representa amino, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)

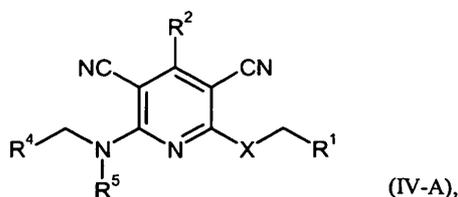


en la que X, R¹ y R² tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,

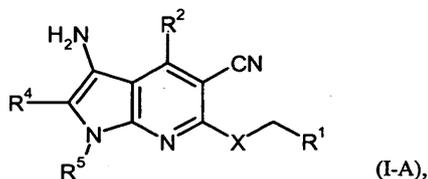
5 [A] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III-A)



en la que R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (IV-A)

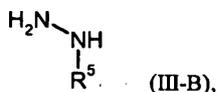


10 en la que X, R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, a continuación se cicla éste en un disolvente inerte y en presencia de una base adecuada para dar compuestos de fórmula (I-A)

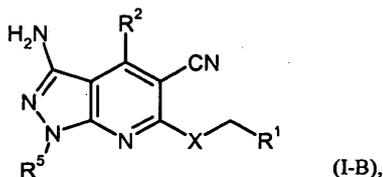


15 en la que X, R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,

[B] se cicla en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III-B)



20 en la que R⁵ tiene el significado indicado anteriormente, para dar compuestos de fórmula (I-B)



en la que X, R¹, R² y R⁵ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,

25 a continuación dado el caso se separan los grupos protectores existentes y los compuestos resultantes de fórmulas (I-A), (I-B) se transforman dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

En los compuestos de fórmula (II) o grupos funcionales dado el caso presentes en el resto R^2 (tales como especialmente grupos amino, hidroxilo y carboxilo) pueden encontrarse en este procedimiento, en caso conveniente o necesario, también en forma temporalmente preferida. La introducción y eliminación de tales grupos protectores 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, New York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín, 1984]. En caso de presencia de varios grupos protectores, la eliminación puede realizarse dado el caso de manera simultánea en una reacción en un único recipiente o en etapas de reacción separadas.

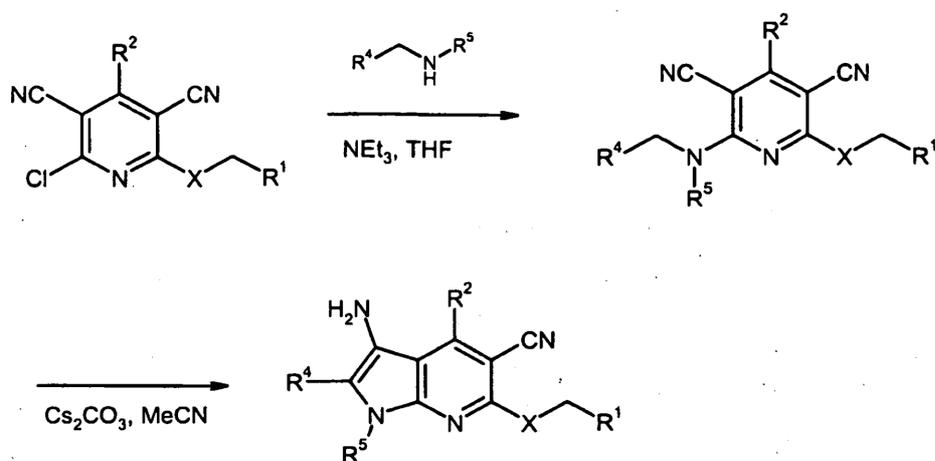
5

10

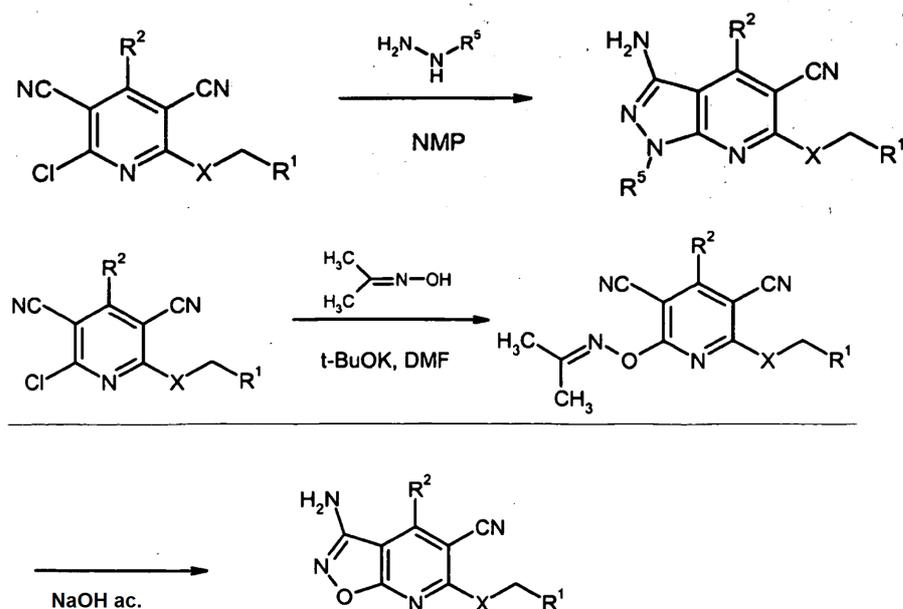
Los compuestos de fórmula (III-A), (III-B) pueden obtenerse comercialmente, de manera conocida en la bibliografía o pueden prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía.

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

Esquema 1



Esquema 2



15

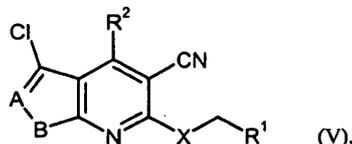
5 Los disolventes inertes para las reacciones (II) + (III-A) \rightarrow (IV-A), (IV-A) \rightarrow (I-A), (II) + (III-B) \rightarrow (I-B), son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano 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, o otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo, piridina o agua. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Preferentemente se usan dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahydrofurano y dioxano como disolventes.

10 Como base para la reacción (II) + (III-A) \rightarrow (IV-A) \rightarrow (I-A) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de potasio o amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio, aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefieren trietilamina y carbonatos alcalinos.

A este respecto, la base puede usarse respectivamente en una cantidad de 1 a 10 Mol, preferentemente de 1 a 5 Mol, especialmente de 1 a 4 Mol, con respecto a 1 Mol del compuesto de fórmula (II).

20 Las reacciones se realizan en general en un intervalo de temperatura de -78 °C bis +140 °C, preferentemente en el intervalo de -20 °C a +80 °C, especialmente a 0 °C a +50 °C, dado el caso en el microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). Generalmente se trabaja a presión normal.

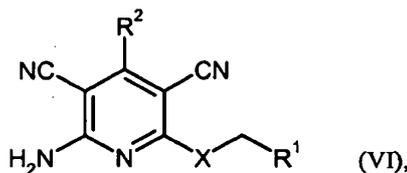
25 Pueden prepararse otros compuestos según la invención partiendo de los compuestos de fórmula (I) obtenidos según los procedimientos anteriores, en la que R³ representa amino, transformando estos en analogía al procedimiento descrito en Ortega, M.A. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2002, 10 (7), 2177-2184 en compuestos de fórmula (V),



30 en la que A, B, X, R¹ y R² tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, y estos compuestos se hacen reaccionar adicionalmente a continuación en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía [véase Fischer E. *et al.*, Chem. Ber. 1901, 34, 798; Zhu, G. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2007, 15 (6), 2441-2452; Vasudevan A. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15 (23), 5293-5297; Pillai P. *et al.*, Indian J. Chem. Sect. B, 1989, 28, 1026-1030].

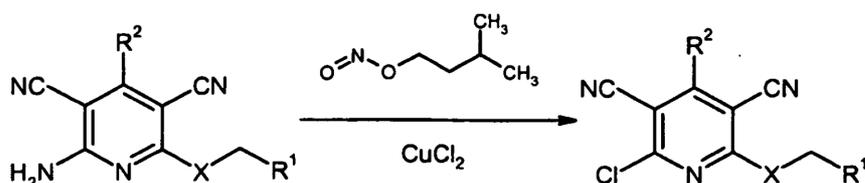
35 Dado el caso también pueden prepararse otros compuestos según la invención mediante transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, especialmente los expuestos en R², R³, R⁴ y R⁵, partiendo de los compuestos de fórmula (I) obtenidos según los procedimientos anteriores. Estas transformaciones se realizan según procedimientos habituales, conocidos por el experto y comprenden por ejemplo reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenación, reacciones de acoplamiento catalizadas con metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, saponificación, eterificación, ruptura de éteres, formación de carbonamidas, así como la introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

40 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



en la que X, R¹ y R² tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte con cloruro de cobre (II) y nitrito de isopentilo.

45 El procedimiento descrito anteriormente puede explicarse mediante el siguiente esquema de reacción:

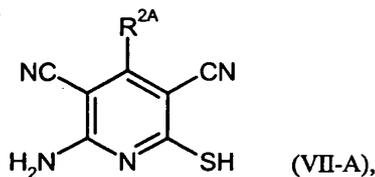
Esquema 3

La reacción (VI)→(II) se realiza generalmente en una proporción molar de 2 a 12 Mol de cloruro de cobre (II) y de 2 a 12 Mol de nitrito de isopentilo con respecto a 1 Mol del compuesto de fórmula (VI).

- 5 Como disolventes para la etapa de procedimiento (VI) → (II) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter 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 dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, acetonitrilo o piridina. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Disolventes preferidos son acetonitrilo y dimetilformamida.
- 10

La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de -78 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a +100 °C, especialmente a +20 °C a +80 °C, dado el caso en el microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). Generalmente se trabaja a presión normal.

- 15 Pueden prepararse compuestos de fórmula (VI), en la que X representa S, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII-A)



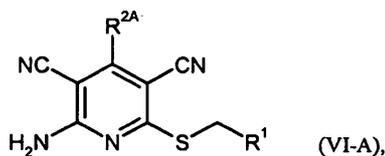
en la que

- 20 R^{2A} representa cicloalquilo (C_5-C_6), heterociclilo de 5 ó 6 miembros unido a C, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros unido a C, que pueden estar sustituidos respectivamente tal como se describe anteriormente en R^2 , en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VIII)



- 25 Q en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente, y representa un grupo saliente adecuado, preferentemente representa halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, o representa mesilato, tosilato o triflato,

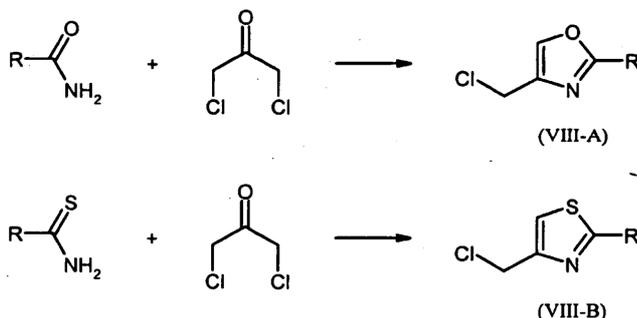
para dar compuestos de fórmula (VI-A)



en la que R^1 y R^{2A} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente.

- 30 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden obtenerse comercialmente, pueden prepararse de manera conocida en la bibliografía o según procedimientos conocidos en la bibliografía. Así pueden obtenerse por ejemplo mediante la reacción de amidas o tioamidas con un derivado de oxazol y tiazol sustituido con 1,3-dihalogenoacetona de fórmula (VIII-A) y (VIII-B) (véase el esquema 4):

Esquema 4



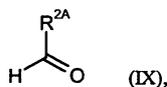
Disolventes inertes para la reacción (VII-A) + (VIII)→(VI-A) son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, 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. Es igualmente adecuado agua como disolvente. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Se usa preferentemente dimetilformamida como disolvente.

Como base para la reacción (VII-A) + (VIII)→(VI-A) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butillitio o fenilitio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefieren carbonatos alcalinos e hidrogenocarbonatos alcalinos.

A este respecto, la base puede usarse respectivamente en una cantidad de 1 a 10 Mol, preferentemente de 1 a 5 Mol, especialmente de 1 a 4 Mol, con respecto a 1 Mol del compuesto de fórmula (II).

La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de -78 °C a +140 °C, preferentemente en el intervalo de -20 °C a +80 °C, especialmente a 0 °C a +50 °C, dado el caso en el microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). Generalmente se trabaja a presión normal.

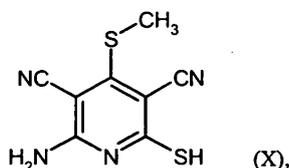
Pueden prepararse compuestos de fórmula (VII-A) en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía por ejemplo de modo que se hacen reaccionar aldehídos de fórmula (IX)



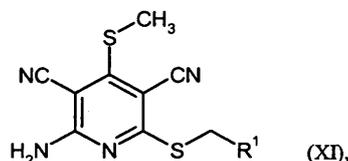
en la que R^{2A} tiene el significado indicado anteriormente, en presencia de una base con dos equivalentes de cianotioacetamida [véase por ejemplo Dyachenko *et al.*, Russ. J. Chem. 33 (7), 1014-1017 (1997), 34 (4), 557-563 (1998); Dyachenko *et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds 34 (2), 188-194 (1998); Qintela *et al.*, Eur. J. Med. Chem. 33, 887-897 (1998); Kandeel *et al.*, Z. Naturforsch. 42b, 107-111(1987); Reddy *et al.*, J. Med. Chem. 49, 607-615 (2006); Evdokimov *et al.*, Org. Lett. 8, 899-902 (2006)].

Los compuestos de fórmula (IX) pueden obtenerse comercialmente, de manera conocida en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

Pueden prepararse otros compuestos de fórmula (VI), en la que X representa S, transformándose el compuesto de fórmula (X)



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



en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente,

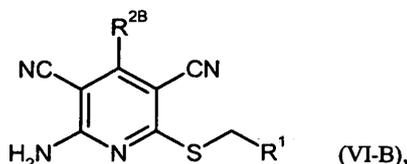
5 y éste se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de fórmula (XII)



en la que

R^{2B} representa heterociclilo de 5 ó 6 miembros unido a N o heteroarilo de 5 ó 6 miembros unido a N, que pueden estar sustituidos respectivamente tal como se describió anteriormente para R², para dar compuestos de fórmula (VI-B)

10



en la que R¹ y R^{2B} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente.

15

Como disolventes para la etapa de procedimiento (X) + (VIII) → (XI) son adecuados todos los disolventes orgánicos, que son inertes en las condiciones de reacción. A esto 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 dietiléter, metil-terc-butiléter, 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. Es igualmente adecuado agua como disolvente. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Se usa preferentemente dimetilformamida como disolvente.

20

25

Como base para etapa de procedimiento (X) + (VIII) → (XI) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butilitio o fenilitio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilammina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefieren carbonatos e hidrogenocarbonatos alcalinos.

30

A este respecto, la base puede usarse en una cantidad de 1 a 10 Mol, preferentemente de 1 a 5 Mol, especialmente de 1 a 4 Mol, con respecto a 1 Mol del compuesto de fórmula (II).

35

La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de -78 °C a +140 °C, preferentemente en el intervalo de -20 °C a +80 °C, especialmente a 0 °C a +50 °C, dado el caso en el microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). Generalmente se trabaja a presión normal.

40

Como disolventes para la etapa de procedimiento (XI) + (XII) → (VI-B) son adecuadas todos los disolventes orgánicos, que son inertes en las condiciones de reacción. A esto 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 dietiléter, metil-terc-butiléter, 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 o clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. Es igualmente adecuado agua como disolvente. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. dado el caso puede realizarse la reacción también de manera ventajosa en presencia de un exceso del compuesto (XII) sin la adición de un disolvente adicional. Preferentemente se realiza la reacción en acetona o N-

45

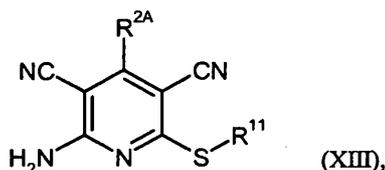
metilpirrolidinona como disolvente.

- 5 La etapa de procedimiento (XI) + (XII) → (VI-B) se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +100 °C, especialmente a +60 °C a +100 °C, dado el caso en el microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). Generalmente se trabaja a presión normal.

Los compuestos de fórmula (XII) pueden obtenerse comercialmente, de manera conocida en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

El compuesto de fórmula (X) puede obtenerse de manera sencilla mediante la reacción de [bis(metil-tio)metilén]malononitrilo con cianotioacetamida en presencia de una base tal como trietilamina.

- 10 Pueden prepararse compuestos de fórmula (VI), en la que X representa O, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)



en la que R^{2A} tiene el significado indicado anteriormente,
y

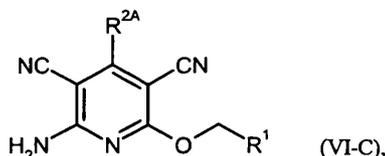
- 15 R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄) o fenilo,

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



en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente, y
para dar compuestos de fórmula (VI-C)

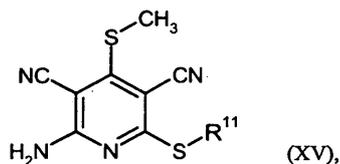
20



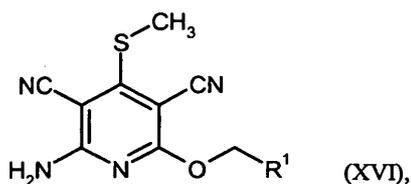
en la que R¹ y R^{2A} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente.

- 25 Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse en analogía a procedimientos descritos en la bibliografía [véase por ejemplo Kambe *et al.*, *Synthesis*, 531-533 (1981); Elnagdi *et al.*, *Z. Naturforsch.* 47b, 572-578 (1991); Reddy *et al.*, *J. Med. Chem.* 49, 607-615 (2006); Evdokimov *et al.*, *Org. Lett.* 8, 899-902 (2006)] o mediante reacción de compuestos de fórmula (VII-A) en analogía a procedimientos descritos en la bibliografía [véase por ejemplo Fujiwara, H. *et al.*, *Heterocycles* 1993, 36(5), 1105-1113, Su *et al.*, *J. Med. Chem.* 1988, 31, 1209-1215].

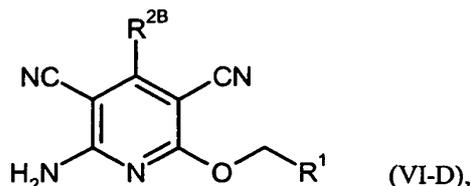
Pueden prepararse otros compuestos de fórmula (VI), en la que X representa O, transformándose el compuesto de fórmula (XV)



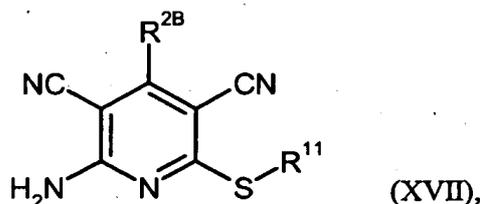
- 30 en la que R¹¹ tiene el significado indicado anteriormente,
en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (XIV) en un compuesto de fórmula (XVI)



en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente, y éste se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de fórmula (XII) para dar compuestos de fórmula (VI-D)



5 en la que R^1 y R^{2B} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, o como alternativa se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XV) en primer lugar en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de fórmula (XII) para dar compuestos de fórmula (XVII)



10 en la que R^{2B} y R^{11} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, y a continuación éste se transforma con un compuesto de fórmula (XIV) en compuestos de fórmula (VI-D).

Los compuestos de fórmula (XV), en la que R^{11} representa fenilo, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (X) en analogía al procedimiento descrito en Fujiwara, H. *et al.*, Heterocycles 1993, 36 (5), 1105-1113.

15 Los compuestos de fórmula (XV), en la que R^{11} representa alquilo (C_1-C_4), pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (X) en analogía al procedimiento descrito en Su *et al.*, J. Med Chem. 1988, 31, 1209-1215.

20 Como disolvente inerte para las reacciones (XIII) + (XIV), (XV) + (XIV) y (XVII) + (XIV) son adecuados especialmente éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP) y piridina. Igualmente es posible usar mezclas de estos disolventes. Preferentemente se usa 1,2-dimetoxietano.

25 Como bases para estas reacciones son adecuadas especialmente alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de litio, sodio o potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio, diisopropilamida de litio, o compuestos organometálicos tales como butillitio o fenilitio. Preferentemente se usa terc-butilato de potasio.

A este respecto, la base se usa por regla general en una cantidad de 1 a 1,25 Mol, preferentemente en cantidad equimolar, con respecto a 1 Mol del compuesto de fórmula (XIV).

30 Las reacciones (XIII) + (XIV), (XV) + (XIV) y (XVII) + (XIV) se realizan en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +120 °C, preferentemente a +20 °C a +100 °C, dado el caso en el microondas. Las reacciones pueden realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). Generalmente se trabaja a presión normal.

35 Como disolvente para las etapas de procedimiento (XV) o (XVI) + (XII) → (VI-D) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto 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 dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, hidrocarburos tales como

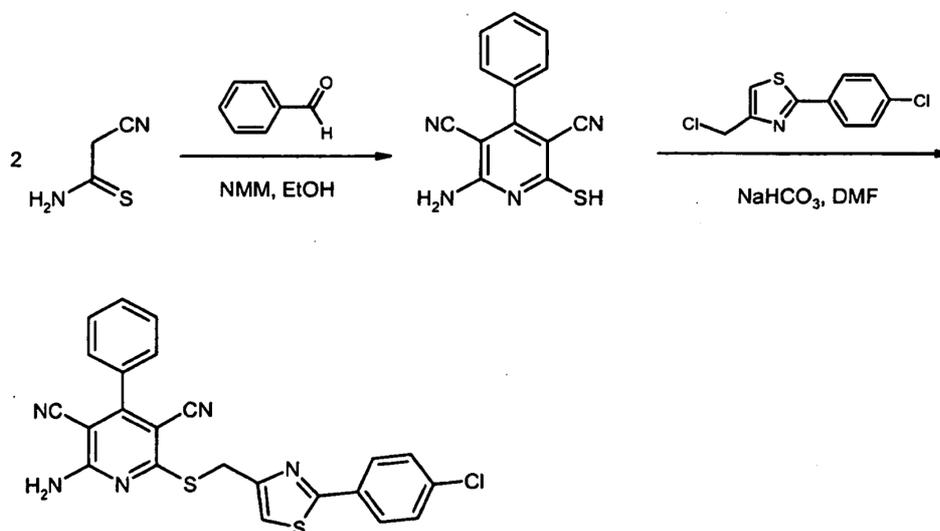
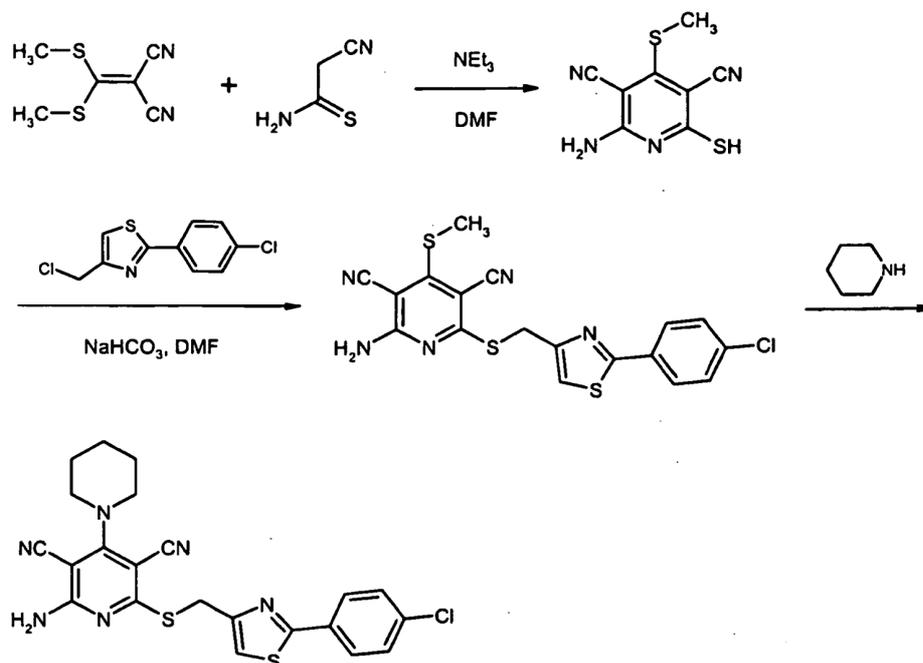
benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano o clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. Es igualmente adecuado agua como disolvente. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Dado el caso puede realizarse la reacción también de manera ventajosa en presencia de un exceso del compuesto (XII) sin la adición de otro disolvente. Preferentemente se realiza la reacción en acetona o N-metilpirrolidinona como disolvente.

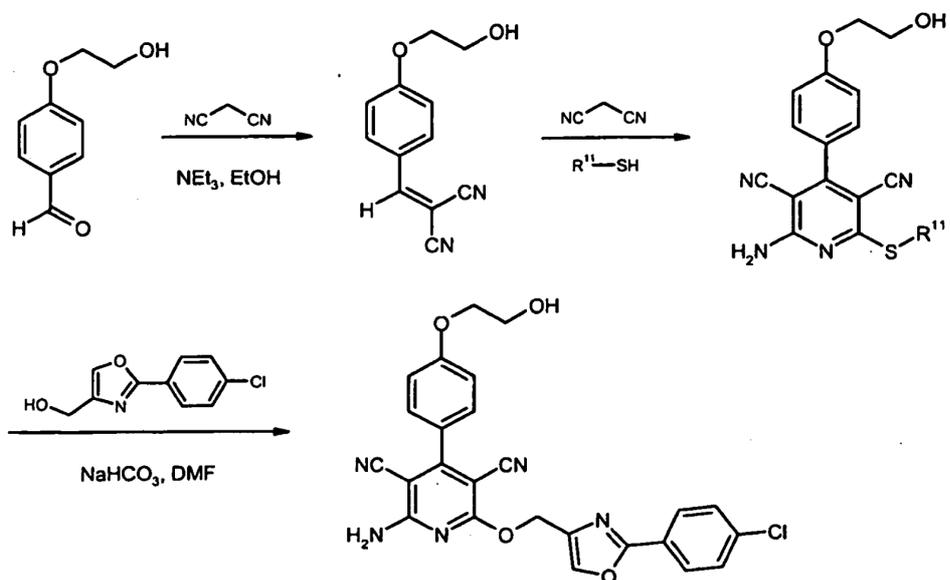
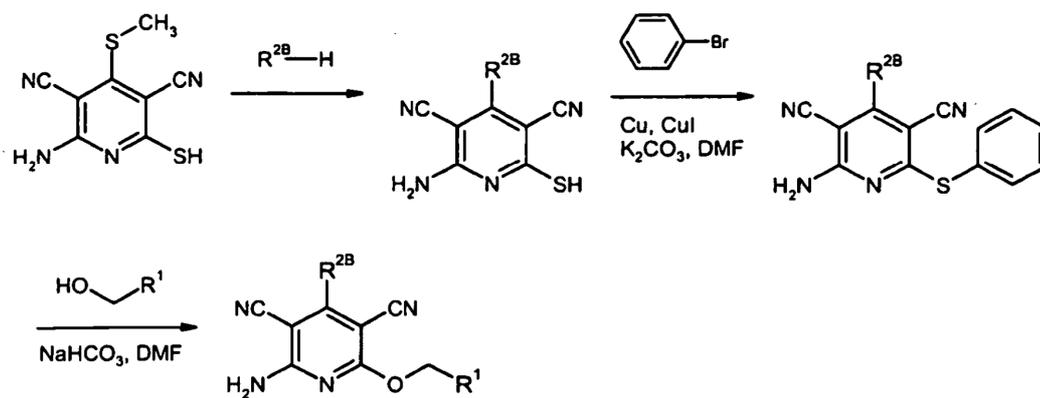
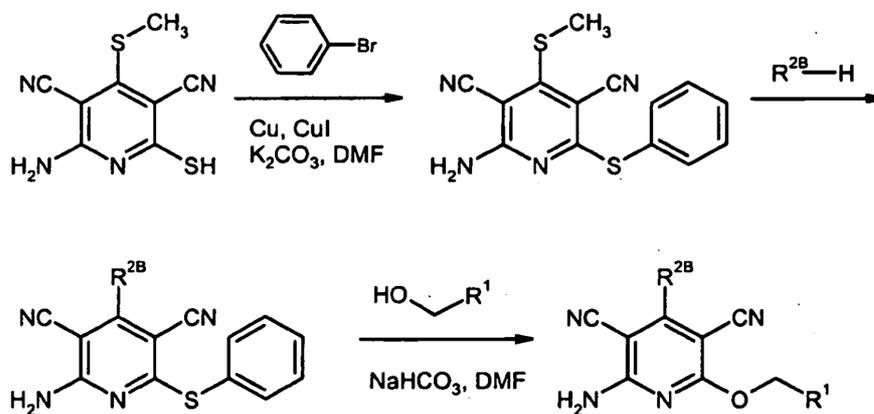
5

Las etapas de procedimiento (XV) ó (XVI) + (XII) → (VI-D) se realizan en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +100 °C, especialmente a +60 °C a +100 °C, dado el caso en el microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). Generalmente se trabaja a presión normal.

10

Los procedimientos de preparación descritos anteriormente pueden explicarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

Esquema 5**Esquema 6**

Esquema 7**Esquema 8****Esquema 9**

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

5 La actividad farmacéutica de los compuestos según la invención puede explicarse mediante su acción como ligandos potentes, selectivos de varios subtipos o individuales de los receptores de adenosina, especialmente como ligandos selectivos de receptores A1 y/o A2b de adenosina. A este respecto actúan como agonistas de A1 selectivos, antagonistas de A1 selectivos o como agonistas de A1/A2b duales selectivos.

Los compuestos según la invención actúan principalmente como agonistas de A1 de adenosina selectivos.

10 Como "ligandos selectivos de receptores A1 y/o A2b de adenosina" se denominan en el contexto de la presente invención aquellos ligandos de receptor de adenosina con los que puede observarse por un lado una clara acción de subtipos de receptores de adenosina A1 y/o A2b y por otro lado ninguna o una acción claramente más débil (factor 10 o superior) de subtipos de receptores de adenosina A2a y A3, refiriéndose con respecto a los procedimientos de prueba para determinar la selectividad de acción a las pruebas descritas en la sección B-1..

15 Los compuestos según la invención pueden actuar dependiendo de su respectiva estructura como agonistas de receptores de adenosina totales o parciales o como antagonistas de receptores de adenosina. A este respecto se definen agonistas de receptores de adenosina parciales como ligandos de receptores que activan una respuesta funcional en receptores de adenosina, que es más baja que en caso de agonistas totales (tal como por ejemplo la propia adenosina). Como consecuencia de eso, los agonistas parciales presentan una actividad más baja con respecto a la activación de receptores que los agonistas totales.

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

25 En el sentido de la presente invención han de entenderse por enfermedades del sistema cardiovasculares o enfermedades cardiovasculares además de la hipertensión por ejemplo las siguientes enfermedades: angiopatías periféricas y cardíacas, enfermedad cardíaca coronaria, restenosis coronaria tal como por ejemplo restenosis tras angioplastia de vasos sanguíneos periféricos, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho estable e inestable, insuficiencia cardíaca, taquicardias, arritmias, fibrilación auricular y ventricular, trastornos de la circulación periférica de la sangre, nivel elevado de fibrinógeno y de LDL de densidad baja, así como concentraciones elevadas de inhibidor 1 de activador de plasminógeno 1 (PAI-1), especialmente enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular e hipertensión.

30 En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca comprende las formas de aparición tanto agudas como crónicas de insuficiencia cardíaca, tal como también las formas patológicas específicas o relacionadas tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, anomalía cardíaca congénita, defecto valvular, insuficiencia cardíaca con efecto valvular, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defecto valvular combinado, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, enfermedades de almacenamiento cardíacas, insuficiencia cardíaca diastólica así como sistólica.

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

45 Además son adecuados los compuestos según la invención para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, daños de reperfusión tras isquemia, daños micro y macrovasculares (vasculitis), edemas, isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía y ataques isquémicos transitorios, así como para la protección de órganos en caso de trasplantes, operaciones de bypass, cateterismos cardíacos y otras intervenciones quirúrgicas.

50 Además son adecuados los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales, especialmente de insuficiencia renal. En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia renal comprende formas de aparición tanto agudas como crónicas de la insuficiencia renal, tal como también enfermedades renales subyacentes o relacionadas tales como hipoperfusión renal, uropatía obstructiva, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tal como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, nefropatías inducidas mediante sustancias tóxicas, nefropatías diabéticas, pielonefritis, quistes renales y nefroesclerosis, que pueden caracterizarse de manera diagnóstica por ejemplo por excreción de creatinina y/o agua reducida de manera anómala, concentraciones en sangre elevadas de manera anómala de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales tales como por ejemplo glutamilsintetasa, cantidad de orina u osmolaridad de orina modificada,

5 microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención comprende también el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de secuelas de una insuficiencia renal, tales como por ejemplo hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos de electrolitos (por ejemplo hiperpotasemia, hiponatremia) y trastornos en el metabolismo de huesos e hidratos de carbono.

10 Otras áreas de indicación para las que pueden usarse los compuestos según la invención son por ejemplo la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de la zona genitourinaria, tales como por ejemplo vejiga hipertónica, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina, pero también además de esto la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como por ejemplo dermatosis inflamatoria (psoriasis, acné, eccema, neurodermitis, dermatitis, queratitis, queloides, formación de verrugas, sabañones), de enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (ictus, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), de estados de dolor, enfermedades cancerígenas (cáncer de piel, liposarcoma, carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, páncreas, pulmón, riñón, uréter, próstata y del tracto genital) así como de náuseas y vómitos en relación con las terapias anticancerígenas.

15 Otras áreas de indicación son por ejemplo la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunitarias (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, artritis reumatoide) y de enfermedades de las vías respiratorias, tales como por ejemplo enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas (bronquitis crónica, EPOC), asma, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrosis quística (mucoviscidosis) e hipertensión pulmonar, especialmente hipertensión arterial pulmonar.

20 Finalmente se tienen en consideración los compuestos según la invención también para la prevención y/o el tratamiento de diabetes, especialmente diabetes mellitus, diabetes gestacional, diabetes dependiente de insulina y diabetes no dependiente de insulina, de enfermedades secundarias diabéticas tales como por ejemplo retinopatía, nefropatía y neuropatía, de enfermedades metabólicas (síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, adiposidad) así como de arteriosclerosis y dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de los triglicéridos plasmáticos postprandiales, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemias combinadas), especialmente de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

25 Además pueden usarse los compuestos según la invención también para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tiroideas (hipertiroidismo), enfermedades del páncreas (pancreatitis), fibrosis hepática, enfermedades víricas (VPH, CMV, VIH), caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia así como para la cicatrización de heridas y angiogénesis.

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

35 Otro objeto de la presente invención son los compuestos según la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos según la invención para el procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

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

45 Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente: principios activos que modifican el metabolismo lipídico, antidiabéticos, agentes que reducen la tensión arterial, agentes que actúan de manera potenciadora de la circulación y/o antitrombótica.

Son objeto de la presente invención especialmente combinaciones al menos de uno de los compuestos según la invención con al menos un principio activo que modifica el metabolismo lipídico, un antidiabético, un principio activo que reduce la tensión arterial y/o agentes que actúan de manera antitrombótica.

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

- 50 • principios activos 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 del receptor de LDL, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedor polimérico del ácido biliar, inhibidor de la reabsorción del ácido biliar, 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, antagonistas de Lp(a), antagonistas del receptor 1
- 55

cannabinoide, agonistas del receptor de leptina, agonistas del receptor de bombesina, agonistas del receptor de histamina así como antioxidantes/captadores de radicales;

- 5 • anti diabéticos, que se mencionan en die Rote Liste 2004/II, capítulo 12, así como a modo de ejemplo y preferentemente aquéllos del grupo de las sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de la glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), oxadiazolidinonas, tiazolidindionas, agonistas del receptor de GLP1, antagonistas de glucagón, sensibilizadores de insulina, 10 agonistas del receptor de CCK 1, agonistas del receptor de leptina, inhibidores de enzimas hepáticas, que participan en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la absorción de glucosa así como de la 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;
- 15 • principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores beta, bloqueadores de receptores alfa, antagonistas de aldosterona, antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de ECE, inhibidores de ACE/NEP así como los inhibidores de vasopeptidasa; y/o
- agentes que actúan de manera antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes.

20 Por los principios activos que modifican el metabolismo lipídico se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de MTP, inhibidores de la lipasa, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, agonistas del receptor de niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- α , agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, antioxidantes/captadores de radicales así como de los antagonistas del receptor 1 cannabinoide.

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

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

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

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

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

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

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

45 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista del receptor de niacina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente niacina, acipimox, acifran o radecol.

50 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención 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 de CETP (Avant).

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

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

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

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

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

20 Por antidiabéticos se entienden preferentemente insulina y derivados de insulina así como principios activos orales de acción hipoglucémica. A este respecto, insulina y derivados de insulina comprende tanto insulina de origen animal, humano o biotecnológico como mezclas de las mismas. Los principios activos orales de acción hipoglucémica comprenden preferentemente sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de la glucosidasa y agonistas de PPAR-gamma.

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

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

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

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

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

40 Por agentes que disminuyen la tensión arterial se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, bloqueadores de receptores beta, bloqueadores de receptores alfa y diuréticos.

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

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

50 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol,

sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, neбивolol, epanolol o bucindolol.

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

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

10 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista del receptor de aldosterona o mineralocorticoide, tal como a modo de ejemplo y preferentemente esironolactona o eplerenona.

15 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista del receptor 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 se administran los compuestos según la invención en combinación con un nitrato orgánico o donador de NO, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nitroprusido de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, o en combinación con NO inhalativo.

20 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un compuesto de acción ionotrópica positiva, tal como por ejemplo glicósidos cardíacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina.

25 En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con antisimpatotónicos tales como reserpina, clonidina o alfa-metil-dopa, con agonistas del canal de potasio tales como minoxidilo, diazoxido, dihidralazina o hidralazina, o con sustancias que liberan óxido de nitrógeno tales como nitrato de glicerina o nitroprusido de sodio.

Por agentes que actúan de manera anti-trombótica se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A. Ejemplos**Abreviaturas usadas:**

- ac. acuoso
- s a singlete ancho (en RMN)
- 5 Ejm. ejemplo
- c concentración
- d doblete (en RMN)
- dd doblete de doblete (en RMN)
- CCF cromatografía en capa fina
- 10 DCI ionización química directa (en EM)
- DMF *N,N*-dimetilformamida
- DMSO dimetilsulfóxido.
- d. t. del teórico (en rendimiento)
- ee exceso enantiomérico
- 15 Eli ionización por impacto electrónico (en EM)
- ent enantiómero / enantioméricamente puro
- ESI ionización por electropulverización (en EM)
- Et etilo
- P.f punto de fusión
- 20 CG-EM espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases
- h hora(s)
- HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
- HPLC cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
- cat. catalítico
- 25 conc. concentrado
- CL-EM espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
- Lit. cita bibliográfica
- MeCN acetonitrilo
- Min. minuto(s)
- 30 EM espectrometría de masas
- NMP *N*-metilpirrolidona
- RMN espectrometría de resonancia nuclear
- c cuarteto (en RMN)
- rac. Racémico
- 35 RP-HPLC HPLC en fase inversa
- TA temperatura ambiente
- R_t tiempo de retención (en HPLC)

s singlete (en RMN)
 t triplete (en RMN)
 t-Bu terc-butilo
 TFA ácido trifluoroacético

5 THF tetrahidrofurano
 dilu. diluido

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

10 Procedimiento 1 (HPLC): Instrumento: Hewlett Packard serie 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 ml; señal de detector de red de diodos: 214 y 254 nm.

15 Procedimiento 2 (CL-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 10 % de B → 7,0 min. 95 % de B → 9,0 min. 95 % de B; horno: 35 °C; 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.

20 Procedimiento 3 (CL-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 1 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 1 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A → 2,5 min. 30 % de A → 3,0 min. 5 % de A → 4,5 min. 5 % de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

25 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: 1,1 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 1 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A → 2 min. 65 % de A → 4,5 min. 5 % de A → 6 min. 5 % de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 40 °C; detección UV: 208- 400 nm.

30 Procedimiento 5 (CL-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 1 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A → 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 °C; detección UV: 210 nm.

35 Procedimiento 6 (CL-EM): Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 1 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 1 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A → 0,1 min. 90 % de A → 1,5 min. 10 % de A → 2,2 min. 10 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,33 ml/min.; detección UV: 210 nm.

40 Procedimiento 7 (CL-EM): tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 1 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 1 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A → 2 min. 65 % de A → 4,5 min. 5 % de A → 6 min. 5 % de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.

45 Procedimiento 8 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A → 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 °C; detección UV: 208- 400 nm.

50 Procedimiento 9 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 1 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo+ 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A → 2,5 min. 30 % de A → 3,0 min. 5 % de A → 4,5 min. 5 % de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

50 Procedimiento 10 (CL-EM): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 x 4,6 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; eluyente B: 1 1 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 10 % de B → 7,0 min. 95 % de B → 9,0 min. 95 % de B; horno: 35 °C; 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

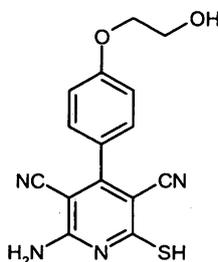
5 Procedimiento 11 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A \rightarrow 2,5 min. 30 % de A \rightarrow 3,0 min. 5 % de A \rightarrow 4,5 min. 5 % de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 208- 400 nm.

10 Procedimiento 12 (CL-EM): tipo de aparato de EM: M-40 DCI (NH₃); tipo de aparato de HPLC: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3.5 mm; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70 %) / litro de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min. 2 % de B \rightarrow 0,5 min. 2 % de B \rightarrow 4,5 min. 90 % de B \rightarrow 6,5 min. 90 % de B \rightarrow 6,7 min. 2 % de B \rightarrow 7,5 min. 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min.; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:

Ejemplo 1A

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

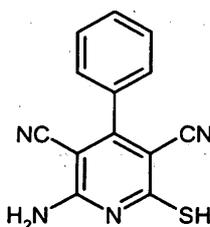


La preparación se realizó tal como se describe en el documento WO 03/053441 para el ejemplo 6 (1ª etapa).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,73 min.; EM (ESIpos): m/z = 313 [M+H]⁺.

Ejemplo 2A

2-Amino-4-fenil-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo

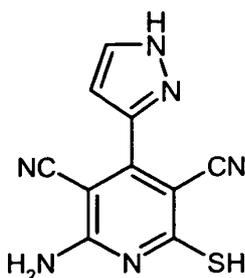


La preparación se realiza en analogía al ejemplo 1A.

EM (ESIpos): m/z = 253 (M+H)⁺

Ejemplo 3A

2-Amino-4-(1H-pirazol-3-il)-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo

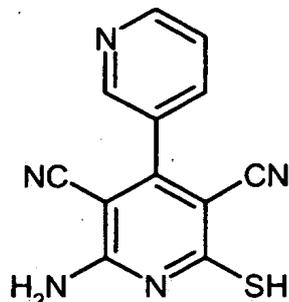


La preparación se realizó tal como se describe en el documento WO 03/053441 para el ejemplo 6 (1ª etapa) a partir de pirazol-3-carbaldehído, cianotioacetamida y 4-metilmorfolina.

CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 0,44$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 243$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 4A

- 5 2'-Amino-6'-sulfanil-3,4'-bipiridin-3',5'-dicarbonitrilo

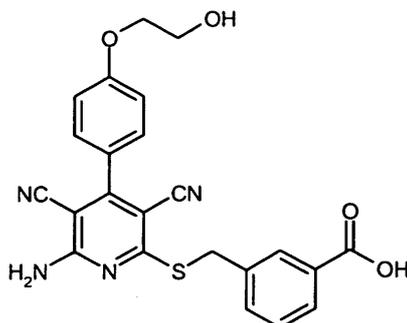


La preparación se realizó en analogía al ejemplo 1 A.

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,26$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 254$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5A

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



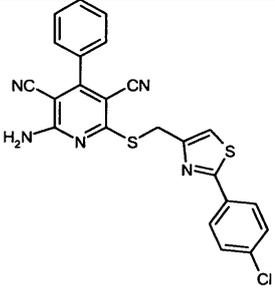
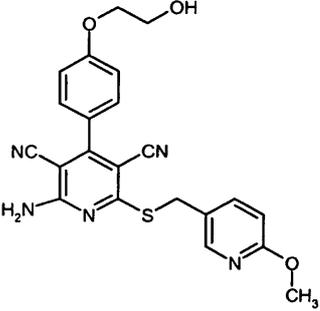
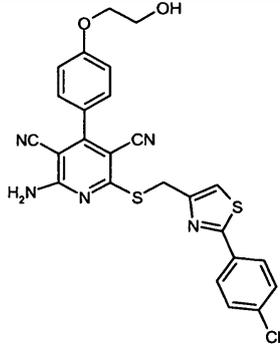
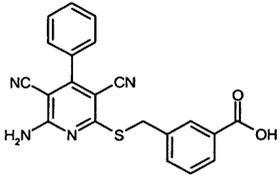
- 15 Se mezclaron 6,50 g (20,81 mmol) del compuesto del ejemplo 1A, 5,24 g (62,43 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y 3,91 g (22,89 mmol) de ácido 3-(clorometil)benzoico en 100 ml de DMF absoluto y se agitaron durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 700 ml de agua, se mezcló con ácido clorhídrico 1 N y se agitó durante 1 h. El precipitado producido se separó por filtración con succión a través de una frita de vidrio y se lavó con agua. El residuo se secó a vacío.

Rendimiento: 8,56 g (92 % d.t.)

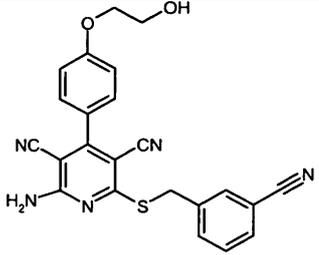
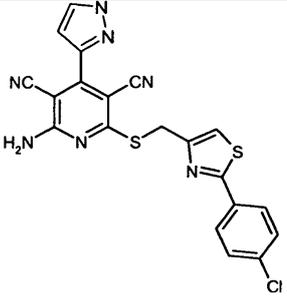
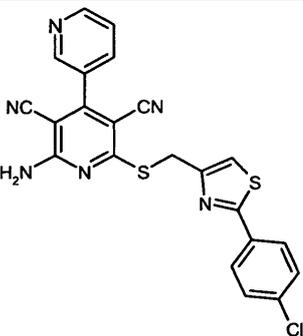
CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,84$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 447$ $[M+H]^+$.

- 20 Los ejemplos expuestos en la tabla 1 se prepararon de manera análoga al ejemplo 5A a partir de los correspondientes productos de partida con purificación posterior [HPLC preparativa (Chroinasil, agua/acetonitrilo + ácido clorhídrico concentrado al 0,15 %)]:

Tabla 1:

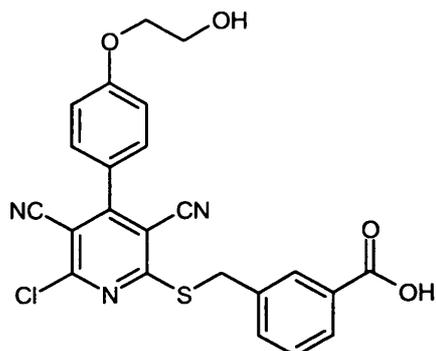
	Estructura (Rendimiento)	CL-EM:R _t [min.] (Procedimiento); EM(ESI): m/z[M+H] ⁺
6A	 <p>(93 % d.t.)</p>	4,26 min. (Procedimiento 4); m/z = 460
7A	 <p>(98 % d.t.)</p>	3,14 min. (Procedimiento 4); m/z = 434
8A	 <p>(80 % d.t.)</p>	5,69 min. (Procedimiento 10); m/z = 520
9A	 <p>(79 % d.t.)</p>	3,42 min. (Procedimiento 4); m/z = 387

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM:Rt [min.] (Procedimiento); EM(ESI): m/z[M+H] ⁺
10A	 <p>(92 % d.t.)</p>	3,29 min. (Procedimiento 4); m/z = 428
11A	 <p>(58 % d.t.)</p>	2,08 min. (Procedimiento 5); m/z = 450
12A	 <p>(93 % d.t.)</p>	2,60 min. (Procedimiento 5); m/z = 461

Ejemplo 13A

Ácido 3-[[[6-cloro-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxi)etoxi]fenil]piridin-2-il]sulfanil]metil]-benzoico



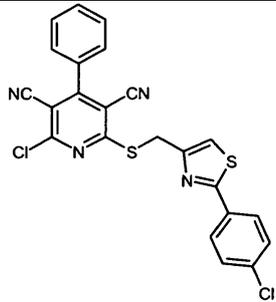
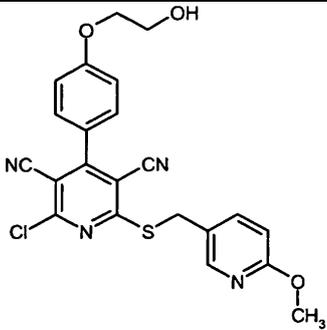
- 5 Se dispusieron 262 mg (2,24 mmol) de nitrito de isopentilo y 301 mg (2,24 mmol) de cloruro de cobre (II) en 10,4 ml de acetonitrilo. Tras mezclar con 500 mg (1,12 mmol) del compuesto del ejemplo 5A se agitó durante 4 h a 60 °C. Tras enfriar hasta TA se añadieron 2,2 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con en cada caso 30 ml de éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron en sulfato de sodio. Tras separar el disolvente se usó el producto sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Rendimiento: 600 mg (86 % d.t., pureza del 75 %)

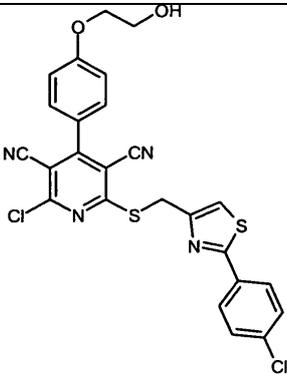
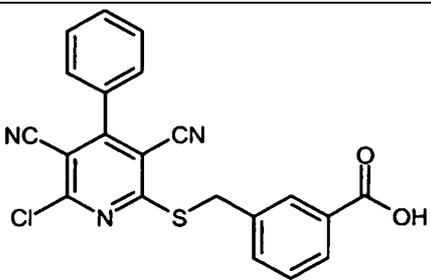
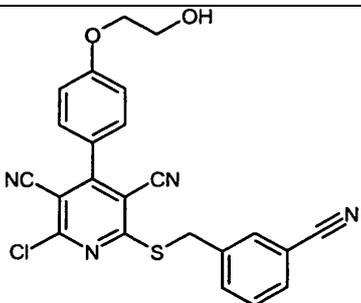
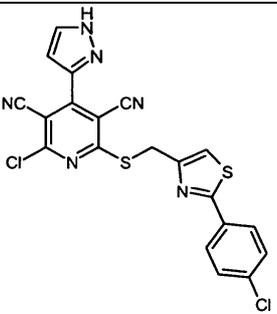
CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 3,23$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 466$ [M+H]⁺.

- 10 Los ejemplos expuestos en la tabla 2 se prepararon de manera análoga al ejemplo 13A a partir de los correspondientes productos de partida con purificación posterior [HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + ácido clorhídrico concentrado al 0,15 %)]:

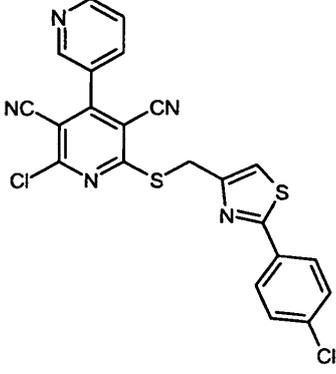
Tabla 2:

N.º ejemplo	de	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R_t [min.] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺
14A		 <p>(60 % d.t.)</p>	3,15 min. (Procedimiento 2); $m/z = 479$
15A		 <p>(52 % d.t.)</p>	3,66 min. (Procedimiento 4); $m/z = 453$

(continuación)

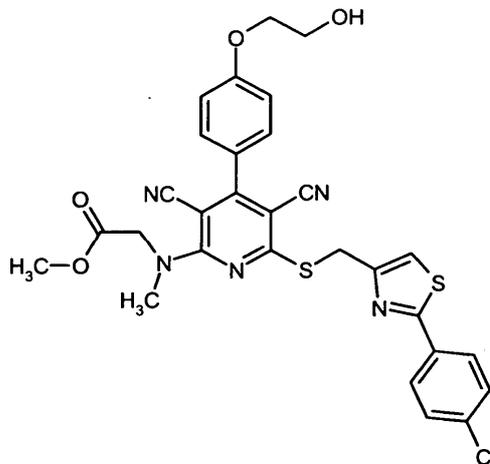
N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.] (Procedimiento); EM (ESI): m/z[M+H] ⁺
16A	 <p>(56 % d.t.)</p>	3,01 min. (Procedimiento 11); m/z = 539
17A	 <p>(75 % d.t.)</p>	3,75 min. (Procedimiento 4); m/z = 406
18A	 <p>(63 % d.t.)</p>	4,99 min. (Procedimiento 10); m/z = 447
19A	 <p>(22 % d.t.)</p>	1,49 min. (Procedimiento 6); m/z = 469

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.] (Procedimiento); EM (ESI): m/z[M+H] ⁺
20A	 <p>(56 % d.t.)</p>	2,94 min. (Procedimiento 3); m/z = 480

Ejemplo 21A

5 N-({6-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio}-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-2-ilo)-N-metilglicinato de metilo



10 Se agitaron 60 mg (0,111 mmol) del compuesto del ejemplo 16A, 31 mg (0,222 mmol) de clorhidrato del éster metílico de sarcosina y 0,031 ml (0,222 mmol) de trietilamina en 1,5 ml de THF durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + ácido clorhídrico concentrado al 0,3 %).

Rendimiento: 50 mg (74 % d.t.)

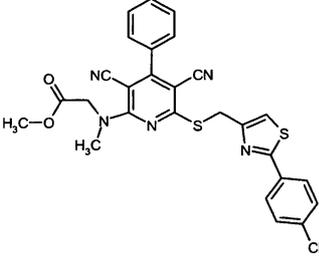
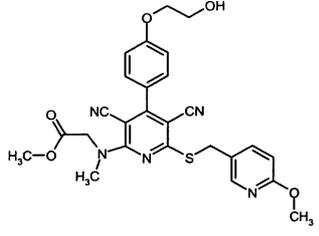
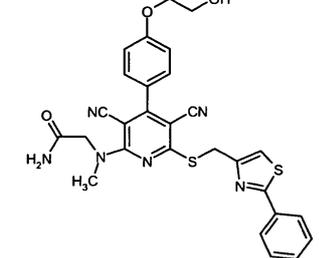
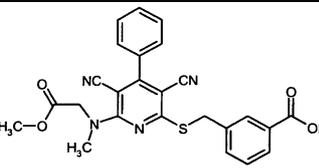
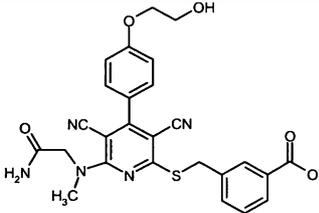
15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,98 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 4H), 7,11 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,62-4,57 (m, 4H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (c, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 4,13 min.; EM (ESIpos): m/z = 606 [M+H]⁺.

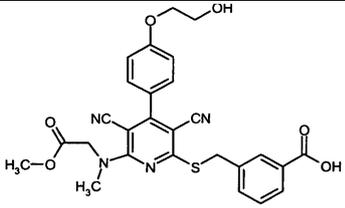
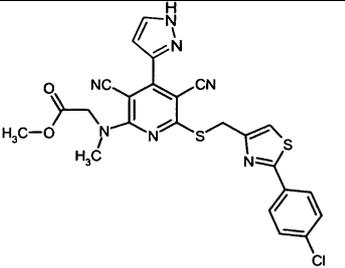
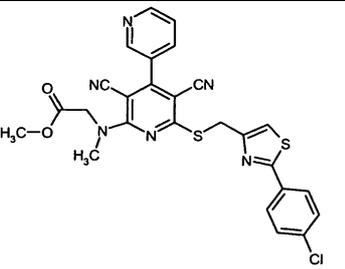
Los ejemplos expuestos en la tabla 3 se prepararon de manera análoga al ejemplo 21A a partir de los correspondientes productos de partida con purificación posterior [HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + ácido clorhídrico concentrado al 0,15 %)]:

20

Tabla 3:

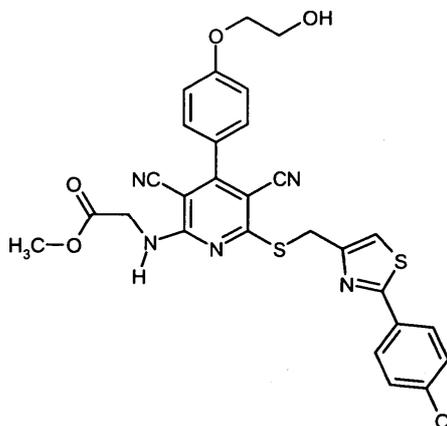
N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R _t [min.](Procedimiento);EM(ESI): m/z[M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆):
22A	 <p>(21 % d.t.)</p>	4,47 min.(Procedimiento 4);m/z = 546	-
23A	 <p>(10 % d.t.)</p>	2,38 min.(Procedimiento 3);m/z = 520	-
24A	 <p>(80 % d.t.)</p>	2,28 min.(Procedimiento 2);m/z = 591	δ (400 MHz) =7,98 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (c, 2H), 3,46 (s, 3H).
25A	 <p>(40 % d.t.)</p>	2,53 min.(Procedimiento 3);m/z= 473	δ (400 MHz) =13,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61-7,52 (m, 5H), 7,49 (t, 1H), 4,58-4,52 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).
26A	 <p>(55 % d.t.)</p>	1,56 min.(Procedimiento 8);m/z= 518	δ (400 MHz) =13,06 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59-7,48 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (s a, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,42 (s, 3H).

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt[min.](Procedimiento); EM(ESI): m/z[M+H] ⁺	RMN-1H (DMSO-d ₆):
27A	 <p>(50 % d.t.)</p>	1,87 min.(Procedimiento 8); m/z = 533	δ (400 MHz) = 13,06 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,58-4,49 (m, 4H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,44 (s, 3H).
28A	 <p>(41 % d.t.)</p>	1,38 min.(Procedimiento 6); m/z = 536	δ (400 MHz) = 13,61 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,81 (t, 1H), 4,63-54 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).
29A	 <p>(41 % d.t.)</p>	1,42 min.(Procedimiento 6); m/z = 547	δ (400 MHz) = 8,82-8,76 (m, 2H), 8,09 (dt, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 3H), 4,64-4,59 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,49 (s, 3H).

Ejemplo 30A

N-([6-((2-(4-(4-Chlorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)tio)-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxiétoxi)fenil]piridin-2-ilo]glicinato de metilo



Se agitaron 97 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 16A; 45 mg (0,36 mmol) de clorhidrato de éster metílico de glicina y 0,05 ml (0,36 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF durante 30 min. a TA. Tras añadir 23 mg (0,18 mmol) de clorhidrato del éster metílico de glicina y 0,025 ml (0,18 mmol) de trietilamina se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA y a continuación se mezcló con agua y se separó por filtración del precipitado formado. Éste se secó a alto vacío.

5

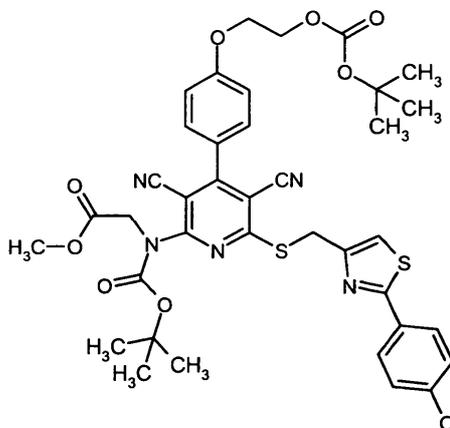
Rendimiento: 68 mg (63 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,58 (t, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (c, 2H), 3,62 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,64 min.; EM (ESIpos): m/z = 592 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 31A

N-(terc-Butiloxicarbonil)-N-[4-(4-{2-[(terc-butiloxicarbonil)oxi]etoxi}fenil)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-3,5-dicianopiridin-2-ilo]glicinato de metilo



Se dispusieron 100 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 30A en 0,5 ml de diclorometano absoluto, se mezclaron con 0,024 ml (0,17 mmol) de trietilamina, 44 mg (0,203 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y 2 mg (0,017 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se agitaron durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano:éster etílico del ácido acético = 9:1).

15

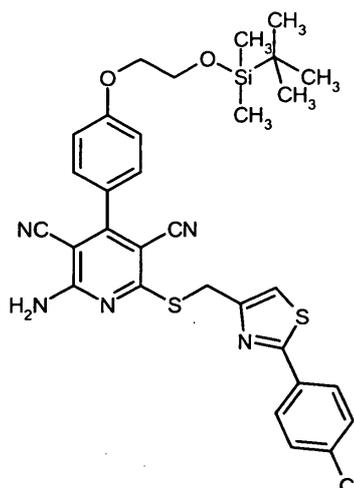
20 Rendimiento: 92 mg (69 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,33-4-28 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 4,89 min.; EM (ESIpos): m/z = 792 [M+H]⁺.

Ejemplo 32A

25 2-Amino-4-[4-(2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etoxi]fenil)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio]piridin-3,5-dicarbonitrilo



Se dispusieron 200 mg (0,385 mmol) del ejemplo 8A en 4 ml de diclorometano y se mezclaron con 161 ml (1,154 mmol) de trietilamina. A la suspensión producida se goteó a TA una solución de 90 mg (0,577 mmol) de cloruro de terc-butildimetilsililo en 1 ml de diclorometano y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con 2 ml de DMF y a la solución producida se añadieron de nuevo 29 mg (0,19 mmol) de cloruro de terc-butildimetilsililo y 54 ml (0,385 mmol) de trietilamina y se agitaron durante la noche a TA. El diclorometano se eliminó en el rotavapor y la solución que quedaba se purificó mediante una HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo).

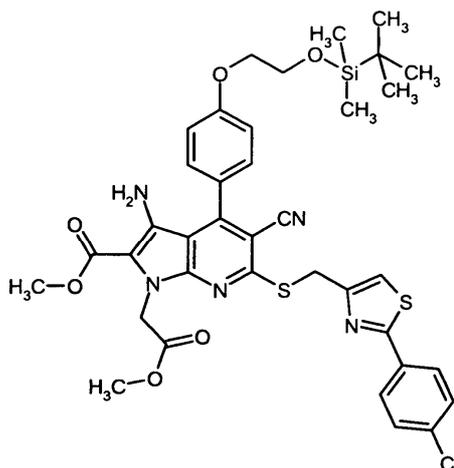
Rendimiento: 159 mg (65 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,12 (s a, 2H), 7,97-7,89 (m, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 3,37 min.; EM (ESIpos): m/z = 634 [M+H]⁺.

Ejemplo 33A

3-Amino-4-[4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)fenil]-6-([[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]tio)-5-ciano-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



Se dispusieron 230 mg (0,363 mmol) del compuesto del ejemplo 32A bajo argón en 4 ml de DMF y se mezclaron en porciones con 17 mg (al 60 %, 0,435 mmol) de hidruro de sodio y se agitaron a continuación durante 30 min. a TA. A continuación se goteó una solución de 41 ml (0,435 mmol) de éster metílico del ácido bromoacético en 1 ml de DMF y la solución resultante se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo).

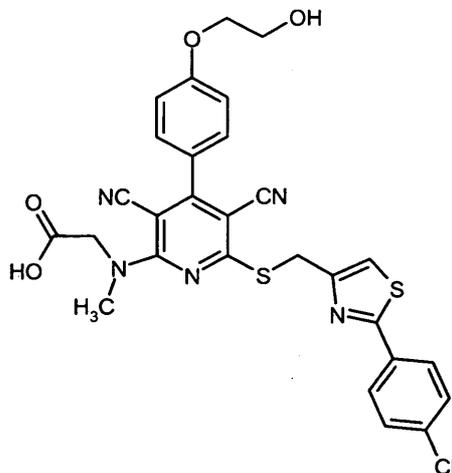
Rendimiento: 23 mg (8 % d.t.)

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,97 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,93 (s a, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 3,47$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 778$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 34A

N-{6-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio}-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-2-il}-N-metilglicina



- 5 A una solución de 300 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en 6 ml de 1,4-dioxano se añadió una solución de 89 mg (1 mmol) de sarcosina en 1 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se agitaron a continuación durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con agua y entonces con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + ácido clorhídrico concentrado al 0,15 %).
- 10

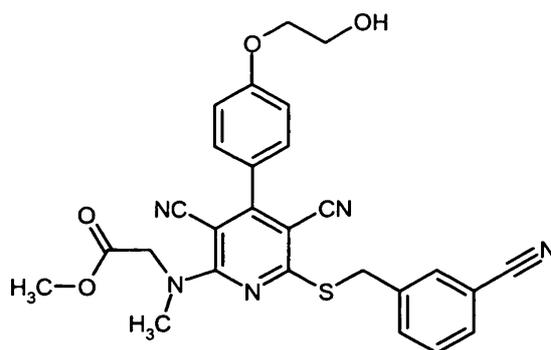
Rendimiento: 211 mg (68 % d.t.)

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,94$ (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,44 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 3,79$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 592$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 35A

N-{3,5-Diciano-6-[(3-cianobencil)tio]-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-2-il}-N-metilglicinato de metilo



- A una solución de 300 mg (0,56 mmol) del compuesto del ejemplo 18A en 7,3 ml de 1,4-dioxano se añadió una solución de 155 mg (1,11 mmol) de éster metílico de sarcosina en 1,1 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se agitó a continuación durante la noche a TA. A continuación se añadieron de nuevo las mismas cantidades de éster metílico de sarcosina y solución de hidróxido de sodio y se agitaron durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + ácido clorhídrico concentrado al 0,15 %).
- 20
- 25

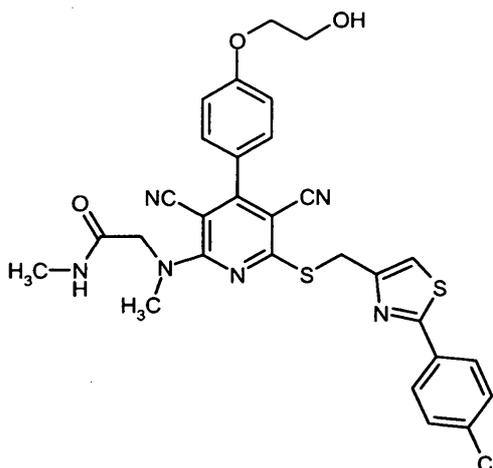
Rendimiento: 179 mg (62 % d.t.)

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,11 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (c, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,44 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 3,28 min.; EM (ESIpos): m/z = 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 36A

- 5 N²-{6-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]piridin-2-il}-N,N²-dimetilglicinamida



10 Se dispusieron 100 mg (0,162 mmol) del compuesto del ejemplo 34A en 2 ml de DMF, se enfriaron hasta 0 °C y se mezclaron con 123 mg (0,324 mmol) de HATU. Tras 20 min. se mezcló con 243 ml (0,486 mmol) de metilamina y 56 ml (0,324 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó a continuación durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + ácido clorhídrico concentrado al 0,15 %). Se obtuvieron 37 mg del compuesto deseado. Adicionalmente precipitó durante la noche de la fase acuosa de nuevo un sólido, que se separó por filtración y se lavo con poco agua. Se obtuvieron de nuevo 50 mg de compuesto deseado.

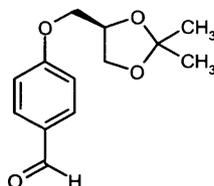
Rendimiento total: 87 mg (86 % d.t.)

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,03-7,92 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,61 (d, 3H).

20 CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,60 min.; EM (ESIpos): m/z = 605 [M+H]⁺.

Ejemplo 37A

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



25 Se dispusieron 31,2 g (255,4 mmol) de 4-hidroxi-benzaldehído en 400 ml de DMF seco y se mezclaron a TA con 105,7 g (766,1 mmol) de carbonato de potasio así como 50,0 g (332,0 mmol) de acetónido de (S)-(-)-3-cloro-1,2-propanodiol. Se agitó durante 16 h a 160 °C. La mezcla de reacción se mezcló entonces con 4000 ml de agua y se extrajo tres veces con en cada caso 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron respectivamente una vez con 500 ml de agua y 500 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Tras secar en sulfato de magnesio se separó el disolvente en el rotavapor y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (eluyente-gradiente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:9 → 2:8).

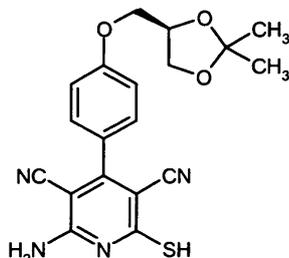
Rendimiento: 40,4 g (63 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 12): R_t = 3,97 min.; EM (ESIpos): m/z = 254 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo 38A

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



- 10 Se dispusieron 40,4 g (171,0 mmol) del compuesto del ejemplo 37A y 34,2 g (342,0 mmol) de cianotioacetamida en 700 ml de etanol. La mezcla de reacción se mezcló con 34,5 g (342,0 mmol) de 4-metilmorfolina y se calentó durante 3 h con agitación a reflujo. Tras enfriar hasta TA se agitó posteriormente durante otras 16 h a esta temperatura. El precipitado que precipitó se separó por filtración con succión, se lavó con aproximadamente 100 ml de etanol y se secó en la estufa. El producto se usó sin purificación adicional en las siguientes reacciones.

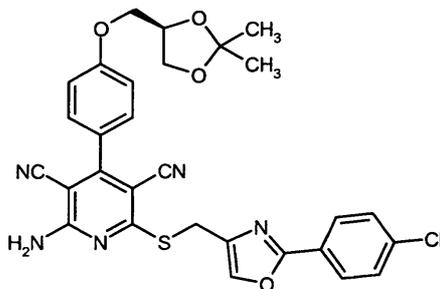
Rendimiento: 19,5 g (29 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

- 15 CL-EM (Procedimiento 9): R_t = 1,95 min.; EM (ESIpos): m/z = 424 [M+H+CH₃CN]⁺.

Ejemplo 39A

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



- 20 Se suspendieron 70 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 38A y 46 mg (0,20 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol junto con 46 mg (0,55 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 1,9 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se liberó entonces del disolvente en el rotavapor y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 mm; eluyente/gradiente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

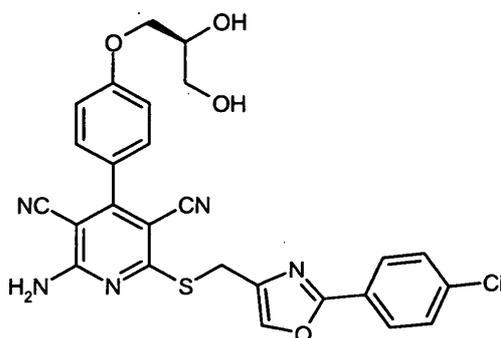
- 25 Rendimiento: 79 mg (75 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 40A

- 30 2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(4-[[[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



5 Se dispusieron 400 mg (0,70 mmol) del compuesto del ejemplo 39A en 17 ml de ácido acético y se mezclaron a continuación con cuidado con 8,6 ml de agua. Se agitó durante 12 h a TA. Tras concentrar la mezcla de reacción en el rotavapor se purificó el residuo directamente por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5/ 15 mm; eluyente-gradiente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras separar el disolvente en el rotavapor se obtuvo el producto como sólido.

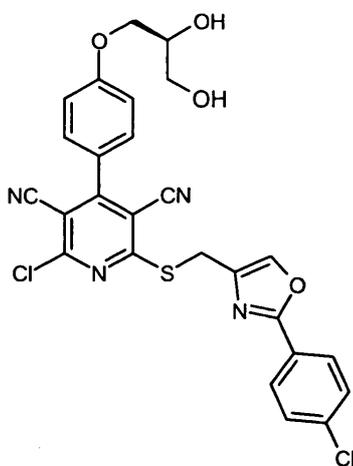
Rendimiento: 340 mg (91 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

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

Ejemplo 41A

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



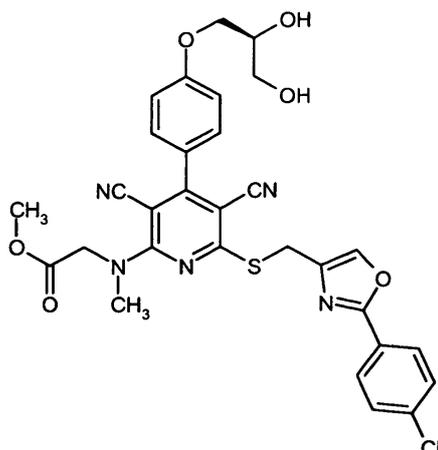
15 Se dispusieron 171 mg (1,46 mmol) de nitrito de isopentilo y 196 mg (1,46 mmol) de cloruro de cobre (II) en 18 ml de acetonitrilo. Tras mezclar con 389 mg (0,73 mmol) del compuesto del ejemplo 40A se agitó durante 3 h a 60 °C. Tras enfriar hasta TA se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo dos veces con en cada caso 30 ml de éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio. Tras separar el disolvente se usó el producto sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Rendimiento: 451 mg (77 % d.t., pureza del 69 %)

20 CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,84 min.; EM (ESIpos): m/z = 553 [M+H]⁺.

Ejemplo 42A

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



5 Se disolvieron 451 mg (0,51 mmol) del compuesto del ejemplo 40A en 7,8 ml de THF seco y se mezclaron consecutivamente con 141 mg (1,01 mmol) de clorhidrato del éster metílico del ácido sarcosínico y 211 ml (1,52 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a TA. Tras separar el disolvente se purificó la mezcla básica directamente por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 /15 mm; eluyente-gradiente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

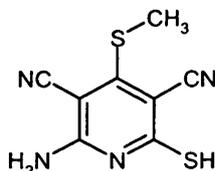
Rendimiento: 52 mg (15 % d.t.)

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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), 4,70 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,52-3,43 (m, 5H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,70 min.; EM (ESIpos): m/z = 620 [M+H]⁺.

Ejemplo 43A

2-Amino-6-mercapto-4-(metiltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo



15 Se dispusieron 10 g (58,74 mmol) de 2-(di(metiltio)metilidenmalononitrilo y 7,1 g (70,48 mmol) de cianotioacetamida en 21 ml de DMF y se mezclaron con 16,4 ml (117,47 mmol) de trietilamina gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a 300 ml de ácido clorhídrico 3 N. El precipitado que precipitó se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo el producto como polvo.

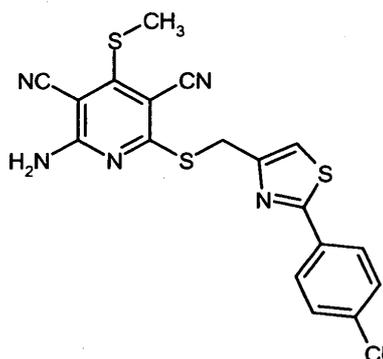
20 Rendimiento: 12,2 g (89 % d.t., 96 % pureza)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,98 (s, 1H), 2,72 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 1,56 min.; EM (ESIpos): m/z = 223 [M+H]⁺.

Ejemplo 44A

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metiltio)-4-(metiltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo



5 Se mezclaron 7,30 g (32,84 mmol) del compuesto del ejemplo 43A (2-amino-6-mercapto-4-(metiltio)piridin-3,5-dicarbonitrilo), 11,03 g (131,36 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y 9,62 g (39,41 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol en 150 ml de DMF absoluta y se agitaron durante 12 h a temperatura ambiente. Precipitó un sólido que se separó por filtración con succión a través de una frita de vidrio y se lavó tres veces con agua y dos veces con dietiléter. El residuo se secó a vacío.

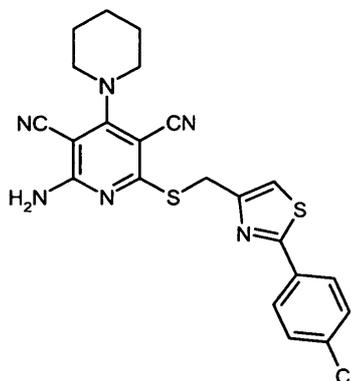
Rendimiento: 14,2 g (99 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,14-8,05 (s a, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,67 min.; EM (ESIpos): m/z = 430 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 45A

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-piperidin-1-ilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



15 Se dispusieron 5,00 g (11,63 mmol) del compuesto del ejemplo 44A y 57,50 ml (581,43 mmol) de piperidina en 120 ml de acetona y se calentaron durante 8 h a reflujo. Tras enfriar se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de disolventes de 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 50 ml del éster etílico del ácido acético. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con en cada caso 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó en sulfato de magnesio. Tras separar el disolvente se mezcló agitante el residuo con 100 ml de dietiléter. El precipitado se separó por filtración con succión y se secó a vacío a 50 °C.

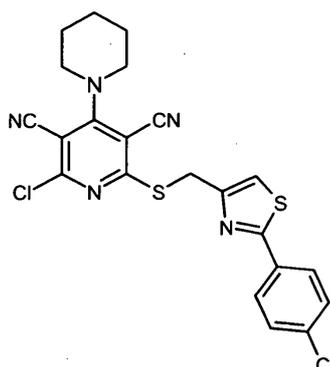
Rendimiento: 2,00 g (37 % d.t.)

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,94 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,75-7,59 (s a, 2H), 7,55 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,48(s a, 4H), 1,61 (s a, 6H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,90 min.; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 46A

2-Cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-piperidin-1-ilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



Se dispusieron 3,85 g (29,55 mmol) de nitrito de isopentilo y 3,97 g (29,55 mmol) de cloruro de cobre (II) en 40 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 2,30 g (4,93 mmol) del compuesto del ejemplo 45A. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60 °C. A la solución de reacción se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo dos veces con en cada caso 40 ml del éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron en cada caso una vez con en cada caso 20 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó en sulfato de magnesio. El disolvente se separó en el rotavapor. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (eluyente-gradiente ciclohexano:éster etílico del ácido acético = 10:1 → 1:4).

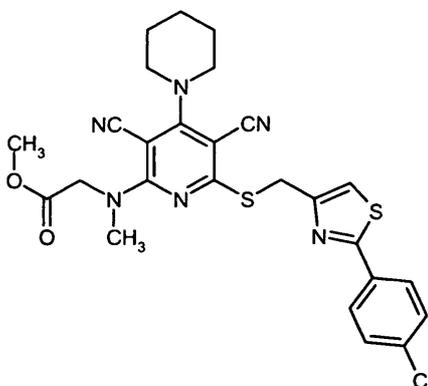
10 Rendimiento: 1,50 g (60 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,94 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,68-3,59 (s a, 4H), 1,71-1,59 (s a, 6H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,79 min.; EM (ESIpos): m/z = 509 [M+H]⁺.

Ejemplo 47A

15 N-[6-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-4-piperidin-1-ilpiridin-2-il]-N-metilglicinato de metilo



Se disolvieron 100 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 46A en 2 ml de THF seco. A continuación se añadieron consecutivamente 57 mg (0,41 mmol) de clorhidrato del éster metílico del ácido sarcosínico y 86 ml (0,62 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con 1 ml de agua y se extrajo tres veces con en cada caso 5 ml del éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con 3 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron en sulfato de magnesio. Tras separar el disolvente en el rotavapor se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 mm; eluyente-gradiente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

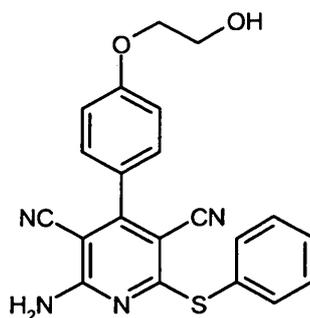
Rendimiento: 80 mg (70 % d.t.)

25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,95 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,07 (s a, 4H), 3,31 (s, 3H), 1,65 (s a, 6H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 3,24 min.; EM (ESIpos): m/z = 553 [M].

Ejemplo 48A

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



Se dispusieron 100,0 g (601,8 mmol) de 4-(2-hidroxi)benzaldehído en 600 ml de etanol absoluto y se mezclaron con 40 g (605,5 mmol) de dinitrilo del ácido malónico y 1 ml (7,22 mmol) de trietilamina y se calentaron durante 2 h a reflujo. El baño caliente se retiró y la mezcla de reacción se mezcló con 43,5 g (658,2 mmol) de dinitrilo del ácido malónico, 1,5 ml (10,83 mmol) de trietilamina y 66,3 g (601,8 mmol) de tiofenol. Se calentó de nuevo durante 2 h a reflujo y a continuación se agitó durante 8 h a TA. La solución de reacción se enfrió hasta 5 °C y el precipitado producido se separó por filtración con succión. El precipitado se lavó con 500 ml de terc-butilmetiléter. El residuo se suspendió en 400 ml de DMF y se calentó hasta 70 °C. Entonces se goteó una solución de 141,1 g (257,4 mmol) de nitrato de amonio-cerio (IV) en 250 ml de agua caliente a 50 °C. Durante la adición se añadieron otros 500 ml de DMF. Tras la adición se agitó durante 1 h a TA. Entonces se añadieron 1000 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 16 h a TA. El precipitado que precipitó se separó por filtración con succión y se lavó con agua. El residuo se secó a vacío.

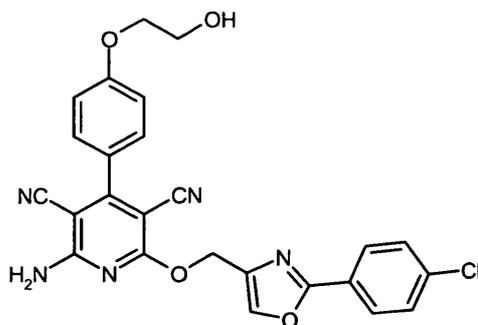
Rendimiento: 95,2 g (89 % d.t.).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 5): R_t = 1,76 min.; EM (ESIpos): m/z = 389 [M+H]⁺.

Ejemplo 49A

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



Se suspendieron 72 mg (0,64 mmol) de terc-butilato de potasio en 1 ml de dimetoxietano seco. Entonces se añadieron consecutivamente 270 mg (1,29 mmol) de [2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metanol y 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 48A. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 60 °C, a continuación se enfrió hasta TA y entonces se agitó durante 8 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se mezcló con 5 ml de agua y 1 ml de ácido acético 2 N. Precipita un precipitado que se separó por filtración con succión. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GELODS-AQS-5 / 15 mm; eluyente-gradiente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras separar el disolvente en el rotavapor se obtuvo el producto como sólido.

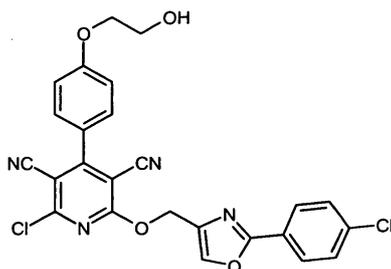
Rendimiento: 44 mg (70 % d.t.).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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 (c, 2H).

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,22 min.; EM (ESIpos): m/z = 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 50A

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



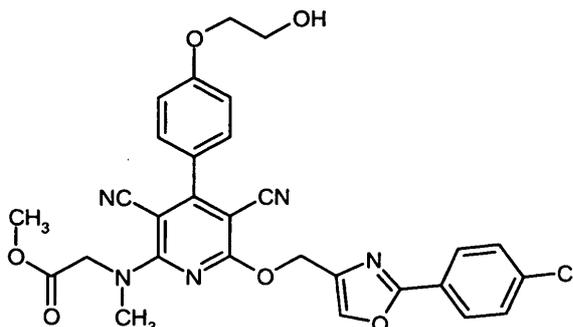
5 Se dispusieron 78 mg (0,67 mmol) de nitrito de isopentilo y 90 mg (0,67 mmol) de cloruro de cobre (II) en 8,5 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 72 mg (0,64 mmol) del compuesto del ejemplo 49A. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60 °C. A la mezcla de reacción se añadieron 8,5 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo dos veces con en cada caso 20 ml del éster etílico del ácido acético y las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio. Tras separar el disolvente en el rotavapor se secó el residuo a vacío y se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Rendimiento: 231 mg (87 % d.t., 64 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 1,40$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 507$ [M]⁺.

10 Ejemplo 51A

N-(6-([2-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi)-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-2-il)-N-metilglicinato de metilo



15 Se disolvieron 230 mg (aproximadamente 0,45 mmol) del producto bruto del ejemplo 50A en 3 ml de THF absoluto y se mezclaron con 127 mg (0,91 mmol) de clorhidrato del éster metílico del ácido sarcosínico y 138 mg (1,36 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a TA. Tras separar el disolvente en el rotavapor se purificó el residuo directamente por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 mm; eluyente-gradiente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras separar el disolvente en el rotavapor se obtuvo el producto como sólido blanco.

20 Rendimiento: 24 mg (9 % d.t.).

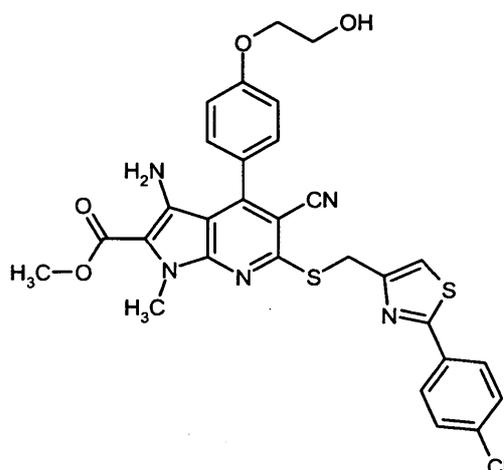
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,34$ (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,98-4,86 (s a, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,49 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 2,59$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 574$ [M+H]⁺.

Ejemplos de realización:

25 Ejemplo 1

3-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-5-ciano-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



5 Se dispusieron 21 mg (0,035 mmol) del compuesto del ejemplo 21A en 0,69 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 45 mg (0,139 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 50 °C y a continuación se enfrió. Se separó por filtración del sólido y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío.

Rendimiento: 17 mg (81 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,96-4,87 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (c, 2H).

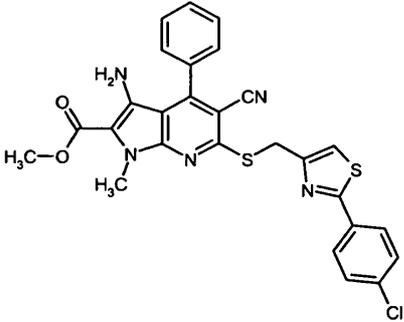
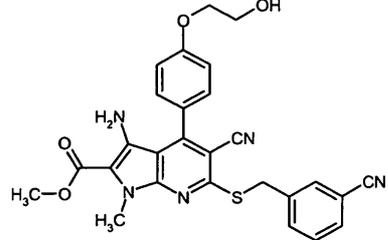
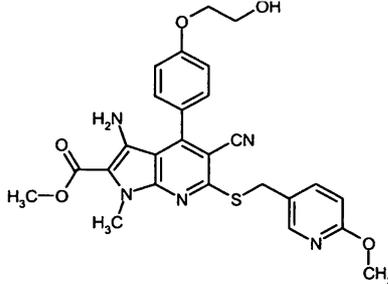
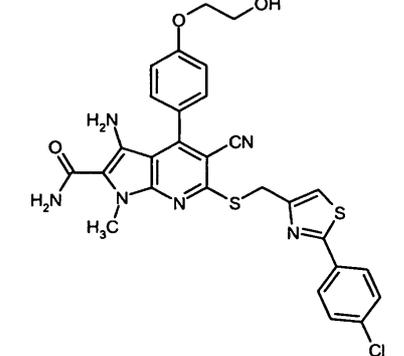
CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 3,16 min.; EM (ESIpos): m/z = 606 [M+H]⁺.

10 Los ejemplos expuestos en la tabla 4 se prepararon a partir de los correspondientes compuestos de partida de manera análoga al ejemplo 1 con purificación posterior [HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + ácido clorhídrico concentrado al 0,15 %)]:

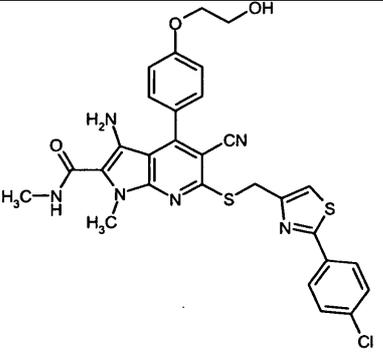
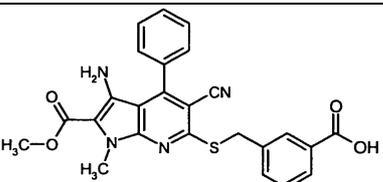
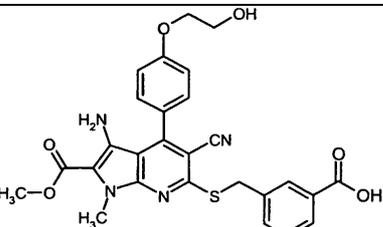
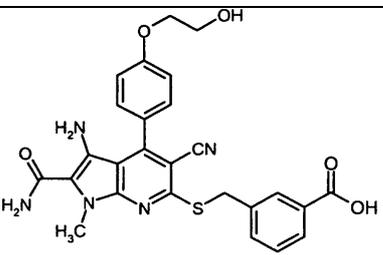
Tabla 4:

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R _t [min.] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆):
2	<p>(43 % d.t.)</p>	2,83 min. (Procedimiento 2); m/z = 664	δ (500 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,64 (s, 1 H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,98-4,89 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 5H), 3,62 (s, 3H).

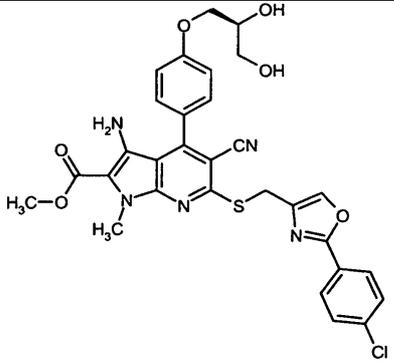
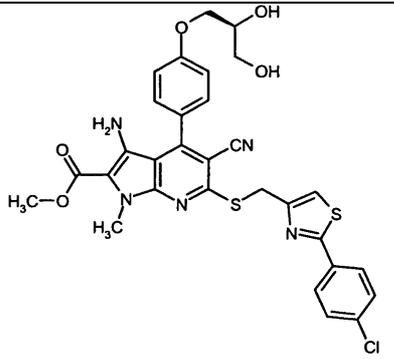
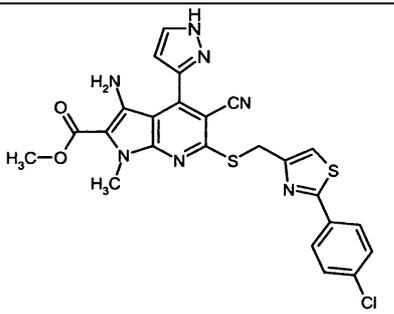
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt[<i>min.</i>] (Procedimiento); EM (ESI): <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN-1H (DMSO-d ₆):
3	 <p>(30 % d.t.)</p>	4,64 min. (Procedimiento 7); <i>m/z</i> = 546	δ (500 MHz) = 7,98 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,59-7,50 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).
4	 <p>(57 % d.t.)</p>	1,64 min. (Procedimiento 4); <i>m/z</i> = 514	δ (400 MHz) = 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 5,01-4,82 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (t, 2H).
5	 <p>(29 % d.t.)</p>	2,64 min. (Procedimiento 3); <i>m/z</i> = 520	δ (400 MHz) = 8,30 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,10-4,78 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,78 (t, 2H).
6	 <p>(10 % d.t.)</p>	2,69 min. (Procedimiento 3); <i>m/z</i> = 591	δ (400 MHz) = 7,97 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,55-4,28 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (t, 2H).

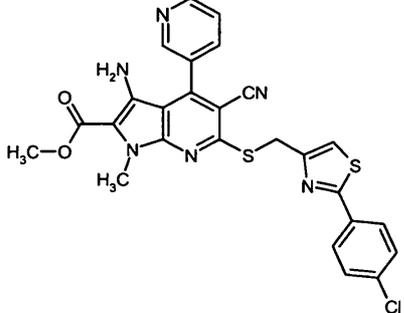
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt[<i>min.</i>] (Procedimiento); EM (ESI): <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN-1H (DMSO-d ₆):
7	 <p>(3 % d.t.)</p>	3,70 min. (Procedimiento 4); <i>m/z</i> = 605	δ (400 MHz) = 8,02-7,92 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,05-4,80 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,76 (t, 2H) 3,42 (s, 3H), 2,60 (d, 3H).
8	 <p>(68 % d.t.)</p>	3,70 min. (Procedimiento 7); <i>m/z</i> = 473	δ (400 MHz)= 13,00 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).
9	 <p>(63 % d.t.)</p>	2,04 min. (Procedimiento 8); <i>m/z</i> = 533	δ (400 MHz) = 12,98 (s, 1 H), 8,19 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 5,09-4,82 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (t, 2H).
10	 <p>(50 % d.t.)</p>	1,68 min. (Procedimiento 8); <i>m/z</i> = 518	δ (400 MHz) = 12,98 (s, 1H), 12,70-9,10 (s a, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (t, 2H).

(continuación)

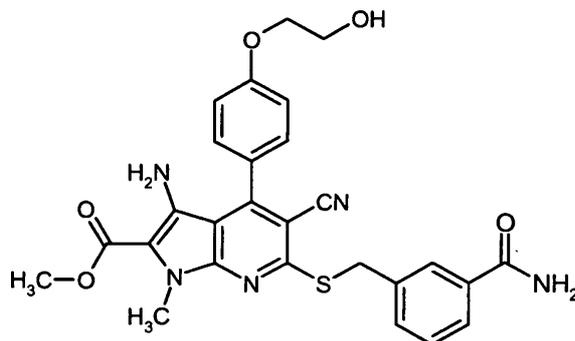
N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt[<i>min.</i>] (Procedimiento); EM (ESI): <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN-1H (DMSO-d ₆):
11	 <p>(37 % d.t.)</p>	2,96 min. (Procedimiento 3); <i>m/z</i> = 620	δ (400 MHz) = 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,71 (t, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,11 (dd, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,48 (t, 2H).
12	 <p>(78 % d.t.)</p>	4,13 min. (Procedimiento 7); <i>m/z</i> = 636	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 5,10-4,97 (s a, 1H), 4,91 (s a, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,10 (dd, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,48 (d, 2H), falta NH ₂ .
13	 <p>(63 % d.t.)</p>	1,53 min. (Procedimiento 6); <i>m/z</i> = 536	δ (400 MHz) = 13,79 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,42 (s a, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt[<i>min.</i>] (Procedimiento); EM (ESI): <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN-1H (DMSO-d ₆):
14	 <p>(60 % d.t.)</p>	3,02 min. (Procedimiento 3); <i>m/z</i> = 547	δ (400 MHz) = 8,80 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,03 (d t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Ejemplo 15

5 3-Amino-6-[(3-carbamoylbencil)tio]-5-ciano-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



10 Se dispusieron 35 mg (0,066 mmol) del compuesto del ejemplo 9 en 1,5 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 19 mg (0,1 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 13 mg (0,1 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol. Tras 10 min. a TA se añadieron 18 mg (0,33 mmol) de cloruro de amonio y 0,08 ml (0,46 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA.

La mezcla de reacción se mezcló con tanta agua hasta que se produjo una solución transparente. Ésta se purificó mediante una HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + el 0,1 % de TFA).

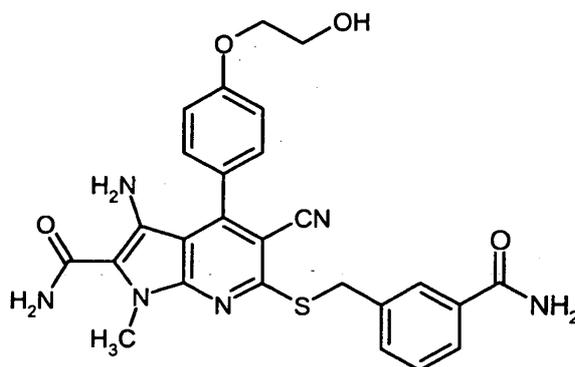
Rendimiento: 34 mg (97 % d.t.)

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,09 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,49-7,32 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 4,90 (s a, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (t, 2H).

CL-EM (Procedimiento 8): R_t = 1,84 min.; EM (ESIpos): *m/z* = 532 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

3-Amino-6-[(3-carbamoylbencil)tio]-5-ciano-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida



El compuesto objetivo se preparó de manera análoga al ejemplo 15 a partir del ejemplo 10.

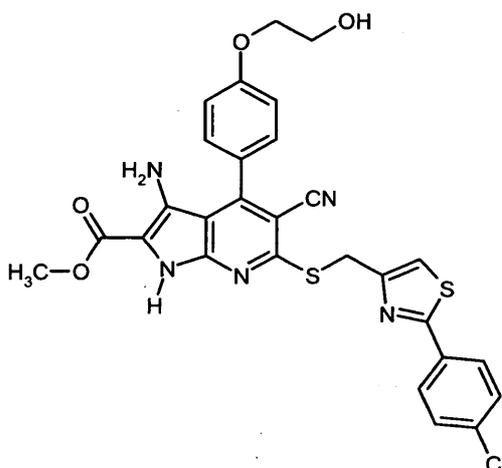
Rendimiento: 2 mg (5 % d.t.)

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,18 (s a, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48-7,30 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 5,40-4,60 (m, 4H), 4,40 (s a, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (t, 2H).

CL-EM (Procedimiento 3): Rt = 1,92 min.; EM (ESIpos): m/z = 517 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

3-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-5-ciano-4-[4-(2-hidroxi)etoxi]fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



10

Se dispusieron 90 mg (0,114 mmol) del compuesto del ejemplo 30A en 5 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 148 mg (0,454 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C y a continuación se mezcló de nuevo con 74 mg (0,23 mmol) de carbonato de cesio. Tras agitar durante la noche a 50 °C se separó por filtración del sólido y se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró y el residuo (aproximadamente 200 mg) se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

15

Este residuo se dispuso en 2 ml de diclorometano y se mezcló con 2 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano y se agitó durante 2,5 h a TA. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + ácido clorhídrico concentrado al 0,15 %).

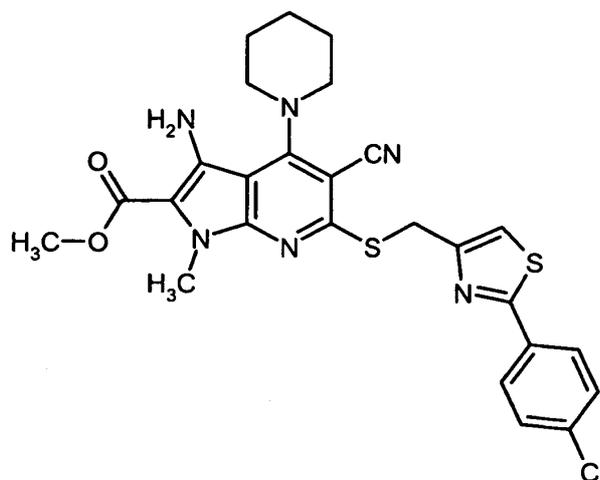
Rendimiento: 5 mg (7 % d.t.)

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,91 (s a, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (t, 2H).

CL-EM (Procedimiento 4): Rt = 4,00 min.; EM (ESIpos): m/z = 592 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

25 3-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-5-ciano-1-metil-4-piperidin-1-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



Se dispusieron 80 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 47A en 3 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 189 mg (0,58 mmol) de carbonato de cesio. Se agitó durante 4 h a 50 °C. Tras enfriar se filtró y el filtrado se liberó del disolvente en el rotavapor. El residuo se secó a vacío.

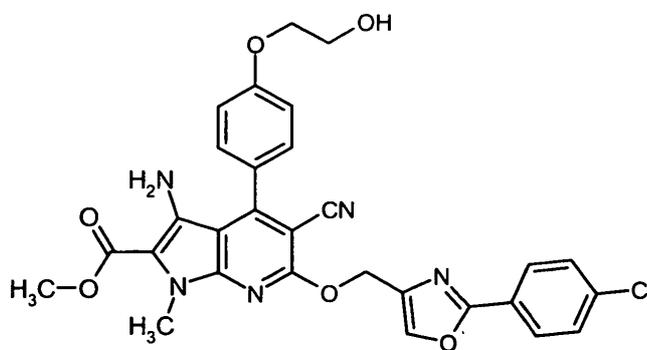
5 Rendimiento: 68 mg (85 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 5,71 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 4H), 1,76-1,68 (s a, 4H), 1,65-1,57 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 5,00 min.; EM (ESIpos): m/z = 554 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

10 3-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi)-5-ciano-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



15 Se dispusieron 20 mg (0,04 mmol) del compuesto del ejemplo 51A en 1 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 45 mg (0,14 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 50 °C. Tras enfriar hasta TA se separó por filtración. El precipitado se lavó con acetonitrilo y se suspendió en agua. Se extrajo tres veces con en cada caso 10 ml del éster etílico del ácido acético y las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio. Tras separar el disolvente en el rotavapor se purificó el residuo directamente por medio de HPLC preparativo (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 mm; eluyente-gradiente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras separar el disolvente en el rotavapor se obtuvo el producto como sólido.

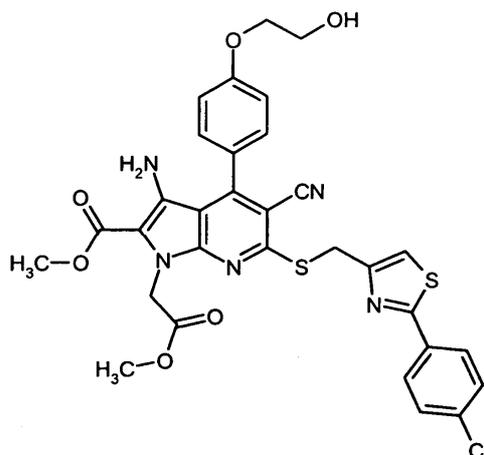
20 Rendimiento: 10 mg (48 % d.t.).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,41 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,96-4,90 (m, 3H), 4,09 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (c, 2H).

CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,44 min.; EM (ESIpos): m/z = 574 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

25 3-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-5-ciano-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



5 Se dispusieron 19 mg (0,024 mmol) del compuesto del ejemplo 33A en 1 ml de THF y se mezclaron con 0,122 ml (0,122 mmol) de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA y a continuación se diluyó con éster etílico del ácido acético. Se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se concentró y el residuo se purificó mediante una HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo). Se obtuvieron 15 mg del producto que se purificaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1).

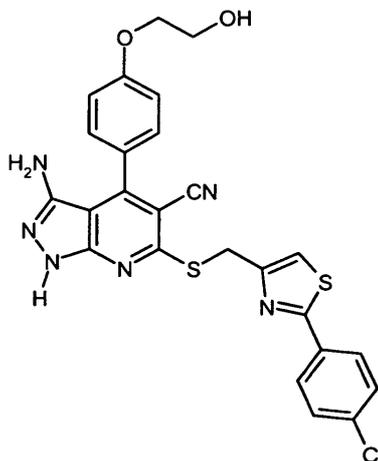
Rendimiento: 7 mg (43 % d.t.)

10 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,98-4,89 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 5H), 3,62 (s, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,83 min.; EM (ESIpos): m/z = 664 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

3-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxiatoxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



15 Se disolvieron 100 mg (0,165 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en 3,2 ml de N-metilpirrolidona y se agitaron con 0,20 ml (0,412 mmol) de hidrato de hidracina durante 1,5 h a TA. Se diluyó con muy poco acetonitrilo, THF y agua y se purificó mediante una HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + el 0,1 % de TFA).

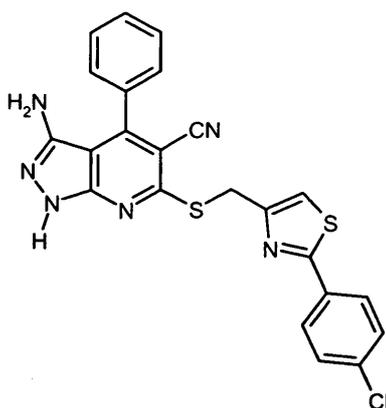
Rendimiento: 30 mg (34 % d.t.)

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,81 (s a, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 5,30-4,48 (m, 5H), 4,10 (t, 2H), 3,76 (t, 2H).

CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,522 min.; EM (ESIpos): m/z = 535 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

3-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



El compuesto objetivo se preparó de manera análoga tal como el ejemplo 21 a partir del ejemplo 14A.

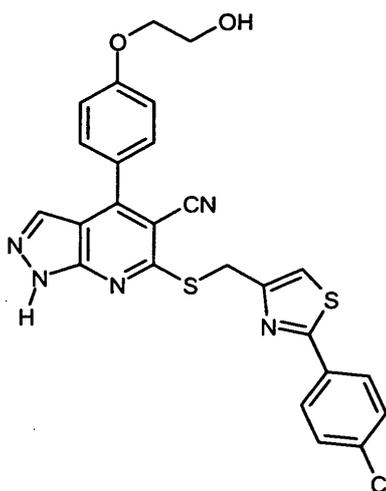
Rendimiento: 16 mg (20 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,88 (s a, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 7H), 5,32-4,42 (m, 4H).

5 CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 2,77 min.; EM (ESIpos): m/z = 475 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

6-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxiethoxy)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



10 Se dispusieron 280 mg (0,359 mmol) del compuesto del ejemplo 21 en 3 ml de agua y 6 ml de ácido acético glacial, se enfriaron hasta 0 °C y se mezclaron con una solución de 50 mg de nitrito de sodio en 3 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. A continuación se enfrió hasta 0 °C y se separó por filtración del precipitado. Éste se lavó con agua helada y se mezcló con 9 ml de 1,2-dimetoxietano y 12 ml de solución de ácido clorhídrico 0,1 N. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 80 °C y a continuación se enfrió. Se eliminó con tan poco THF, de modo que se produjo una solución transparente. Ésta se purificó en porciones mediante una HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + el 0,1 % de TFA).

15 Rendimiento: 102 mg (55 % d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 14,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 2,58 min.; EM (ESIpos): m/z = 520 [M+H]⁺.

20 B. Evaluación de la actividad farmacológica y fisiológica

La acción farmacológica y fisiológica de los compuestos según la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

B-1. Determinación indirecta del agonismo de adenosina a través de la expresión génica

5 Se transfectan de manera estable células de la línea permanente CHO (*Chinese Hamster Ovary*, ovario de hámster chino) con el ADNc para los subtipos A1, A2a y A2b de receptor de adenosina. Los receptores A1 de adenosina están acoplados mediante proteínas G_i y los receptores A2a y A2b de adenosina a través de proteínas G_s a la adenilato ciclasa. De manera correspondiente se inhibe o se estimula la formación de AMPc en la célula. Mediante un promotor dependiente de AMPc se modula después la expresión de la luciferasa. La prueba de la luciferasa se optimiza, con el objetivo de alta sensibilidad y reproducibilidad, baja varianza y buena idoneidad para la realización en un sistema robotizado, mediante la variación de varios parámetros de prueba, tales como por ejemplo densidad celular, duración de la fase de cultivo y de la incubación de prueba, concentración de forskolina y composición del medio.

10 Para la caracterización farmacológica de las células y para la selección de sustancias soportada por robot se usa el siguiente protocolo de prueba:

15 los cultivos madre se cultivan en medio DMEM/F12 con FCS (suero de ternera fetal) al 10 % a 37 °C con CO₂ al 5 % y respectivamente se dividen tras 2-3 días 1:10. Se siembran en placa cultivos de prueba con 2000 células por pocillo en placas de 384 pocillos y se dejan actuar durante aproximadamente 48 horas a 37 °C. Entonces se sustituye el medio por una solución de cloruro de sodio 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 pipetea en una serie de dilución de 5 x 10⁻¹¹M a 3 x 10⁻⁶M (concentración final) a los cultivos de prueba (concentración final máxima de DMSO en la mezcla de reacción de prueba: 0,5 %). 10 minutos más tarde se añade forskolina a las células A1 y a continuación se incuban todos los cultivos durante cuatro horas a 37 °C. Después se añade a los cultivos de prueba 35 µl de una solución constituida por el 50 % de reactivo de lisis (hidrogenofosfato de disodio 30 mM, 10 % de glicerina, 3 % de Triton X100, TrisHCl 25 mM, ditiotreitól (DTT) 2 mM, pH 7,8) y hasta el 50 % de solución de sustrato de luciferasa (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 de la luciferasa con un sistema de cámara. Se determinan los valores de CE₅₀, es decir las concentraciones en las que en caso de la célula A1 se inhibe un 50 % de la respuesta de la luciferasa o en caso de las células A2b y A2a se alcanza el 50 % de la capacidad de estimulación máxima con la sustancia correspondiente. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos el compuesto análogo a adenosina NECA (5-N-etilcarboxamido-adenosina), que se une con alta afinidad a todos los subtipos de receptor de adenosina y tiene una acción 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 in CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357, 1-9 (1998)].

35 En la siguiente tabla 1 se exponen los valores de CE₅₀ de los ejemplos de realización representativos para la estimulación de receptores de subtipos de receptores A1, A2a y A2b de adenosina:

Tabla 1

N.º de ejemplo	CE ₅₀ A1 [nM] (1µM forskolina)	CE ₅₀ A2a [nM]	CE ₅₀ A2b [nM]
1	0,8	170	550
2	1,7	150	1540
3	5,3	>3000	>3000
4	3,0	73	320
5	1,5	200	1000
6	0,3	1120	>3000
7	5,0	350	660
11	14	600	>3000
12	11	1600	>3000
15	3,7	440	1330
16	4,9	330	760
17	3,7	680	>3000
21	10	>3000	>3000

B-2. Estudio en recipientes aislados

Se prepara la arteria caudalis a partir de ratas anestesiadas y se fija en un aparato convencional para medir vasos aislados. Los vasos se perfunden en un baño caliente y se contraen con fenilefrina. La dimensión de la contracción se determina a través de un medidor de contracción. A los vasos contraídos previamente se les proporcionan las sustancias de prueba y se mide la reducción de la contracción de los vasos. Una reducción de la contracción corresponde a una dilatación de los vasos. Como valor CE_{50} de una sustancia de prueba con respecto a sus propiedades relajantes se indica la concentración con la que se reduce la contracción de los vasos hasta un 50 %.

B-3. Mediciones de la tensión arterial y frecuencia cardíaca en ratas en vigilia

A ratas en vigilia SHR (*spontaneously hypertensive rats*, ratas hipertensas de manera espontánea), que portan un emisor interno que puede medir de manera permanente tanto la tensión arterial como la frecuencia cardíaca (registro telemétrico de parámetros hemodinámicos), se les administran por vía oral sustancias de prueba en distintas dosificaciones. A continuación se registran durante 24 horas la tensión arterial y la frecuencia cardíaca y sus modificaciones.

B-4. Mediciones de la tensión arterial y frecuencia cardíaca en tamarinos en vigilia

A tamarinos en vigilia, que portan un emisor interno que puede medir de manera permanente tanto la tensión arterial como la frecuencia (registro telemétrico de parámetros hemodinámicos), se les administran por vía oral sustancias de prueba en distintas dosificaciones. A continuación se registran durante 6-24 horas la tensión arterial y la frecuencia cardíaca y sus modificaciones.

B-5. Determinación indirecta del antagonismo de adenosina a través de la expresión génica

Se transfectan de manera estable células de la línea permanente CHO (*Chinese Hamster Ovary*, ovario de hámster chino) con un constructo indicador (CRE-luciferasa) y el ADNc para los subtipos de receptores de adenosina A2a o A2b. Los receptores A2a o A2b están acoplados mediante proteínas Gas a la adenilato ciclasa. Mediante la activación de receptores se activa la adenilato ciclasa y con ello se eleva el nivel de AMPc en la célula. A través del constructo indicador, un promotor dependiente de AMPc, está acoplada la modificación del nivel de AMPc a la expresión de la luciferasa.

Para la determinación del antagonismo de adenosina en el subtipo de receptor de adenosina A1 se transfectan igualmente células CHO K1 de manera estable, esta vez sin embargo con un constructo indicador sensible a Ca^{2+} (NFAT-TA-Luc; Clontech) y un constructo de fusión A1-G α 16. Esta quimera de receptor está acoplada a diferencia del receptor A1 nativo (acoplamiento Gai) a la fosfolipasa C. La luciferasa se expresa en este caso dependiendo de la concentración de Ca^{2+} citosólico.

Las líneas celulares permanentes se cultivan en DMEM/F12 (n.º de catálogo BE04-687Q; BioWhittaker) con FCS (suero de ternera fetal) al 10 % y diversos aditivos (20 ml/litro de HEPES 1 M (n.º de catálogo 15630; Gibco), 20 ml/litro de GlutaMAX (n.º de catálogo 35050-038, Gibco), 14 ml/litro de MEM piruvato de sodio (n.º de catálogo 11360-039; Gibco), 10 ml/litro de PenStrep (n.º de catálogo 15070-063; Gibco)) a 37 °C con un 5 % de dióxido de carbono y se dividen dos veces por semana.

Para la prueba en el formato de placas de 384 pocillos se siembran en placa las células con 2000 células/pocillo en 25 ml/pocillo de medio de siembra y se cultiva hasta la prueba de sustancias a 37 °C con un 5 % de dióxido de carbono. Las células A2a y A2b se siembra en placa 24 h antes de la prueba de sustancias en medio con aditivos y FCS al 5 %, usándose para las células A2a como medio básico DMEM/F12 y para las células A2b OptiMEM (n.º de catálogo 31985-047; Gibco). Las células A1-G α 16 se siembran en placa 48 h antes de la prueba de sustancias in OptiMEM con FCS dializado al 2,5 % y aditivos. El día de la prueba, antes de la adición de la sustancia, se sustituye el medio por 25 ml de tampón Cafty (n.º catálogo T21-154; PAA) con cloruro de calcio 2 mM y BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1 %. De las sustancias que van a someterse a prueba, disueltas en DMSO se aplican series de dilución en tampón Cafty con cloruro de calcio 2 mM y BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1 % y a una concentración adecuada del agonista. Se pipetea las sustancias en una concentración final de 5×10^{-5} M a $2,56 \times 10^{-11}$ M a los cultivos de prueba, no permitiendo que el contenido de DMSO en las células supere el 0,5 %. Como agonista se usa para las células A2a y A2b NECA (5-N-etilcarboxamido-adenosina) en una concentración final de 30 nM, lo que corresponde aproximadamente a la concentración CE_{50} . Para las células A1-G α 16 se usa CPA (N6-ciclopentil-adenosina) 25 nM como agonista, lo que corresponde aproximadamente a la concentración CE_{75} . Tras la adición de las sustancias se incuban las placas de células durante 3-4 h a 37 °C con un 5 % de dióxido de carbono. A continuación se mezclan las células directamente antes de la medición con 25 ml de una solución, constituida en un 50 % por reactivo de lisis (hidrogenofosfato de disodio 30 mM, glicerina al 10 %, Triton X-100 al 3 %, TrisHCl 25 mM, ditiotreitól (DTT) 2 mM, pH 7,8) y en un 50 % por solución de sustrato de luciferasa (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). La actividad de la luciferasa se detecta con un lector de luminiscencia. Se determinan los valores Cl_{50} , es decir la concentración con la que se inhibe la respuesta de luciferasa, causada por los respectivos agonistas en un 50 %. Como antagonista de referencia se usa para las células A2a y A2b ZM241385 y para las células A1-Ga16 DPCPX (1,3-dipropil-8-

ciclopentilxantina).

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

5 **Composición:**

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

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

Preparación:

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

Suspensión administrable por vía oral:

15 **Composición:**

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

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

Preparación:

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

Solución administrable por vía oral:

Composición:

- 25 500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

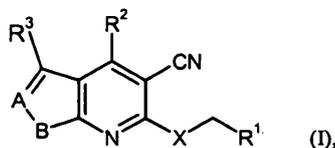
El compuesto según la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la solución completa del compuesto según la invención.

Ssolución i.v.:

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que
o bien

A representa CR⁴ o N,
en el que

R⁴ representa alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo o di-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo,

10 y
B representa NR⁵,
en el que

R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en el que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con un sustituyente alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

15 X representa O o S,
R¹ representa arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en el que arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino, di-alquil(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil(C₁-C₆)-amino-carbonilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y N-alquil(C₁-C₄)-piperazino, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino, di-alquil(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo,

20 R² representa cicloalquilo (C₅-C₆), heterociclilo de 5 ó 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en el que cicloalquilo (C₅-C₆) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino y di-alquil(C₁-C₆)-amino,

30 en el que alquilo (C₁-C₆) y alcoxilo (C₁-C₆) pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇), en el que cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),

35 y
en el que heterociclilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de oxo, tioxo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-carbonilo, amino, mono-alquil(C₁-C₆)-amino, di-alquil(C₁-C₆)-amino y cicloalquilo (C₃-C₇),

40 en el que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, oxo, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-carboniloxilo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino y cicloalquilo (C₃-C₇),

en el que cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),

45 y
en el que alquil(C₁-C₆)-carbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

y
en el que cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),

50 y
en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), cicloalcoxilo (C₃-C₇) y -NR^AR^B,

en el que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor,

55 y
en el que alcoxilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí

seleccionados del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino y di-alquil(C₁-C₄)-amino,

y

en el que cicloalcoxilo (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),

y

en el que

R^A representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), en el que alquilo (C₁-C₆) por su parte puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

R^B representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil(C₁-C₄)-sulfonilo o cicloalquil(C₃-C₇)-sulfonilo,

en el que alquilo (C₁-C₆) por su parte puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino y di-alquil(C₁-C₄)-amino,

y

en el que cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),

o

en el que dos sustituyentes adyacentes en el fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un 1,3-dioxolano o 2,2-difluoro-1,3-dioxolano,

R³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil(C₁-C₄)-amino, di-alquil(C₁-C₄)-amino o alquil(C₁-C₄)-carbonilo

así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos.

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

A representa CR⁴ o N,
en el que

R⁴ representa alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo o mono-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo,

B representa NR⁵,
en el que

R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,
en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

X representa O o S,

R¹ representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, hidroxicarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo,

R² representa ciclohexilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo o piridilo,

en el que ciclohexilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

en el que alcoxilo (C₂-C₄) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de hidroxilo y metoxilo,

y en el que piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y alquil(C₁-C₄)-carbonilo,

en el que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilcarboniloxilo y etilcarboniloxilo,

y

en el que alquil(C₁-C₄)-carbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

y

en el que fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄),

en el que alcoxilo (C₂-C₄) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí

seleccionados del grupo de oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y amino,

y

en el que pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo y tiazolilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄),

5 en el que alcoxilo (C₂-C₄) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y amino,

R³ representa hidrógeno, amino, metilamino o dimetilamino, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

A representa CR⁴ o N, en el que

R⁴ representa alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo o mono-alquil(C₁-C₄)-aminocarbonilo, y

15 B representa NR⁵, en el que

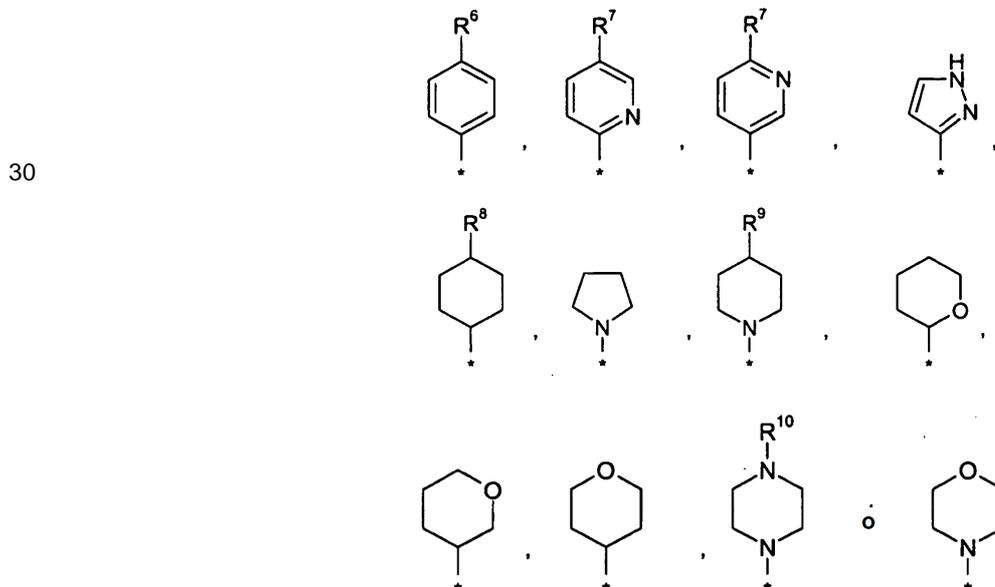
R⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo, en el que metilo y etilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

20 X representa O o S,

R¹ representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

25 en el que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de flúor, cloro, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, hidroxicarbonilo y alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, R² representa un grupo de fórmula



en el que

* significa el sitio de unión en el biciclo,

R⁶ representa hidrógeno o alcoxilo (C₁-C₄),

en el que alcoxilo (C₂-C₄) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo,

R⁷ representa hidrógeno o alcoxilo (C₁-C₄),

en el que alcoxilo (C₂-C₄) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo,

R⁸ representa hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, etoxilo o 2-hidroxietoxilo,

R⁹ representa hidrógeno o hidroxilo,
y
R¹⁰ representa hidrógeno o metilo,

R³ representa hidrógeno, amino, metilamino o dimetilamino,

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

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

A representa CR⁴ o N,
en el que

10 R⁴ representa metoxicarbonilo, aminocarbonilo o metilaminocarbonilo,
y

B representa NR⁵,
en el que

R⁵ representa hidrógeno o metilo,
en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxicarbonilo,

15 X representa O o S

R¹ representa tiazolilo, oxazolilo, fenilo o piridilo,

en el que fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí
seleccionados del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxilo, amino, hidroxycarbonilo, metoxicarbonilo,
etoxicarbonilo y aminocarbonilo,

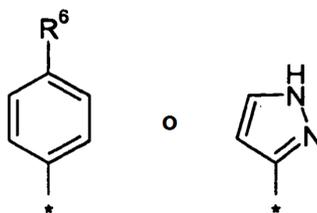
20 y

en el que tiazolilo y oxazolilo están sustituidos con un sustituyente del grupo de fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano,
metilo, metoxilo e hidroxycarbonilo,

25 y

en el que tiazolilo y oxazolilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor,
cloro, ciano, metilo, etilo, metoxilo, amino, hidroxycarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo,
R² representa un grupo de fórmula

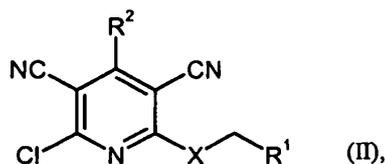


en el que

30 * significa el sitio de unión en el bicyclo,
R⁶ representa hidrógeno o alcoxilo (C₁-C₄),
en el que alcoxilo (C₂-C₄) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo,

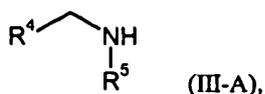
R³ representa amino,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

35 5. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4 y en la que R³ representa amino, **caracterizado porque** un compuesto de fórmula (II)

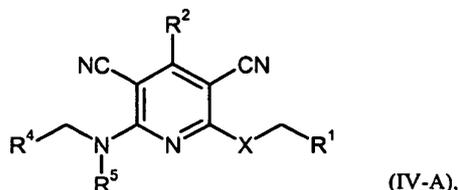


en la que X, R¹ y R² tienen respectivamente los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,

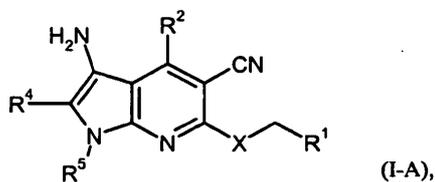
40 [A] se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III-A)



en la que R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, para dar un compuesto de fórmula (IV-A)

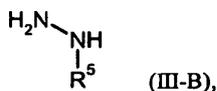


- 5 en la que X, R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, a continuación éste se cicla en un disolvente inerte y en presencia de una base adecuada para dar compuestos de fórmula (I-A)

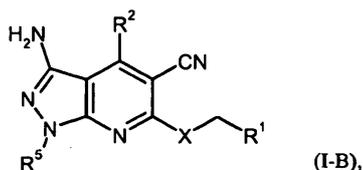


- 10 en la que X, R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,

[B] se cicla en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (III-B)



- 15 en la que R^5 tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4, para dar compuestos de fórmula (I-B)



- 20 en la que X, R^1 , R^2 y R^5 tienen respectivamente los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, a continuación dado el caso se separan los grupos protectores existentes y los compuestos resultantes de fórmulas (I-A) y (I-B) dado el caso se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

6. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
7. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.
8. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.
9. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular e hipertensión.
10. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar un

fármaco para el tratamiento y/o la prevención de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

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

5 12. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por los principios activos que modifican el metabolismo lipídico, antidiabéticos, principios activos que reducen la tensión arterial y agentes que actúan de manera antitrombótica.

10 13. Fármaco según la reivindicación 11 ó 12 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular e hipertensión.

14. Fármaco según la reivindicación 11 ó 12 para el tratamiento y/o la prevención de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

15 15. Uso al menos de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, o de un fármaco, tal como se define en una de las reivindicaciones 11 a 13 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular e hipertensión en seres humanos y animales.

16. Uso al menos de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, o de un fármaco, tal como se define en una de las reivindicaciones 11, 12 y 14 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias en seres humanos y animales.