

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 947**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2007 E 07846652 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2099781**

54 Título: **4-amino-3,5-diciano-2-tiopiridinas sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

**01.12.2006 DE 102006056739**

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

**12.03.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NELL, PETER;  
DIEDRICHS, NICOLE;  
ALBRECHT-KÜPPER, BARBARA;  
VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;  
SÜSSMEIER, FRANK y  
KELDENICH, JÖRG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 397 947 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

## 4-Amino-3,5-diciano-2-tiopiridinas sustituidas y su uso

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 4-amino-3,5-diciano-2-tiopiridina sustituidos, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión y otras 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 entonces 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 riesgo 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 Estos efectos de la adenosina van destinados 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 adenosina se transmite 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 adenosina) o pueden bloquear su acción (antagonistas de adenosina).

30 Las acciones de estos receptores de adenosina se transmiten intracelularmente mediante la sustancia mensajera AMPc. En el caso de la unión de adenosina a los receptores A2a o A2b 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 en 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<sub>i</sub>) se observa a este respecto una reducción del contenido en 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<sub>s</sub>) conducen a un aumento y los antagonistas de A2a y A2b a una reducción del contenido en 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 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.

Por consiguiente, la acción combinada de agonistas de A1/A2b selectivos sobre el sistema vascular y la frecuencia cardíaca 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.

50 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.

55 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, cuya descripción se incluye como referencia por el presente documento en su totalidad).

5 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, cuya descripción se incluye como referencia por el presente documento en su totalidad).

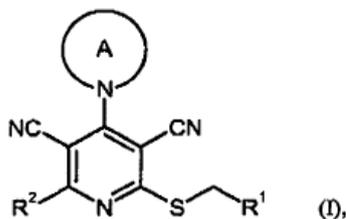
10 En caso de los ligandos conocidos por el estado de la técnica, que se consideran como "específicos del receptor de adenosina" se trata predominantemente de derivados a base de adenosina natural [S.-A. Poulsen y R. J. Quinn, "Adenosine receptors: New opportunities for future drugs", Bioorganic and 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 de este tipo que se encuentran en desarrollo clínico son adecuados hasta ahora sólo para la administración intravenosa.

En los documentos WO 01/25210 y WO 02/070485 se describen 2-tio-3,5-diciano-4-aril-6-aminopiridinas sustituidas como ligandos del receptor de adenosina para el tratamiento de enfermedades. En el documento WO 03/053441 se dan a conocer 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas específicamente sustituidas como ligandos selectivos del receptor A1 de adenosina, y en el documento WO 2006/027142 se reivindican derivados de fenilaminotiazol sustituidos como agonistas de A1/A2b de adenosina para el tratamiento de la hipertensión y de otras enfermedades cardiovasculares. Sin embargo se demuestra que estos compuestos presentan inconvenientes en parte en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas, tales como por ejemplo sus solubilidad en agua y otros medios fisiológicos o sus comportamientos de absorción en el organismo.

En el documento WO 01/62233 se dan a conocer distintos derivados de piridina y pirimidina así como su uso como moduladores del receptor de adenosina. Ciertas 3,5-dicianopiridinas sustituidas como agentes abridores del canal de potasio dependientes de calcio para el tratamiento de enfermedades urológicas se reivindican en el documento EP 1 302 463-A1. Diversos derivados de piridina heterocíclicamente sustituidos y su uso para el tratamiento de enfermedades se describen en los documentos WO 99/32117, WO 2004/054505, WO 2005/046603 y WO 2006/034446. En el documento WO 02/50071 se dan a conocer derivados de aminotiazol como inhibidores de la tirosina cinasa para el tratamiento de cáncer así como enfermedades inmunológicas y alérgicas.

Es objetivo de la presente invención facilitar nuevos compuestos que actúen como agonistas selectivos del receptor A1 de adenosina o como agonistas duales selectivos del receptor A1 y A2b de adenosina, como tales sean adecuados para el tratamiento y/o la prevención particularmente de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, del síndrome metabólico, diabetes y dislipidemias así como para la protección de órganos en trasplantes e intervenciones quirúrgicas y además presenten un perfil fisicoquímico y/o farmacocinético mejorado en comparación con las sustancias conocidas por el estado de la técnica.

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



40 en la que el anillo A representa un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, enlazado con N, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O y S y que puede estar sustituido

45 (i) hasta cinco veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que por su parte puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con oxo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y/o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

y/o

(ii) una o dos veces, de manera igual o distinta, con oxo, tioxo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino,

mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y/o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>1</sup> representa arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente

5 (i) una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, mono-alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)amino, carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, carbamoilo, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-carbonilo y di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo

y/o

10 (ii) con pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N'-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)piperazino o un grupo de fórmula -L-R<sup>3</sup>, en la que

L significa un enlace, NH u O y

15 R<sup>3</sup> significa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo,

y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), que pueden estar sustituidos respectivamente con hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo o hasta tres veces con flúor

20 o

R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en la que

25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o distintos e independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), que puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y/o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

en la que el heterociclo mencionado contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y por su parte puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y/o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o

30 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O y S y puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), azetidino, pirrolidino, piperidino y/o morfolino,

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

35 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 compuestos mencionados a continuación, comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

40 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.

45 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 según la invención.

50

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 naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

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

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

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

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

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

Alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) representa en el contexto de la invención un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un enlace doble. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, n-but-2-en-1-ilo y n-but-3-en-1-ilo.

Cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) representan en el contexto de la invención un carbociclo monocíclico, saturado con 3 a 6 ó 3 a 5 átomos de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

Alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo representan en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono, que está enlazado a través de un grupo carbonilo. Se prefiere un resto alcoxycarbonilo de cadena 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.

Mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino representan en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado, que presenta de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquilamino de cadena lineal o ramificado con 1 a 4, de manera especialmente preferente con 1 a 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino.

Mono-alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)amino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquenilo de cadena lineal o ramificado, que presenta de 2 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquenilamino de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: alilamino, 1-metilprop-2-en-1-ilamino, 2-metilprop-2-en-1-ilamino, but-2-en-1-ilamino y but-3-en-1-ilamino.

Di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino representan en el contexto de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo iguales o distintos de cadena lineal o ramificados, que

presentan respectivamente de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino de cadena lineal o ramificados con respectivamente de 1 a 4, de manera especialmente preferente con respectivamente de 1 a 3 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.

Mono o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo 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 de cadena lineal o ramificado o dos sustituyentes alquilo iguales o distintos de cadena lineal o ramificados con respectivamente de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto mono o dialquilaminocarbonilo 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, *terc*-butilaminocarbonilo, *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.

Ariilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) representa en el contexto de la invención un carbociclo aromático con 6 ó 10 átomos de carbono de anillo. Ciertos restos ariilo preferentes son fenilo y naftilo.

Un heterociclo de 4 a 7 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo saturado con en total de 4 a 7 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 eventualmente un átomo de nitrógeno de anillo. Se prefiere un heterociclo de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/o O. A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepino y hexahidro-1,4-diazepino. Se prefieren pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

Heteroarilo de 5 a 10 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático mono o eventualmente bicíclico (compuestos heteroaromáticos) 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 eventualmente 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, pirimidino, piridazino, pirazino, triazino, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridino, quinazolinilo, quinoxalino, ftalazino, pirazolo[3,4-*b*]piridino. Se prefieren restos heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos 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, pirimidino, piridazino, pirazino, triazino.

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 se aplica que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o distintos.

Son especialmente importantes en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que están sustituidos respectivamente

(i) una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, mono-alquenoil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, carbamoilo, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-carbonilo y di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo

y/o

(ii) con pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, *N*'-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)piperazino o un grupo de fórmula-L-R<sup>3</sup>, en la que

L significa un enlace, NH, o O y

R<sup>3</sup> significa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino,

alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo y carboxilo,

o

R<sup>1</sup> representa *N*-oxidopiridilo,

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

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

el anillo A representa un heterociclo saturado, de 5 a 7 miembros, enlazado con N, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N y O y que puede estar sustituido

10 (i) hasta cinco veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que por su parte puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con oxo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino y/o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>),

y/o

(ii) una o dos veces, de manera igual o distinta, con oxo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino y/o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>),

15 R<sup>1</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que están sustituidos respectivamente

(i) una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y/o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino

y/o

(ii) con morfolino, *N'*-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)piperazino o un grupo de fórmula -L-R<sup>3</sup>, en la que

20 L significa un enlace o NH y

R<sup>3</sup> fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxilo y/o carboxilo,

o

25 R<sup>1</sup> representa *N*-oxidopiridilo,

y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o representa alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,

o

R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en la que

30 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros,

35 en la que el heterociclo mencionado contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/o O y por su parte puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con metilo, etilo, hidroxilo, metoxilo y/o etoxilo,

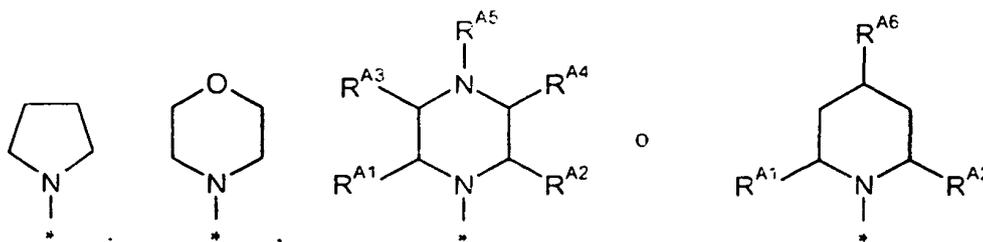
R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N y O y puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con metilo, etilo, hidroxilo, metoxilo y/o etoxilo,

40 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

el anillo A representa un grupo de fórmula



en las que

\* significa el sitio de unión con el anillo de piridina,

5  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $R^{A3}$  y  $R^{A4}$  independientemente entre sí significan hidrógeno o metilo,  
 $R^{A5}$  significa hidrógeno, metilo, etilo, 2-hidroxi etilo o ciclopropilmetilo

y

$R^{A6}$  significa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilmetilo, hidroximetilo, 2-hidroxi etilo, hidroxilo, metoxilo o etoxilo,

$R^1$  representa fenilo, oxazolilo, tiazolilo o piridilo, que están sustituidos respectivamente

10 (i) una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, metilo y/o amino

o

(ii) con un grupo de fórmula  $-L-R^3$ , en la que

L significa un enlace o NH y

15  $R^3$  fenilo o piridilo, que pueden estar sustituidos respectivamente una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo y/o metoxilo,

o

$R^1$  representa N-oxidopiridilo,

y

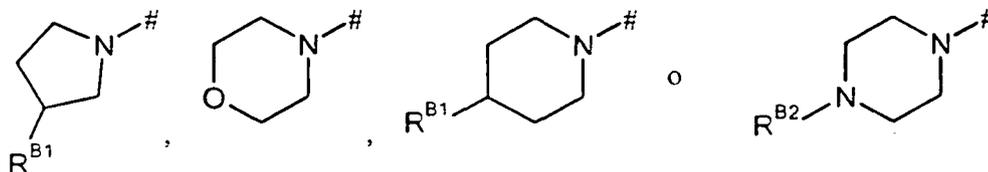
$R^2$  representa hidrógeno, metoxilo o un grupo de fórmula  $-NR^4R^5$ , en la que

20  $R^4$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ ), que puede estar sustituido con hidroxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

$R^5$  representa hidrógeno

o

$R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



25

en la que

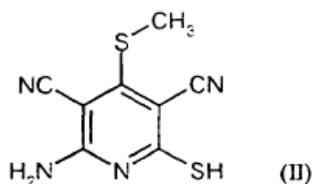
# significa el sitio de unión con el anillo de piridina,

$R^{B1}$  significa hidrógeno o hidroxilo y

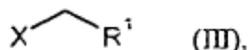
$R^{B2}$  significa hidrógeno o metilo,

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

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa  $NH_2$ , caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II)



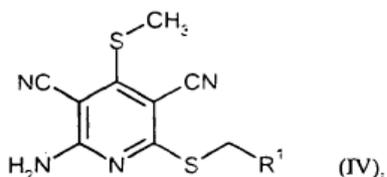
inicialmente en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente y

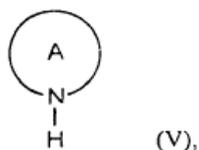
- 5 X representa un grupo saliente adecuado, preferentemente representa halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo, o representa mesilato, tosilato o triflato,

para dar un compuesto de fórmula (IV)

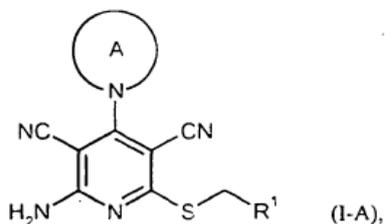


en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente,

- 10 y este se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte o sin disolvente adicional con un compuesto de fórmula (V)



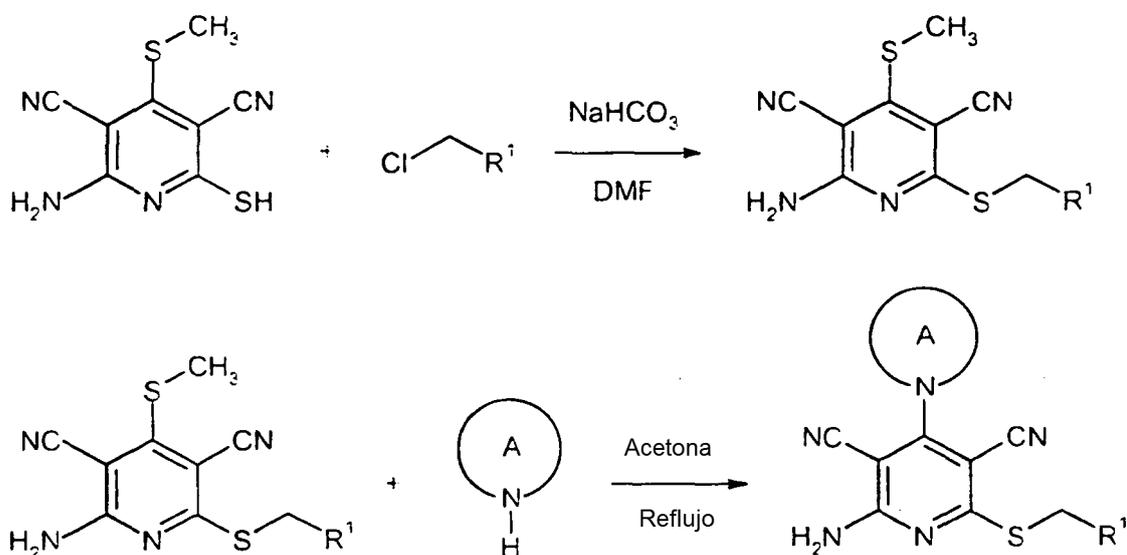
en la que el anillo A tiene el significado indicado anteriormente,  
para dar un compuesto de fórmula (I-A)



- 15 en la que R<sup>1</sup> y el anillo A tienen los significados indicados anteriormente,  
y los compuestos de fórmula (I-A) se transforman eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

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

Esquema 1



[con respecto a la segunda etapa de reacción véase también D. Briel *et al.*, J. Chem. Res. Miniprint 7, 1841-1859 (1991)].

5 Como disolventes para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) 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  
10 tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. Igualmente es adecuado agua como disolvente. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Preferentemente se usa dimetilformamida como disolvente.

15 Como bases para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) 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, o  
20 aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamida, 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.

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

25 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, particularmente a de 0 °C a +50 °C. 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.

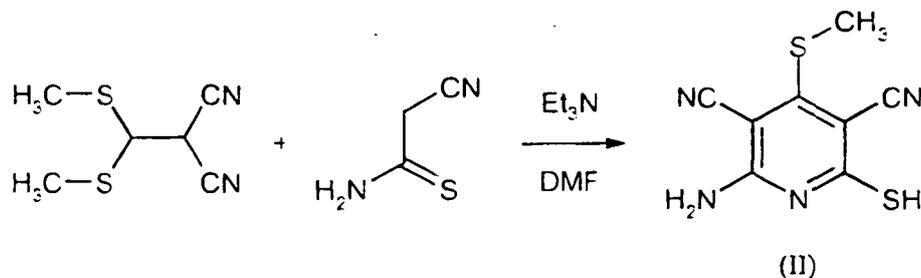
30 Como disolventes para la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (I-A) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, 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 o clorobenceno, u otros disolventes  
35 tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. Igualmente es adecuado agua como disolvente. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Eventualmente puede realizarse la reacción también ventajosamente en presencia de un exceso del compuesto (V) sin la adición de otro disolvente. Preferentemente se realiza la reacción en acetona o N-metilpirrolidinona como disolventes.

La etapa de procedimiento (IV) + (V) → (I-A) se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +100 °C, particularmente a de +60 °C a +100 °C. 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.

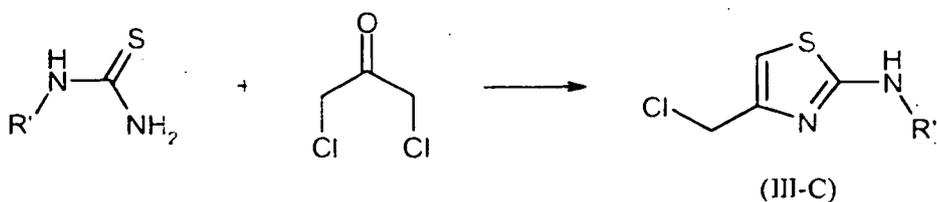
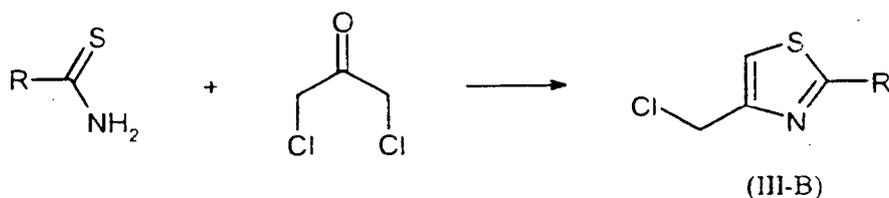
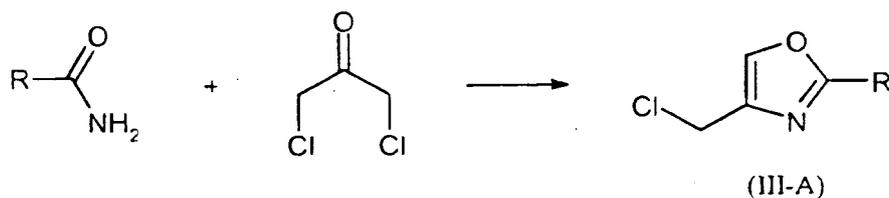
5 El compuesto de fórmula (II) puede obtenerse de manera sencilla mediante la reacción de [bis(metil-tio)metileno]malonitrilo con cianotioacetamida en presencia de una base tal como trietilamina. Este procedimiento puede explicarse mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 2



10 Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse comercialmente, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía. Así pueden obtenerse por ejemplo mediante la reacción de amidas, tioamidas o derivados de tiourea con un derivado de oxazol y tiazol sustituido con 1,3-dihaloacetona de fórmula (III-A), (III-B) o (III-C) (véase el esquema 3):

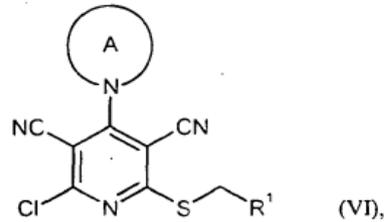
Esquema 3



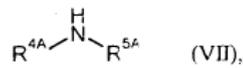
15 En el caso de los compuestos (III-C), éstos pueden prepararse y aislarse o bien de manera análoga a la bibliografía [véase por ejemplo 1. Simiti *et al.*, Chem. Ber. 95, 2672-2679 (1962)], o bien pueden generarse *in situ* y pueden hacerse reaccionar directamente además con un compuesto de fórmula (II). Se prefiere la generación *in situ* usando 1,3-dicloroacetona en dimetilformamida o etanol como disolventes. La preparación se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +140 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +120 °C, particularmente a de +60 °C a +100 °C.

20 Los compuestos de fórmula (V) igualmente pueden obtenerse comercialmente, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos habituales [véase por ejemplo A. Ladenburg, Justus Liebigs Ann. Chem. 247, 1-98 (1888); H. Nienburg, Chem. Ber. 70, 635-638 (1937); E. Koenigs, L. Neumann, Chem. Ber. 48, 956-963 (1915)].

Los compuestos según la invención de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa el grupo  $-NR^4R^5$ , en el que al menos uno de los dos restos  $R^4$  y  $R^5$  no significa hidrógeno, pueden prepararse transformando compuestos de fórmula (I-A) inicialmente con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en compuestos de fórmula (VI)

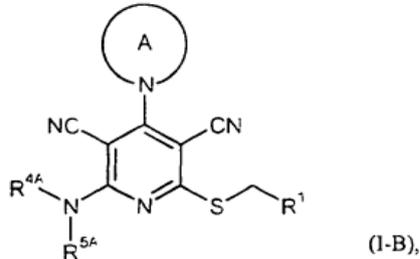


- 5 en la que  $R^1$  y el anillo A tienen el significado indicado anteriormente,  
y haciendo reaccionar éstos a continuación con un compuesto de fórmula (VII)



en la que

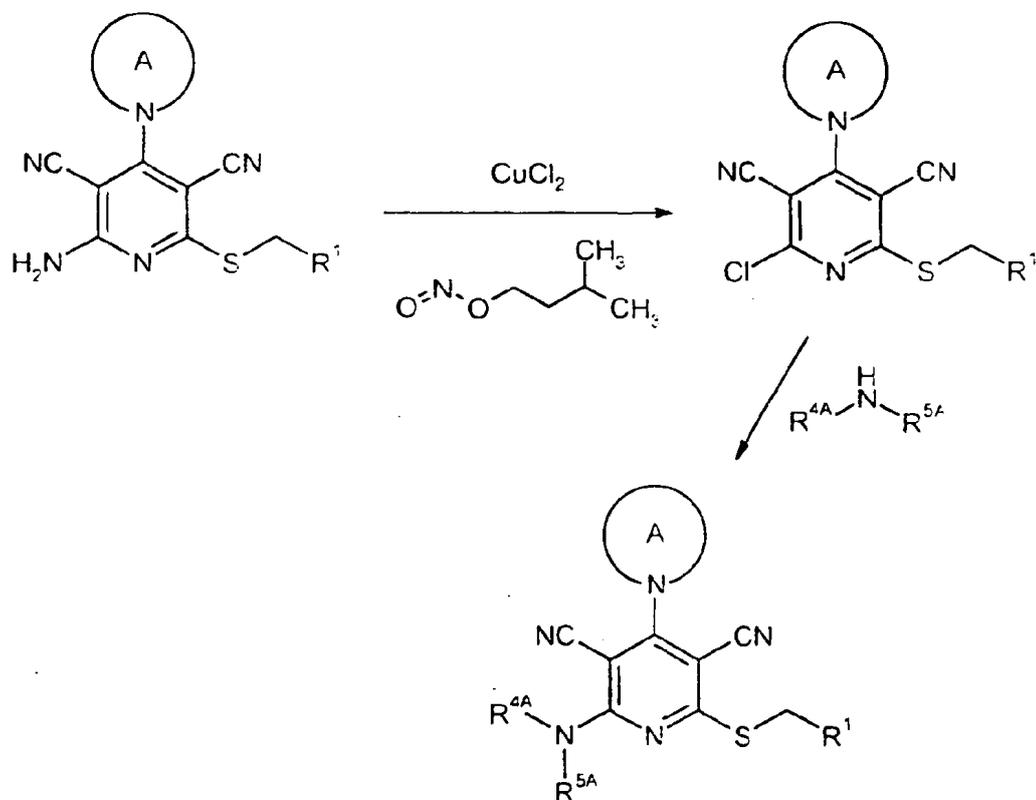
- $R^{4A}$  tiene el significado indicado anteriormente de  $R^4$ ,  
10  $R^{5A}$  tiene el significado indicado anteriormente de  $R^5$ ,  
sin embargo al menos uno de los dos restos  $R^{4A}$  y  $R^{5A}$  no representa hidrógeno,  
para dar compuestos de fórmula (I-B)



en la que  $R^1$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{5A}$  y el anillo A respectivamente tienen los significados indicados anteriormente.

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

Esquema 4



La reacción (1-A) → (VI) 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 isoamilo con respecto a 1 Mol del compuesto de fórmula (I-A).

- 5 Como disolventes para la etapa de procedimiento (I-A) → (VI) 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 dimetilformamida, acetonitrilo o piridina. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Ciertos disolventes preferidos son acetonitrilo y dimetilformamida.

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, particularmente a de +20 °C a +80 °C. 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.

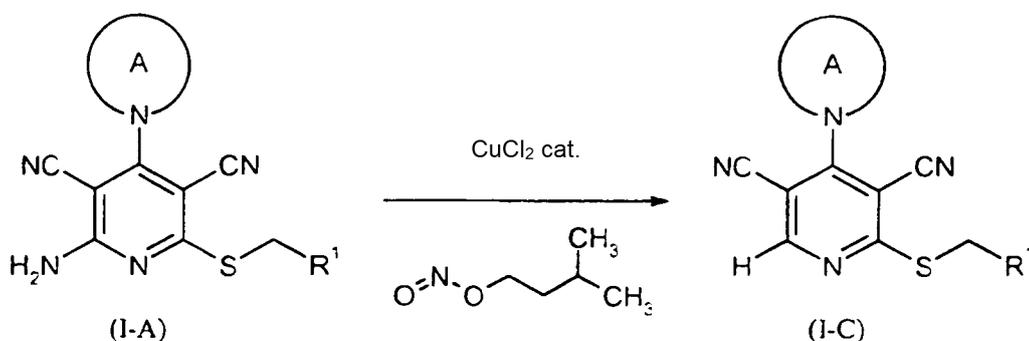
- 15 La reacción (VI) + (VII) → (I-B) se realiza generalmente en una proporción molar de 1 a 8 Mol del compuesto de fórmula (VII) con respecto a 1 Mol del compuesto de fórmula (VI).

- 20 Como disolventes para la etapa de procedimiento (VI) + (VII) → (I-B) 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 metilacetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo, piridina o dimetilsulfóxido. Igualmente es adecuado agua como disolvente. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. El disolvente preferido es dimetilformamida.

- 25 La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +150 °C, particularmente a de +20 °C a +100 °C. 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.

- 30 Los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse comercialmente, son conocidos por el experto o pueden prepararse según procedimientos habituales.

Los compuestos según la invención de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa hidrógeno, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (1-A) en un disolvente adecuado con nitrito de isoamilo en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de cobre(II). Este procedimiento puede explicarse mediante el siguiente esquema de reacción:

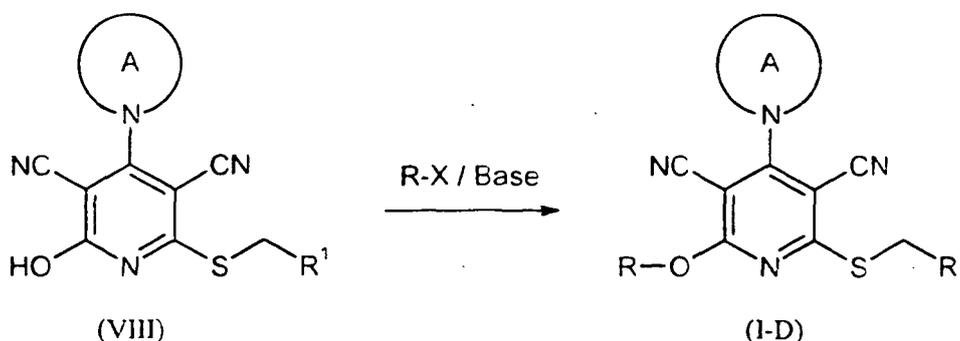
5 Esquema 5

La reacción (I-A)  $\rightarrow$  (I-C) se realiza generalmente en una proporción molar de 0,01 a 0,2 Mol de cloruro de cobre(II) y de 2 a 12 Mol de nitrito de isoamilo con respecto a 1 Mol del compuesto de fórmula (I-A).

10 Como disolventes para la reacción (I-A)  $\rightarrow$  (I-C) 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 dimetilformamida, acetonitrilo o piridina. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Ciertos disolventes preferidos son tetrahidrofurano y dimetilformamida.

15 La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferentemente en el intervalo de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , particularmente a de  $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . 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.

20 Los compuestos según la invención de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alcoxilo ( $C_1-C_6$ ) eventualmente sustituidos, pueden prepararse en analogía a procedimientos descritos en la bibliografía partiendo de compuestos de fórmula (VI) [véase por ejemplo D. Mabire *et al.*, J. Med. Chem. 48, 2134-2153 (2005)]. Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa alcoxilo ( $C_1-C_6$ ) eventualmente sustituido, pueden prepararse también mediante alquilación de compuestos de fórmula (VIII) (véase esquema 6):

Esquema 6

25 Los compuestos de fórmula (VIII) por su parte son accesibles según procedimientos conocidos en la bibliografía a partir de compuestos de fórmula (VI) o (I-A) [véase por ejemplo G. Lavecchia *et al.*, Tetrahedron Lett. 45, 6633-6636 (2004)].

30 Sorprendentemente, los compuestos según la invención muestran un espectro de acción farmacológico no previsible, valioso y por tanto son adecuados particularmente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades. Además, las sustancias según la invención presentan en comparación con los compuestos del estado de la técnica un comportamiento de absorción en el organismo mejorado y/o una solubilidad mejorada en agua y otros medios fisiológicos, lo que es ventajoso por ejemplo para su capacidad de formulación galénica y/o la administración

parenteral.

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

5 Como "ligandos selectivos de receptores A1 y/o A2b de adenosina" se designan 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.

10 Los compuestos de fórmula (I) son adecuados solos o en combinación con uno o varios principios activos adicionales para la profilaxis y/o el tratamiento de distintas enfermedades, así por ejemplo particularmente de hipertensión y otras enfermedades del sistema cardiovascular (enfermedades cardiovasculares) así como para la cardioprotección.

15 En el sentido de la presente invención ha de entenderse por enfermedades del sistema cardiovascular o enfermedades cardiovasculares además de la hipertensión por ejemplo particularmente las siguientes enfermedades: angiopatías periféricas y cardíacas, enfermedad cardíaca coronaria, restenosis coronaria tal como por ejemplo restenosis tras angioplastia de vasos sanguíneos periféricos, síndrome coronario agudo, angina de pecho estable e inestable, insuficiencia cardíaca, taquicardias, arritmias, fibrilación auricular y ventricular así como trastornos de la circulación periférica de la sangre.

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

25 Además son adecuados los compuestos según la invención particularmente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía y ataques isquémicos transitorios, así como para la protección de órganos en caso de trasplantes e intervenciones quirúrgicas, por ejemplo en el corazón.

30 Otras áreas de indicación para las que pueden usarse los compuestos según la invención son por ejemplo particularmente la profilaxis 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 profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como por ejemplo asma y dermatosis inflamatoria, de enfermedades neuroinflamatorias del sistema nervioso central, tales como por ejemplo estados tras infarto cerebral, de la enfermedad de Alzheimer, adicionalmente también de enfermedades neurodegenerativas así como de estados de dolor, cáncer y náuseas y vómitos en relación con las terapias anticancerígenas.

35 Otro área de indicación son por ejemplo particularmente la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias tales como por ejemplo asma, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrosis quística (mucoviscidosis) e hipertensión pulmonar.

Finalmente se tienen en consideración los compuestos según la invención por ejemplo particularmente también para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes, particularmente diabetes mellitus, enfermedades secundarias diabéticas tales como por ejemplo nefropatía y neuropatía, del síndrome metabólico así como de dislipidemias.

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

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

45 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, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

50 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, antioxidantes, antagonistas del receptor de quimiocina, inhibidores de la p38-cinasa, agonistas de NPY, agonistas de orexina, agentes anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, agentes antiflogísticos (inhibidores de COX, antagonistas del receptor LTB4) así como analgésicos tales como por ejemplo aspirina.

Son objeto de la presente invención particularmente 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 un agente que actúa de manera antitrombótica.

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

- 5 • 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, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, activadores de LpL, fibratos, niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  y/o PPAR- $\delta$ , moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, inhibidores de la ATP-citrato-licasa, antagonistas de Lp(a), antagonistas del receptor 1 cannabinoide, agonistas del receptor de leptina, agonistas del receptor de bombesina, agonistas del receptor de histamina así como de los antioxidantes/captadores de radicales;
- 10 • antidiabéticos, que se mencionan en la Lista Roja (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, oxadiazolidinonas, tiazolidindionas, agonistas del receptor de GLP1, antagonistas de glucagón, sensibilizadores de insulina, 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, diuréticos, inhibidores de la fosfodiesterasa, estimuladores de la GCs, reforzadores del nivel GMPc, antagonistas de aldosterona, antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de ECE así como los inhibidores de vasopeptidasa; y/o
- 20 • 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.

30 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- $\alpha$ , agonistas de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\delta$ , 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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.

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.

55 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).

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.

5 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- $\gamma$ , tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

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

15 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.

20 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.

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.

25 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- $\gamma$ .

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

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.

35 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.

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.

40 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 agonista de PPAR- $\gamma$  por ejemplo de la clase de las tiazolidindionas, tales como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

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

50 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.

En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de angiotensina All, 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.

5 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.

10 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.

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, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

20 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 antitrombótica se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes.

25 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.

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, bivalirudina o clexane.

30 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 tirofibano o abciximab.

35 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).

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.

40 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.

45 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.

50 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.

5 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbbar) o activando 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.

10 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, disoluciones o gotas nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas que van a aplicarse por vía lingual, sublingual o bucal, 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 prefieren la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral y la intravenosa.

15 Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mezclando con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona),  
20 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.

25 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.

30 Aún así puede ser necesario eventualmente 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 superiores 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.

35 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:

40	Ejm.	ejemplo
	CCF	cromatografía en capa fina
	DCI	ionización química directa (en EM)
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido.
45	d. t.	del teórico (en rendimiento)
	ee	exceso enantiomérico
	EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Et	etilo

	P.f	punto de fusión
	sat.	saturado
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
5	cat.	catalítico
	conc.	concentrado
	CL-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
	Lit.	cita bibliográfica
	sol.	solución
10	min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
	RP-HPLC	HPLC en fase inversa
	TA	temperatura ambiente
15	R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	dilu.	diluido
	ac.	acuoso

20 Procedimientos de HPLC y CL-EM:

Procedimiento 1 (HPLC):

Instrumento: Hewlett Packard Series 1050; columna: Symmetry TM C18 3,9 x 150 mm; flujo: 1,5 ml/min.; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: → 0,6 min. 10 % de B → 3,8 min. 100 % de B → 5,0 min. 100 % de B → 5,5 min. 10 % de B; tiempo de parada: 6,0 min.; volumen de inyección: 10 ml; señal de detector de red de diodos: 214 y 254 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedRODRP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 µl ácido fórmico al 50 % / 1, eluyente B: acetonitrilo + 500 ml de ácido fórmico al 50 % / 1; gradiente: 0,0 min. 10 % de B → 7,0 min. 95 % de B → 9,0 min. 95 % de B; horno: 35 °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.

Procedimiento 3 (CL-EM):

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

Procedimiento 4 (LC-MS):

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

Procedimiento 5 (CL-EM):

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

Procedimiento 6 (HPLC preparativa):

Tipo de aparato de HPLC: Abimed/Gilson bomba 305/306; módulo manométrico 806; monitor de longitud de onda variable UV Knauer; columna: Gromsil C18, 10 nm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de 99 % de TFA, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min. 2 % de B → 10 min. 2 % de B → 50 min. 90 % de B; flujo: 20 ml/min.; volumen: 628 ml de A y 372 ml de B.

Procedimiento 7 (CL-EM):

Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith RP18e, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A → 2 min. 65 % de A → 4,5 min. 5 % de A → 6 min. 5 % de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (CL-EM):

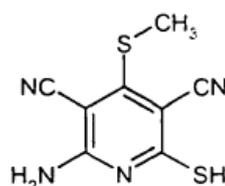
Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min. 90 % de A → 0,1 min. 90 % de A → 3,0 min. 5 % de A → 4,0 min. 5 % de A → 4,01 min. 90 % de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (CL-EM):

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

Compuestos de partida y compuestos intermedios:**Ejemplo 1A**

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



Se disponen 10 g (58,74 mmol) de [bis(metiltio)metilen]malononitrilo y 6,5 g (64,61 mmol) de cianotioacetamida en 20 ml de DMF y se mezclan a temperatura ambiente gota a gota con 16,4 ml de (117,5 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 8 h a temperatura ambiente y se deja en reposo durante otros dos días. La mezcla se añade después a 250 ml de ácido clorhídrico 3 N. El precipitado resultante se separa por filtración con succión, se lava con agua y acetona y se seca. Se obtiene como resultado un polvo amarillo

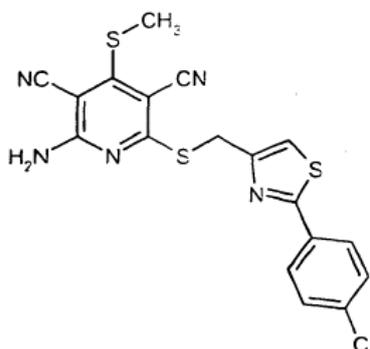
Rendimiento: 12,9 g (99 % d. t.)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,98 (s, 1H), 2,72 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): Rt = 1,43 min.; EM (ESIpos): m/z = 222 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2A**

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



5 Se añaden conjuntamente 250 mg (1,13 mmol) de 2-amino-6-mercapto-4-(metiltio)-piridin-3,5-dicarbonitrilo, 412 mg (1,69 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 378 mg (4,50 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 5 ml de DMF y se agitan durante 12 h a temperatura ambiente. Precipita un sólido voluminoso que se separa por filtración con succión a través de una frita de vidrio, se lava tres veces con agua así como dos veces con dietiléter y se seca. Se obtiene como resultado un polvo blanco.

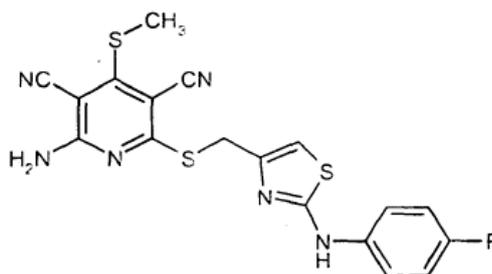
Rendimiento: 474 mg (98 % d. t.)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,13 (s, a, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 2,72 min.; EM (ESIpos): m/z = 430 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 3A

2-Amino-6-[[2-[(4-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil]tio]-4-(metiltio)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



15 El ejemplo 3A se prepara en analogía al ejemplo 2A a partir de 2-amino-6-mercapto-4-(metiltio)-piridin-3,5-dicarbonitrilo y clorhidrato de 4-(clorometil)-N-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina que se genera *in situ* a partir de 4-fluorofenilurea y 1,3-dicloroacetona (véase el documento WO 2006/027142, ejemplo 5A).

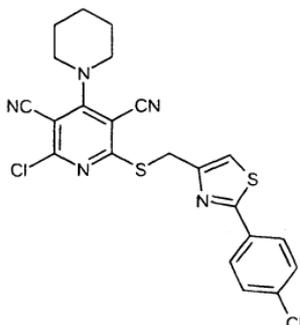
Rendimiento: 95 % d. t.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10,21 (s, 1H), 8,10 (s, a, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

20 CL-EM (procedimiento 3): R<sub>t</sub> = 2,54 min.; EM (ESIpos): m/z = 429 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4A

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



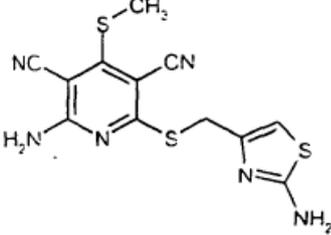
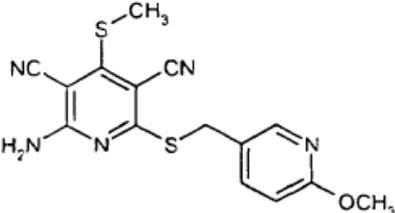
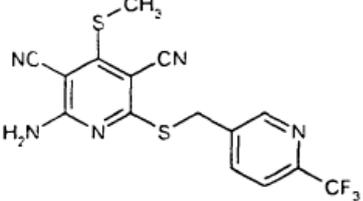
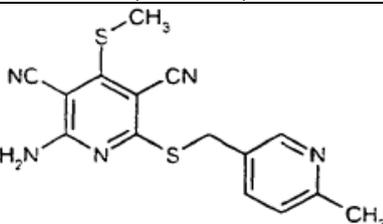
Se añaden 2,30 g (4,93 mmol) del compuesto del ejemplo 2 a una suspensión de 3,85 g (29,55 mmol) de nitrito de isopentilo y 3,97 g (29,55 mmol) de cloruro de cobre(II) en 40 ml de acetonitrilo seco y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a +60 °C. A la solución de reacción se añaden entonces 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrae dos veces con en cada caso 30 ml de éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con 10 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Tras eliminar el disolvente en el rotavapor se purifica cromatográficamente el producto bruto en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1 → 1:4).

Rendimiento: 1,50 g (59 % d. t.)

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,94 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,68-3,58 (s. a, 4H), 1,72-1,58 (s. a, 6H).

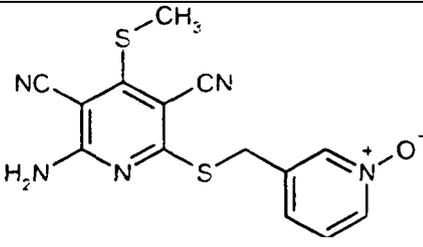
CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 3,23 min.; EM (ESIpos): m/z = 486 [M+H]<sup>+</sup>.

Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 2A a partir de los correspondientes compuestos de partida:

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R <sub>t</sub> [min.] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ =
5A	 (96 % d. t.)	1,87 min. (7); m/z = 335	8,28-7,93 (s. a, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,73 (s, 3H),
6A	 (90 % d. t.)	3,43 min. (5), m/2 = 344	8,35 (d, 1H), 8,28-7,88 (s. a, 2H), 7,81 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,72 (s, 3H),
7A	 (90 % d. t.)	3,63 min. (5), m/z = 382	8,97 (d, 1H), 8,48-7,99 (s. a, 2H), 8,22 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,72 (s, 3H),
8A	 (84 % d. t.)	1,96 min. (5); m/z=328	8,60 (d, 1H), 8,47-7,86 (s. a, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,42 (s, 3H),

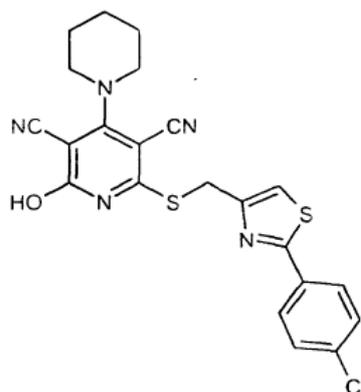
15

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN-1H (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ =
9A	 <p>(90 % d. t.)</p>	2,15 min. (7); m/z = 330	

**Ejemplo 10A**

2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-6-hidroxi-4-(piperidin-1-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



5

Se disponen 400 mg (0,82 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 8 ml de DMF seca. Tras la adición de 110 mg (0,99 mmol) de terc-butolato de potasio se agita durante 30 min. a TA. A continuación se añade gota a gota una solución de 74 mg (0,82 mmol) de éster metílico del ácido glicólico en 1 ml de DMF seca y se agita la mezcla de reacción 20 h a TA. El disolvente se elimina después en el rotavapor y se purifica el residuo directamente a través de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

10

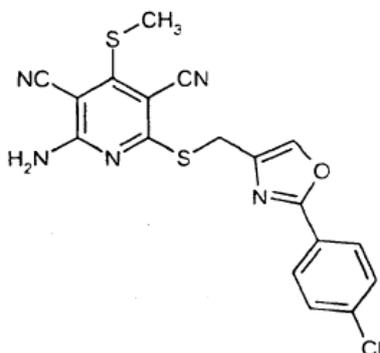
Rendimiento: 45 mg (20 % d. t.)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,97 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,54-3,44 (s. a, 4H), 1,68-1,56 (s. a, 6H).

15

CL-EM (procedimiento 5): R<sub>t</sub> = 4,18 min.; EM (ESIpos): m/z = 468 [M+H]<sup>+</sup>.**Ejemplo 11A**

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



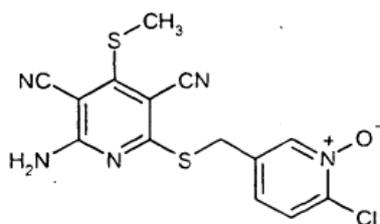
El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 2A a partir de los correspondientes productos de partida.

Rendimiento: 362 mg (88 % d. t.)

5 CL-EM (procedimiento 8):  $R_t = 2,27$  min.; EM (ESIpos):  $m/z = 414$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 12A

2-Amino-6-(((6-cloro-1-oxidopiridin-3-il)metil)sulfanil)-4-(metilsulfanil)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



10 El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 2A a partir de los correspondientes productos de partida. El compuesto de partida 1-óxido de 2-cloro-5-(clorometil)piridina puede obtenerse según instrucciones en la bibliografía [J.W. Tilley, P. Levitan, R.W.Kierstaed, J. Heterocycl. Chem. 1979, 16, 333-337].

Rendimiento: 267 mg (54 % d. t.)

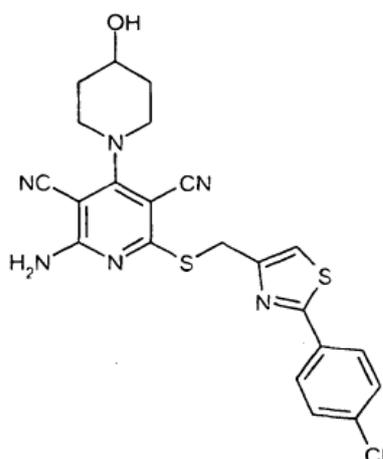
RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8,73$  (d, 1H), 8,12-7,85 (s. a, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

15 CL-EM (procedimiento 5):  $R_t = 2,67$  min.; EM (ESIpos):  $m/z = 364$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplos de realización:

#### Ejemplo 1

2-Amino-6-(((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)tio)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



20 Se añaden conjuntamente 100 mg (0,23 mmol) de 2-amino-6-(((2-(4-clorofenil)-

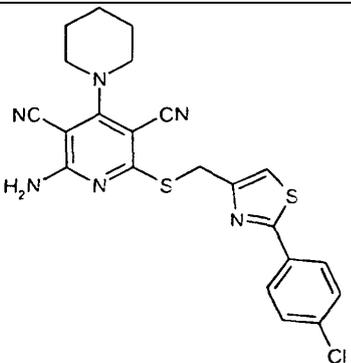
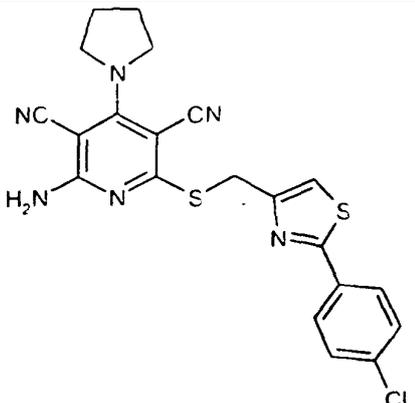
- 5 1,3-tiazol-4-il]metil]tio)-4-(metil)tiopiridin-3,5-dicarbonitrilo y 1000 mg (9,89 mmol) de 4-hidroxipiperidina en 2 ml de acetona y se agitan durante 8 h a reflujo. La mezcla de reacción se añade entonces a una mezcla de solución acuosa semiconcentrada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Tras el mezclado fuerte se separa la fase orgánica, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se separa por filtración con succión a través de una frita de vidrio y se elimina el disolvente en el rotavapor. El residuo se purifica inicialmente por medio de cromatografía en columna en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente tolueno/acetato de etilo 3:1 → 1:1), después por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15  $\mu$ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). El compuesto del título se obtiene como polvo blanco.

Rendimiento: 40 mg (36 % d. t.)

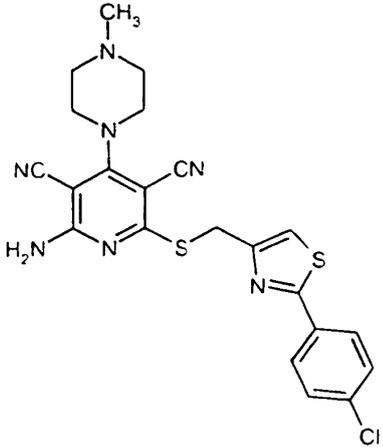
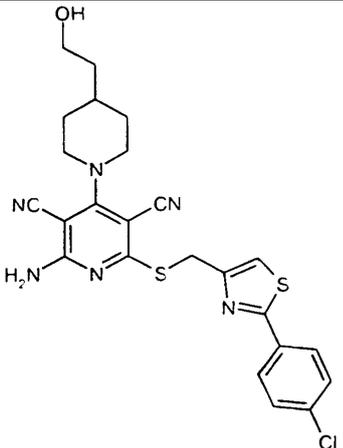
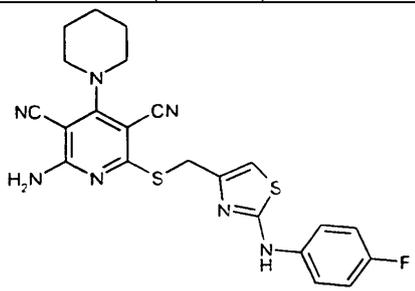
- 10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,93 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (s. a, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,68-3,75 (m, 3H), 3,25-3,35 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,44-1,57 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 2,38 min.; EM (ESI): m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup>.

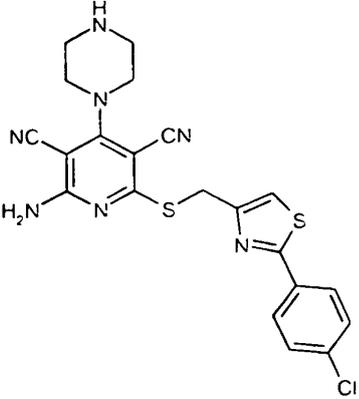
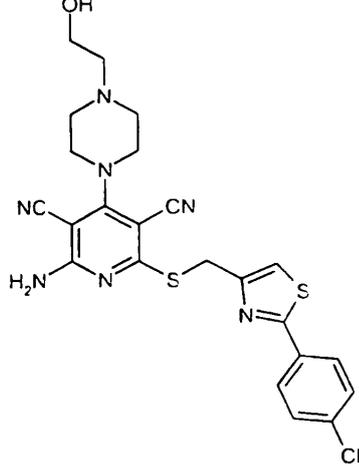
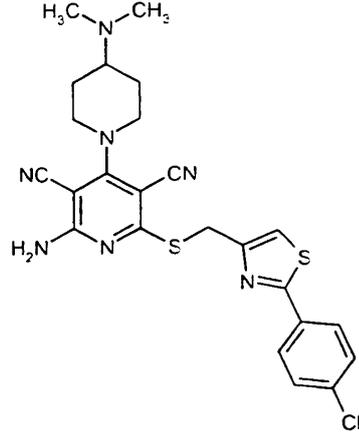
Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 1 a partir de los correspondientes compuestos de partida:

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R <sub>t</sub> [min.] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ =
2	 <p>(53 % d. t.)</p>	2,95 min. (2); m/z = 467	
3	 <p>(41 % d. t.)</p>	3,06 min. (4); m/z = 453	7,92 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,39 (s. a, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,80-3,88 (m, 4H), 1,84-1,88 (m, 4H).

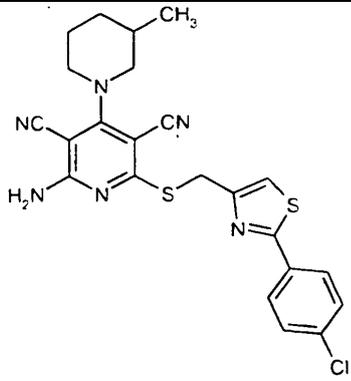
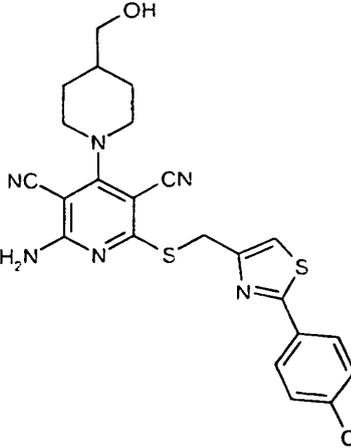
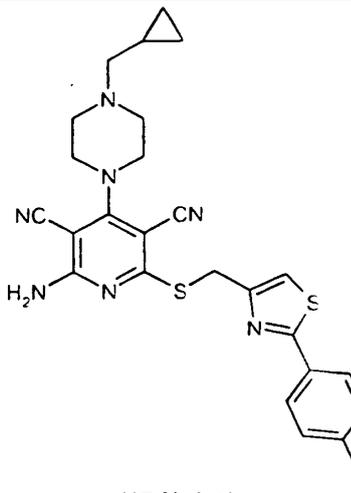
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.] (procedimiento); EM (ESI):m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN-1H (DMSO-d6): $\delta$ =
4	 <p>(40 % d. t.)</p>	1,64 min. (3); m/z = 482	7,92 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, a, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,49-3,56 (m, 4H), 2,38-2,48 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).
5	 <p>(37 % d. t.)</p>	2,54 min. (2); m/z = 511	
6	 <p>(97 % d. t.)</p>	2,89 min. (4); m/z = 466	

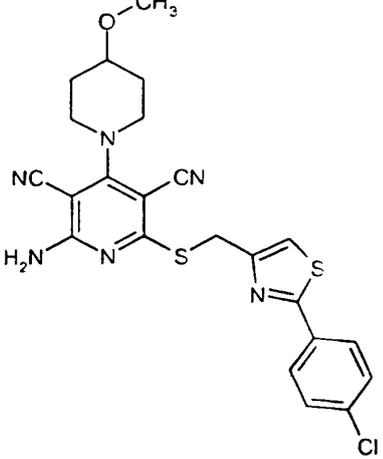
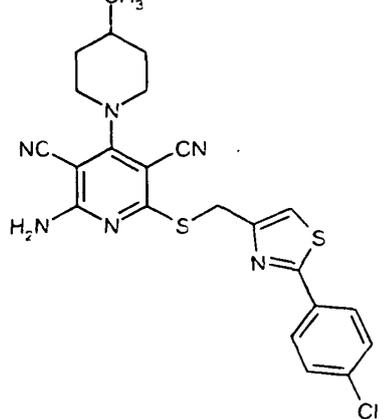
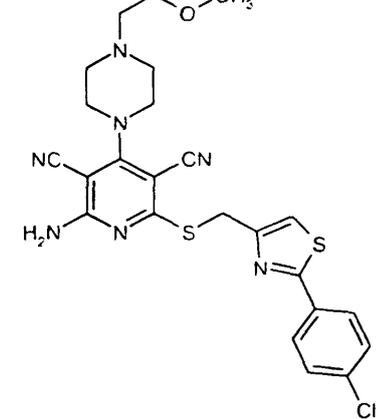
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.] (procedimiento); EM (ESI):m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN-1H (DMSO-d6): $\delta$ =
7	 <p>(18 % d. t.)</p>	1,67 min. (2); m/z = 468	7,92 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s. a, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,40-3,46 (m, 4H), 2,74-2,80 (m, 4H).
8	 <p>(43 % d. t.)</p>	1,63 min. (2). m/z=512 2	
9	 <p>(41 % d. t.)</p>	1,70 min. (3); m/z=510	

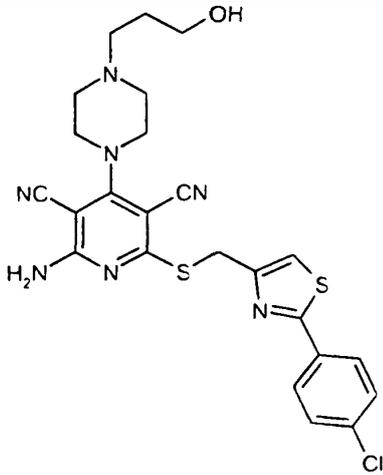
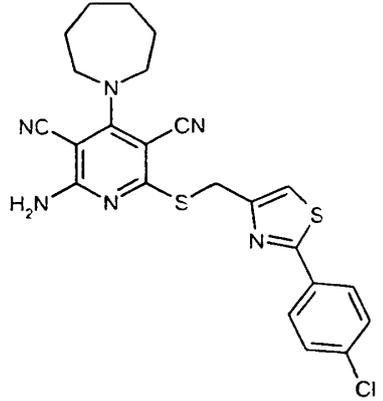
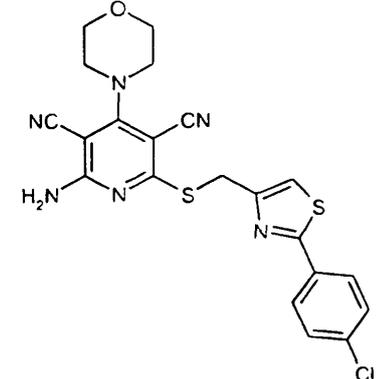
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.]; EM (ESI):m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN-1H (DMSO-d6): $\delta$ =
10	 <p>(52 % d. t.)</p>	3,26 min. (4); m/z = 481	
11	 <p>(15 % d. t.)</p>	2,45 min. (2); m/z = 497	
12	 <p>(17 % d. t.)</p>	1,78 min. (3); m/z = 522	

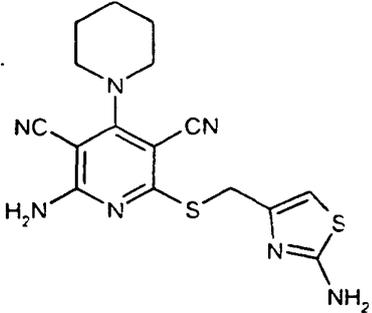
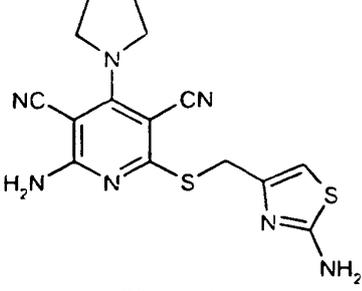
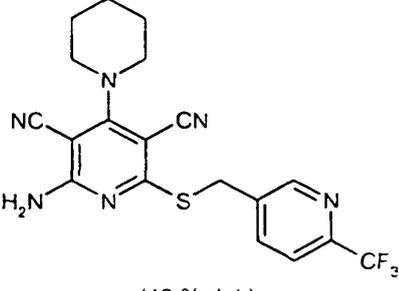
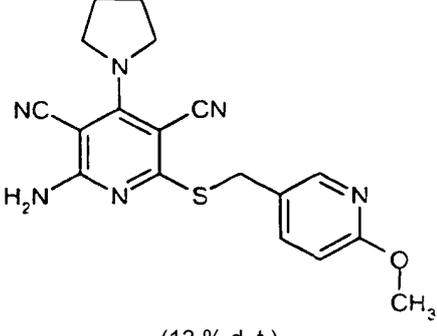
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.] (procedimiento); EM (ESI):m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN-1H (DMSO-d6): $\delta$ =
13	 <p>(26 % d. t.)</p>	2,87 min. (3); m/z = 497	7,93 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,80-7,60 (s. a, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H).
14	 <p>(40 % d. t.)</p>	3,07 min. (2); m/z = 481	
15	 <p>(35 % d. t.)</p>	1,72 min. (2); m/z = 526	

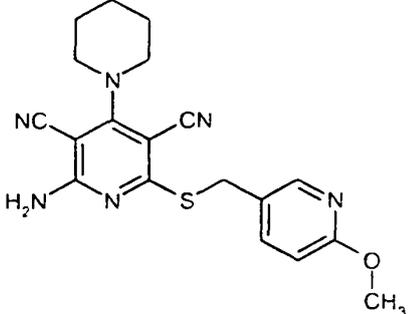
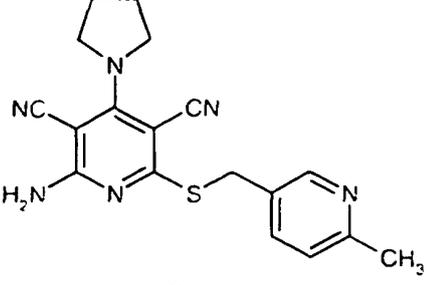
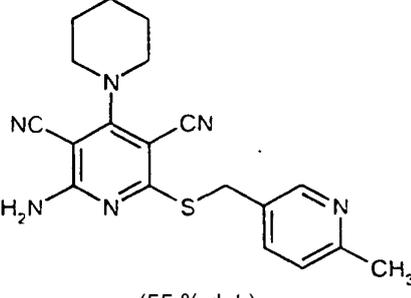
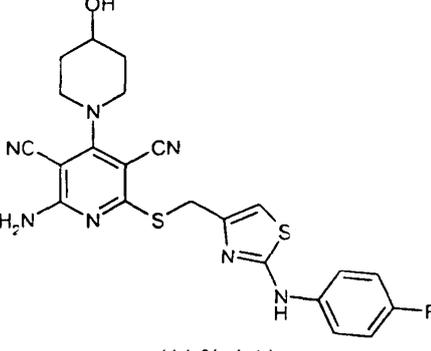
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.] (procedimiento); EM (ESI):m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN-1H (DMSO-d6): $\delta$ =
16	 <p>(30 % d. t.)</p>	1,80 min. (4); m/z = 526	
17	 <p>(12 % d. t.)</p>	3,20 min. (4); m/z = 481	
18	 <p>(31 % d. t.)</p>	3,96 min. (5); m/z = 469	7,93 (d, 2H), 7,89-7,63 (s. a, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,73-3,66 (m, 4H), 3,58-3,51 (m, 4H),

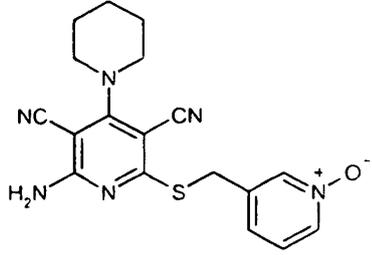
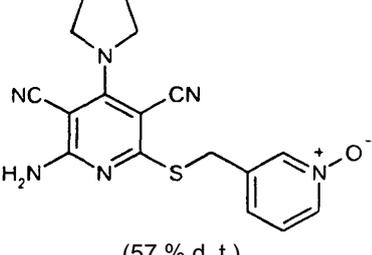
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.] (procedimiento); EM (ESI):m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN-1H (DMSO-d6): $\delta$ =
19	 <p>(69 % d. t.)</p>	2,27 min. (7); m/z = 372	7,75-7,48 (s. a, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,52-3,42 (s. a, 4H), 1,68-1,58 (s. a, 6H),
20	 <p>(28 % d. t.)</p>	1,58 min. (4); m/z = 358	7,49-7,18 (s. a, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,93-3,76 (s. a, 4H), 1,97-1,80 (s. a, 4H),
21	 <p>(42 % d. t.)</p>	3,91 min. (5); m/z = 419	8,95 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,88-7,59 (s. a, 2H), 7,83 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,52-3,42 (s. a, 4H), 1,65-1,57 (s. a, 6H),
22	 <p>(13 % d. t.)</p>	2,40 min. (4); m/z = 367	8,30 (d, 1H), 7,77 (dd, 1 H), 7,53-7,39 (s. a, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,87-3,79 (m, 4H), 1,91-1,83 (m, 4H),

(continuación)

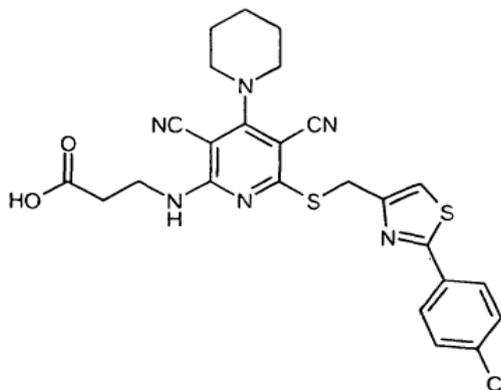
N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.] (procedimiento); EM (ESI):m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN-1H (DMSO-d6): $\delta$ =
23	 <p>(37 % d. t.)</p>	3,70 min. (5): m/z = 381	8,30 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,75-7,58 (s. a, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,50-3,43 (s. a, 4H), 1,67-1,58 (s. a, 6H),
24	 <p>(26 % d. t.)</p>	2,01 min. (5): m/z = 351	8,57 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,58-7,29 (s. a, 2H), 7,16 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,88-3,77 (s. a, 4H), 1,93-1,82 (s. a, 4H),
25	 <p>(55 % d. t.)</p>	2,38 min. (S); m/z = 365	8,55 (d, 1H), 7,79-7,52 (s. a, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,51-3,42 (s. a, 4H), 1,67-1,54 (s. a, 6H),
26	 <p>(11 % d. t.)</p>	2,05 min. (2); m/z = 482	

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.]; EM (ESL):m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN-1H (DMSO-d <sub>6</sub> ):δ =
27	 <p>(30 % d. t.)</p>	2,00 min. (4); m/z = 367	8,46 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,99-7,53 (s. a, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (seudo-t, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,53-3,43 (s. a, 4H), 1,68-1,57 (s. a, 6H),
28	 <p>(57 % d. t.)</p>	1,81 min. (4), m/z = 353	8,45 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76-7,22 (s. a, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (seudo-t, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,87-3,80 (s. a, 4H), 1,92-1,83 (s. a, 4H),

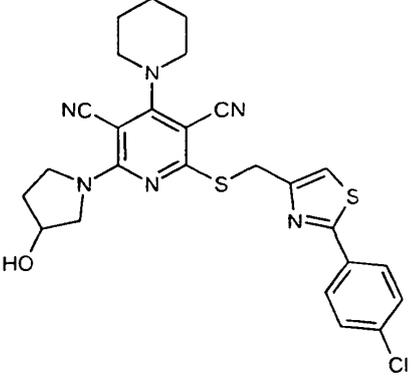
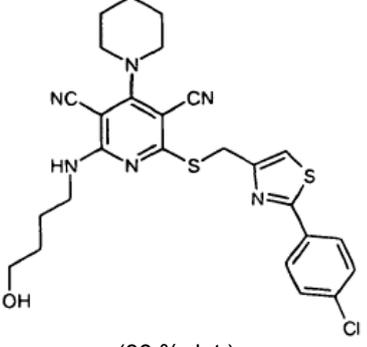
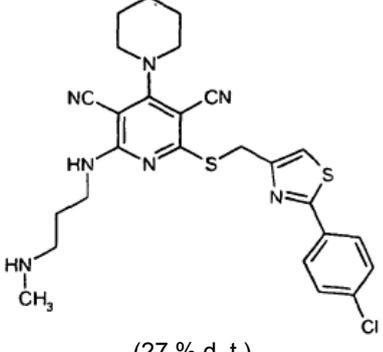
**Ejemplo 29**

*N*-[6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio]-3,5-diciano-4-(piperidin-1-il)-piridin-2-il]-beta-alanina

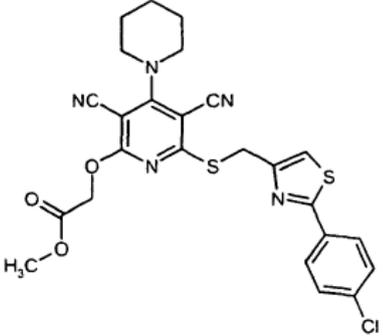


- 5 Una solución de 70 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 27 mg (0,30 mmol) de beta-alanina en 2 ml de DMF se agita durante 8 h a TA. A continuación se agita durante 2 h a +90 °C. Tras enfriar hasta TA se purifica la mezcla de reacción directamente a través de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).  
Rendimiento: 42 mg (57 % d. t.)
- 10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12,26 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 4H), 3,36-3,25 (m, 2H), 1,68-1,57 (s. a, 6H).  
CL-EM (procedimiento 5): R<sub>t</sub> = 4,28 min.; EM (ESLpos): m/z = 539 [M+H]<sup>+</sup>.

Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 29 a partir de los correspondientes compuestos de partida:

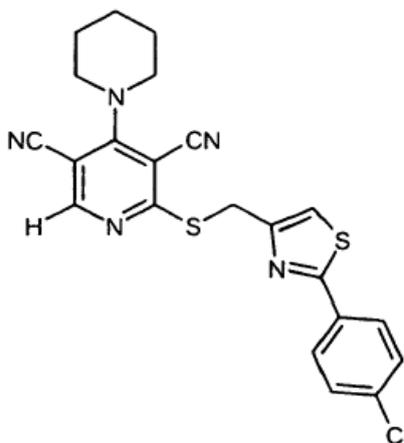
N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R <sub>t</sub> [min.] (procedimiento); EM (ESI):m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ):δ =
30	 <p>(78 % d. t.)</p>	2,89 min. (2); m/z = 537	10,25 (s, 1H), 8,19 (s. a, 2H), 8,35 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 4,89 (t, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,38-4,30 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 2H),
31	 <p>(88 % d. t.)</p>	4,40 min. (5); m/z = 539	7,92 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,37 (t, 1H), 3,53-3,43 (s, a, 4H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 1,70-1,57 (s. a, 6H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H),
32	 <p>(27 % d. t.)</p>	2,00 min. (4); m/z=538	

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: Rt [min.] (procedimiento); EM (ESI):m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN-1H (DMSO-d <sub>6</sub> ):δ =
33	 <p>(9 % d. t.)</p>	3,29 min. (4); m/z = 540	

**Ejemplo 34**

2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-(piperidin-1-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



5

Se disponen 83,0 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 2 en 4 ml de THF seco. A esta solución se añaden 130,7 mg (1,12 mmol) de nitrito de isopentilo y 2,21 mg (0,02 mmol) de cloruro de cobre(II) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se purifica después directamente a través de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

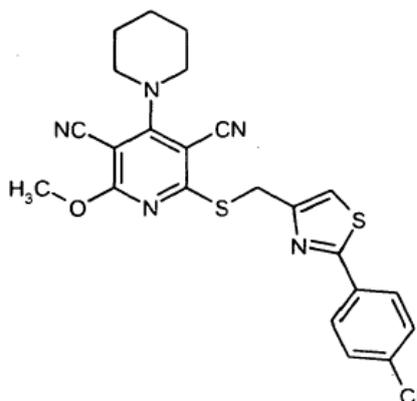
10 Rendimiento: 20,0 mg (27 % d. t.)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,69 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,67-3,60 (s. a, 4H), 1,73-1,59 (s. a, 6H).

CL-EM (procedimiento 2): R<sub>t</sub> = 3,14 min.; EM (ESIpos): m/z = 452 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35**

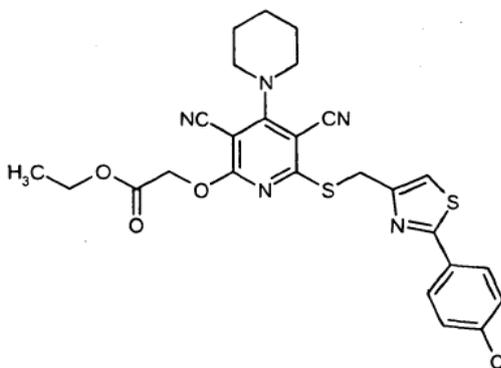
15 2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-6-metoxi-4-(piperidin-1-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



- Se disponen 100,0 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 2 ml de metanol seco. A esta solución se añaden 12,2 mg (0,23 mmol) de metilato de sodio y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a +65 °C. Tras enfriar hasta TA se añade agitando la mezcla de reacción en 2 ml de agua y se agita posteriormente durante 1 h a TA. El precipitado producido se separa por filtración con succión y se lava con 1 ml de agua fría. La purificación se realiza por medio de HPLC preparativa (columna: YMCGEL ODS-AQ S-5, 15  $\mu$ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90  $\rightarrow$  95:5).  
 Rendimiento: 14,0 mg (14 % d. t.)  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,96-7,91 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,62-3,53 (s. a, 4H), 1,68-1,48 (s. a, 6H).  
 CL-EM (procedimiento 7): R<sub>t</sub> = 4,58 min.; EM (ESIpos): m/z = 482 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 36

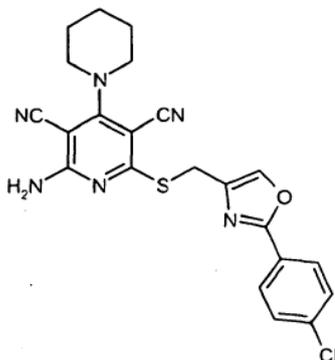
{[6-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-diciano-4-(piperidin-1-il)-piridin-2-il]oxi}acetato de etilo



- Se disponen 43 mg del éster etílico del ácido yodoacético en 2,4 ml de tolueno seco. A continuación se añaden 47 mg (0,10 mmol) del compuesto del ejemplo 10A así como 14 mg (0,05 mmol) de carbonato de plata. Se agita la mezcla de reacción durante 24 h con exclusión de luz. La mezcla de reacción se diluye después con 1 ml de acetato de etilo y se mezcla con 1 ml de solución sat. ac. de hidrogenocarbonato de sodio. Tras separar las fases se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Se elimina el disolvente en el rotavapor y se purifica el residuo a través de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15  $\mu$ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90  $\rightarrow$  95:5).  
 Rendimiento: 35 mg (63 % d. t.)  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,93 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,11 (c, 2H), 3,66-3,57 (s. a, 4H), 1,71-1,61 (s. a, 6H), 1,12 (t, 3H).  
 CL-EM (procedimiento 7): R<sub>t</sub> = 4,51 min.; EM (ESIpos): m/z = 554 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37**

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



5 El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 1 a partir de los correspondientes productos de partida.

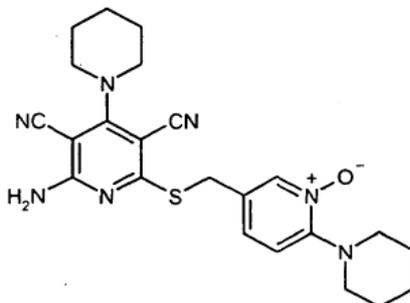
Rendimiento: 26 mg (12 % d. t.)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,28 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,71-7,52 (s. a, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,48 (s. a, 4H), 1,61 (s. a, 6H).

CL-EM (procedimiento 9): R<sub>t</sub> = 1,47 min.; EM (ESIpos): m/z = 451 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 Ejemplo 38**

2-Amino-6-([(1-oxido-6-piperidin-1-il-piridin-3-il)metil]sulfanil)-4-(piperidin-1-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



15 Se suspenden 80 mg (0,22 mmol) del compuesto del ejemplo 12A en 1,9 ml de acetona y se mezclan con 1 ml (10,99 mmol) de piperidina. Se agita la mezcla reacción durante 12 h a TA. Tras eliminar el disolvente en el rotavapor se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

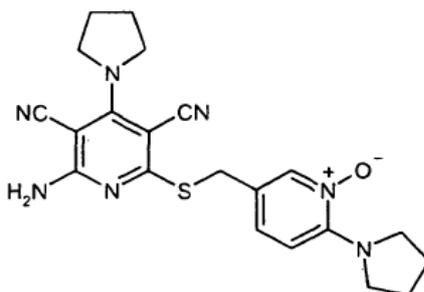
Rendimiento: 27 mg (26 % d. t.)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,33 (d, 1H), 7,96-7,61 (s. a, 2H), 7,35 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,51-3,43 (s. a, 4H), 3,23-3,14 (s. a, 4H), 1,67-1,51 (s. a, 12H).

20 CL-EM (procedimiento 5): R<sub>t</sub> = 3,41 min.; EM (ESIpos): m/z = 450 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 39**

2-Amino-6-([(1-óxido-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)metil]sulfanil)-4-(pirrolidin-1-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



El compuesto del título se prepara de manera análoga al ejemplo 38 partiendo del ejemplo 12A y pirrolidina.

Rendimiento: 22 mg (23 % d. t.)

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,21 (s, 1H) 7,70-7,32 (s. a, 2H), 7,27 (dd, 1H), 6,77 (d, 1 H), 4,24 (s, 2H), 3,89-3,78 (s. a, 4H), 3,54-3,43 (s. a, 4H), 1,93-1,83 (s. a, 4H), 1,83-1,76 (s. a, 4H).

5 CL-EM (procedimiento 5): R<sub>t</sub> = 2,67 min.; EM (ESIpos): m/z = 422 [M+H]<sup>+</sup>.

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

10 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 a través de proteínas G<sub>i</sub> y los receptores A2a y A2b de adenosina a través de proteínas G<sub>s</sub> 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. Para la caracterización farmacológica de las células y para la selección de sustancias soportada por robot se usa el siguiente protocolo de prueba:

20 los cultivos madre se cultivan en medio DMEM/F12 con FCS (suero de ternera fetal) al 10 % a 37 °C con CO<sub>2</sub> 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<sup>-11</sup> M a 3 x 10<sup>-6</sup> M (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, ditiotreitil (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 CE<sub>50</sub>, es decir las concentraciones en las que con la célula A1 se inhibe un 50 % de la respuesta de la luciferasa o con 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)].

En la siguiente tabla 1 se exponen los valores de CE<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> A1 [nM] (1µM forskolina)	CE <sub>50</sub> A2a [nM]	CE <sub>50</sub> A2b [nM]
1	1,3	686	116
2	0,5	385	44
4	12	>3000	>3000
6	45	1810	>3000
27	0,3	63	0,9
30	5,7	1030	56
34	46	>3000	>3000
35	8,6	>3000	>3000
37	2,2	357	403

45

B-2. Estudio en vasos aislados

Se disecciona 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 la frecuencia cardiaca de 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 cardiaca (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 cardiaca y sus modificaciones.

B-4. Mediciones de la tensión arterial y frecuencia cardíaca de 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 cardiaca (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 de la solubilidad20 Reactivos necesarios:

- tampón PBS pH 7,4: se pesan 90,00 g de NaCl p.a. (por ejemplo empresa Merck, n.º de artículo 1.06404.1000), 13,61 g de  $KH_2PO_4$  p.a. (por ejemplo empresa Merck, n.º de artículo 1.04873.1000) y 83,35 g de NaOH 1 N (por ejemplo empresa Bernd Kraft GmbH, n.º de artículo 01030.4000) en un matraz aforado de 1 litro, se completan con agua y se agitan durante aproximadamente 1 hora;
- 25 • tampón acetato pH 4,6: se pesan 5,4 g de acetato de sodio x 3  $H_2O$  p.a. (por ejemplo empresa Merck, n.º de artículo 1.06267.0500) en un matraz aforado de 100 ml, se disuelven en 50 ml de agua, se mezclan con 2,4 g de ácido acético glacial, se completan hasta 100 ml con agua, se comprueba el valor de pH y en caso necesario se ajusta hasta pH 4,6;
- dimetilsulfóxido (por ejemplo empresa Baker, n.º de artículo 7157.2500);
- 30 • agua destilada.

Preparación de las disoluciones de calibración:

*Preparación de la solución de partida para disoluciones de calibración (solución madre):* en un tubo Eppendorf con cierre seguro de 2 ml (empresa Eppendorf, n.º de artículo 0030 120.094) se pesan de manera precisa aproximadamente 0,5 mg de la sustancia de prueba, se mezclan con DMSO para obtener una concentración de 600  $\mu g/ml$  (por ejemplo 0,5 mg de sustancia + 833  $\mu l$  de DMSO) y se agitan por medio de un dispositivo de vórtex hasta obtener la solución completa.

*Solución de calibración 1 (20  $\mu g/ml$  de):* se mezclan 34,4  $\mu l$  de la solución madre con 1000  $\mu l$  de DMSO y se homogeneizan.

40 *Solución de calibración 2 (2,5  $\mu g/ml$  de):* se mezclan 100  $\mu l$  de la solución de calibración 1 con 700  $\mu l$  de DMSO y se homogeneizan.

Preparación de las disoluciones de muestras:

45 *Solución de muestra para solubilidad de hasta 10 g/l en tampón PBS pH 7,4:* en un tubo Eppendorf con cierre seguro de 2 ml (empresa Eppendorf, n.º de artículo 0030 120.094) se pesan de manera precisa aproximadamente 5 mg de la sustancia de prueba y se mezclan con tampón PBS pH 7,4 para obtener una concentración de 5 g/l (por ejemplo 5 mg de sustancia + 500  $\mu l$  de tampón PBS pH 7,4).

*Solución de muestra para solubilidad de hasta 10 g/l en tampón acetato pH 4,6:* en un tubo Eppendorf con cierre seguro de 2 ml (empresa Eppendorf, n.º de artículo 0030 120.094) se pesan de manera precisa aproximadamente 5 mg de la sustancia de prueba y se mezclan con tampón acetato pH 4,6 para obtener una concentración de 5 g/l (por ejemplo 5 mg de sustancia + 500  $\mu l$  de tampón acetato pH 4,6).

50

*Solución de muestra para solubilidad de hasta 10 g/l en agua:* en un tubo Eppendorf con cierre seguro de 2 ml (empresa Eppendorf, n.º de artículo 0030 120.094) se pesan de manera precisa aproximadamente 5 mg de la sustancia de prueba y se mezclan con agua para obtener una concentración de 5 g/l (por ejemplo 5 mg de sustancia + 500 µl de agua).

5 Realización:

Las disoluciones de muestras así preparadas se agitan durante 24 horas a 1400 rpm por medio de un agitador que puede regularse térmicamente (por ejemplo empresa Eppendorf Thermomixer comfort n.º de artículo 5355 000.011 con bloque intercambiable n.º de artículo 5362.000.019) a 20 °C. De estas disoluciones se extraen respectivamente 180 µl y se transfieren a tubos de centrifuga Polyallomer de Beckman (n.º de artículo 343621). Estas disoluciones se centrifugan durante 1 hora con aproximadamente 223.000 x g (por ejemplo empresa Beckman ultracentrifuga Optima L-90K con rotor tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). De cada solución de muestra se extraen 100 µl del sobrenadante y se diluyen 1:5, 1:100 y 1:1000 con el disolvente usado respectivamente (agua, tampón PBS 7,4 o tampón acetato pH 4,6). De cada dilución se efectúa un llenado en un recipiente adecuado para el análisis de HPLC.

Análisis:

15 Las muestras se analizan por medio de RP-HPLC. Se cuantifica a través de una curva de calibración de dos puntos del compuesto de prueba en DMSO. La solubilidad se expresa en mg/l. Secuencia de análisis: 1) solución de calibración 2,5 mg/ml; 2) solución de calibración 20 µg/ml; 3) solución de muestra 1:5; 4) solución de muestra 1:100; 5) solución de muestra 1:1000.

Procedimiento de HPLC para ácidos:

20 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Phenomenex Gemini C18, 50 mm x 2 mm, 5 µ; temperatura: 40 °C; eluyente A: agua/ácido fosfórico pH 2; eluyente B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 0,7 ml/min.; gradiente: 0-0,5 min. 85 % de A, 15 % de B; rampa: 0,5-3 min. 10 % de A, 90 % de B; 3-3,5 min. 10 % de A, 90 % de B; rampa: 3,5-4 min. 85 % de A, 15 % de B; 4-5 min. 85 % de A, 15 % de B.

25 Procedimiento de HPLC para bases:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µ; temperatura: 30 °C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/l; eluyente B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 0,75 ml/min.; gradiente: 0-0,5 min. 98 % de A, 2 % de B; rampa: 0,5-4,5 min. 10 % de A, 90 % de B; 4,5-6 min. 10 % de A, 90 % de B; rampa: 6,5-6,7 min. 98 % de A, 2 % de B; 6,7-7,5 min. 98 % de A, 2 % de B.

B-6. Determinación de parámetros farmacocinéticos tras administración intravenosa y oral

La sustancia que va a examinarse se administra a animales (por ejemplo ratón, rata, perro) por vía intravenosa como solución, la administración oral se realiza como solución o suspensión a través de alimentación por sonda. Tras la administración de sustancia se extrae sangre de los animales en momentos fijados. Ésta se trata con heparina, a continuación se obtiene el plasma a partir de la misma mediante centrifugación. La sustancia se cuantifica de manera analítica en el plasma a través de CL/EM-EM. A partir de los transcurros de concentración plasmática-tiempo así determinados se calculan los parámetros farmacocinéticos tales como AUC,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{1/2}$  (vida media) y CL (aclaramiento) por medio de un programa de cálculo farmacocinético validado.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

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

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

Preparación:

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).

50 Como norma para la operación de prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

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

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

Preparación:

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:

- 10 Composición:

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:

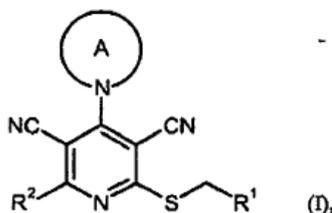
- 15 El compuesto según la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la solución completa del compuesto según la invención.

**Solución i.v.:**

- 20 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

5 el anillo A representa un heterociclo saturado, de 4 a 7 miembros, enlazado con N, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O y S y que puede estar sustituido

- (i) hasta cinco veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que por su parte puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con oxo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y/o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
 10 y/o  
 (ii) una o dos veces, de manera igual o distinta, con oxo, tioxo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y/o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>1</sup> representa arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente

- 15 (i) una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, mono-alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)amino, carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, carbamoilo, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo y di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo y/o  
 20 (ii) con pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N'-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-piperazino o un grupo de fórmula -L-R<sup>3</sup>, en la que

L significa un enlace, NH u O

y

25 R<sup>3</sup> significa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo y carboxilo,

y

30 R<sup>2</sup> representa hidrógeno o representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), que pueden estar sustituidos respectivamente con hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo o hasta tres veces con flúor,

o

R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en la que

35 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o distintos e independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), que puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y/o un heterociclo de 4 a 7 miembros,

40 en la que el heterociclo mencionado contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y por su parte puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y/o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros,

que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O y S y puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), azetidino, pirrolidino, piperidino y/o morfolino,

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

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

R<sup>1</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que respectivamente están sustituidos

10 (i) una o dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, mono-alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)amino, carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, carbamoilo, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo y di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo y/o

(ii) con pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N'-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-piperazino o un grupo de fórmula -L-R<sup>3</sup>, en la que

L significa un enlace, NH u O

15 y

20 R<sup>3</sup> significa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo y carboxilo,

o

R<sup>1</sup> representa N-oxidopiridilo,

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

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

25 el anillo A representa un heterociclo saturado, de 5 a 7 miembros, enlazado con N, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N y O y que puede estar sustituido

30 (i) hasta cinco veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), que por su parte puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con oxo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino y/o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), y/o

(ii) una o dos veces, de manera igual o distinta, con oxo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino y/o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>),

R<sup>1</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que están sustituidos respectivamente

35 (i) una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y/o di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y/o

(ii) con morfolino, N'-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)piperazino o un grupo de fórmula -L-R<sup>3</sup>, en la que

L significa un enlace o NH

y

40 R<sup>3</sup> significa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, que pueden estar sustituidos respectivamente de una a tres veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxilo y/o carboxilo,

o

45 R<sup>1</sup> representa N-oxidopiridilo,

y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o representa alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,

o

R<sup>2</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en la que

5

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, carboxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros,

en la que el heterociclo mencionado contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/o O y por su parte puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con metilo, etilo, hidroxilo, metoxilo y/o etoxilo,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo

10

o

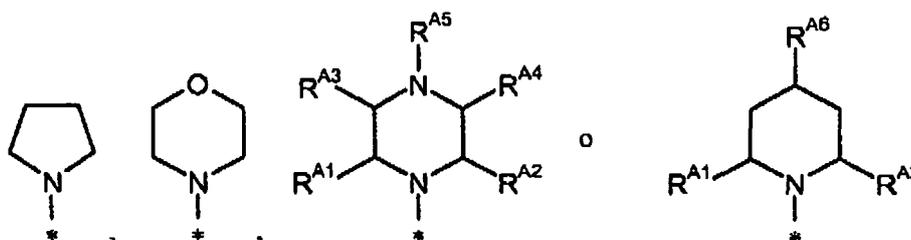
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N y O y que puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta, con metilo, etilo, hidroxilo, metoxilo y/o etoxilo,

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

15

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

el anillo A representa un grupo de fórmula



en las que

\* significa el sitio de unión con el anillo de piridina,

20

R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> y R<sup>A4</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo, R<sup>A5</sup> significa hidrógeno, metilo, etilo, 2-hidroxi etilo o ciclopropilmetilo

y

R<sup>A6</sup> significa hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, 2-hidroxi etilo, ciclopropilmetilo, hidroxilo, metoxilo o etoxilo,

25

R<sup>1</sup> representa fenilo, oxazolilo, tiazolilo o piridilo, que están sustituidos respectivamente

(i) una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, metilo y/o amino

o

(ii) con un grupo de fórmula -L-R<sup>3</sup>, en la que

L significa un enlace o NH

30

y

R<sup>3</sup> significa fenilo o piridilo, que pueden estar sustituidos respectivamente una o dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo y/o metoxilo,

o

R<sup>1</sup> representa N-oxidopiridilo,

35

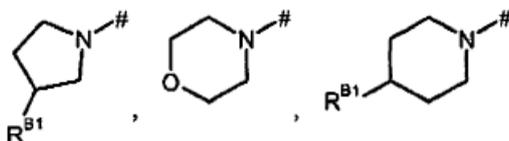
y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, metoxilo o un grupo de fórmula -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en la que

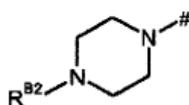
R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que puede estar sustituido con hidroxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino, R<sup>5</sup> representa hidrógeno

o

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



o



10 en las que

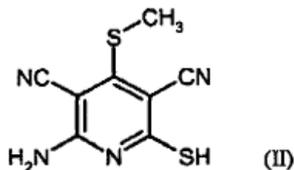
# significa el sitio de unión con el anillo de piridina, R<sup>B1</sup> significa hidrógeno o hidroxilo

y

R<sup>B2</sup> significa hidrógeno o metilo,

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

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4, en la que R<sup>2</sup> representa NH<sub>2</sub>, **caracterizado porque** se hace reaccionar el compuesto de fórmula (II)



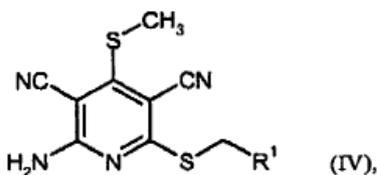
inicialmente en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



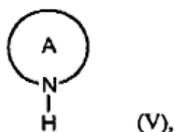
20

en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y

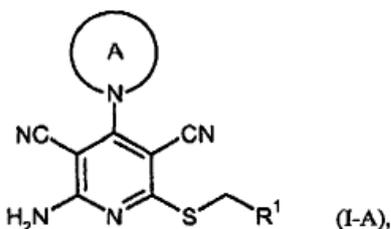
X representa un grupo saliente adecuado tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, para dar un compuesto de fórmula (IV)



25 en la que R<sup>1</sup> tiene el significado indicado anteriormente, y éste se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte o sin disolvente adicional con un compuesto de fórmula (V)



en la que el anillo A tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4,  
para dar un compuesto de fórmula (I-A)



- 5 en la que R<sup>1</sup> y el anillo A tienen los significados indicados anteriormente,  
y los compuestos de fórmula (I-A) 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.
6. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento y/o la  
profilaxis de enfermedades.
- 10 7. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación  
de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, síndrome  
coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.
8. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación  
de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.
- 15 9. 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, farmacéuticamente adecuado.
10. 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.
- 20 11. Fármaco según la reivindicación 9 ó 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, enfermedad cardíaca  
coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación  
auricular.
- 25 12. Fármaco según la reivindicación 9 ó 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y  
dislipidemias.