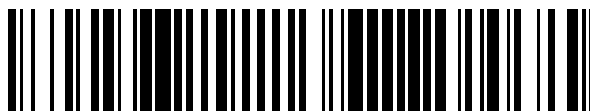


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 787**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (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 07846651 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2099788**

54 Título: **3,5-Diciano-2-tiopiridinas ciclicamente sustituidas y su uso**

30 Prioridad:

01.12.2006 DE 102006056740

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

08.05.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NELL, PETER;
HÜBSCH, WALTER;
ALBRECHT-KÜPPER, BARBARA;
VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;
SÜSSMEIER, FRANK;
KELDENICH, JÖRG y
TELSER, JOACHIM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 787 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

3,5-Diciano-2-tiopiridinas cíclicamente sustituidas y su uso

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 4-cicloalquil- y 4-heterocicloalquil-3,5-diciano-2-tiopiridina, 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 multiplicidad de estímulos fisiológicos y fisiopatológicos. La adenosina se produce intracelularmente con la degradación de adenosin-5'-monofosfato (AMP) y S-adenosilhomocisteína como producto intermedio, sin embargo puede liberarse de la célula y mediante la unión a receptores específicos puede ejercer funciones como sustancias similares a hormonas o neurotransmisores.

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

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

25 La acción de la adenosina se produce 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 de acuerdo con la invención aquellas sustancias que se unen selectivamente a uno o varios subtipos de los receptores de adenosina y a este respecto 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 producen intracelularmente mediante la sustancia mensajera AMPc. En 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") por medio de receptores A1, dilatación de los vasos por medio de receptores A2a y A2b así como inhibición de los fibroblastos y proliferación de las células del músculo liso por medio de receptores A2b.

40 En el caso de agonistas de A1 (acoplamiento preferentemente a través de proteínas G_i) se observa a este respecto una reducción del contenido 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_s) 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 refleja. 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 podrían 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 10764-10770, cuya descripción está incluida en su totalidad como referencia).

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 está incluida en su totalidad como referencia).

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 basados en 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.

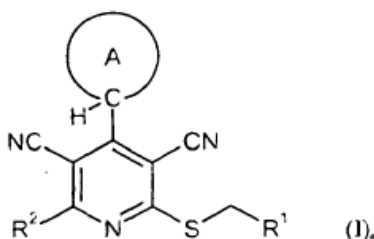
15 En los documentos WO 01/25210 y WO 02/070485 se describen 2-tio-3,5-diciano-4-aryl-6-aminopiridinas sustituidas como ligandos del receptor de adenosina para el tratamiento de enfermedades. En el documento WO 03/053441 se dan a conocer 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas específicamente sustituidas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

20 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. El uso de 3,5-dicianopiridinas 4-cicloalquil-sustituidas y 4-heterocicloalquil-sustituidas como agentes abridores del canal de potasio dependientes de calcio para el tratamiento de enfermedades urológicas se describe en el documento EP 1 302 463-A1. En el documento WO 2004/054505 se reivindica el uso de derivados de 2-amino-3-cianopiridina como inhibidores de MK-2 para el tratamiento de distintas enfermedades. Distintos derivados de piridina heterocíclicamente sustituidos y su uso para el tratamiento de enfermedades se describen en los documentos WO 99/32117, WO 2005/046603, WO 2005/007647 y WO 2006/034446. En el documento WO 02/50071 se dan a conocer derivados de aminotiazol como inhibidores de tirosina-cinasa para el tratamiento de cáncer así como de enfermedades inmunológicas y alérgicas.

35 En V.D. Dyachenko, "Ciclohexanecarbaldehyde in Multicomponent Synthesis of functionalized ciclohexil-substituted acrylonitriles, 4H-Chalcogenopirans, 1,4-Dihydrogridines and Pyridines", Russian Journal of General Chemistry 2 (2006), vol. 76 páginas 282-291 se describen dicianopiridinas tio-sustituidas. Sin embargo no se dan a conocer datos biológicos de ningún tipo con respecto a estos compuestos.

40 Es objetivo de la presente invención la facilitación de nuevos compuestos que actúen como agonistas selectivos del receptor A1 de adenosina o como agonistas duales selectivos del receptor A1 y A2b de adenosina, que como tales sean adecuados para el tratamiento y/o la prevención en particular 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.

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



50 Los compuestos de acuerdo con 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 tanto 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.

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

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

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

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

20 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales alcalinotérricas (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco 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.

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

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

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

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

40 Cicloalquilo (C₅-C₇), cicloalquilo (C₃-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₅) representan en el contexto de la invención un carbociclo monocíclico, saturado con 4 a 7, 3 a 6 ó 3 a 5 átomos de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Cicloalqueno (C₄-C₇) representa en el contexto de la invención un carbociclo monocíclico con 4 a 7 átomos de carbono de anillo y un doble enlace. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclobut-2-en-1-ilo, ciclopent-2-en-1-ilo, ciclopent-3-en-1-ilo, ciclohex-2-en-1-ilo, ciclohex-3-en-1-ilo y ciclohept-3-en-1-ilo.

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

50 Alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo representan en el contexto de la invención un resto alcoxilo 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 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.

Acilo (C₁-C₆) y acilo (C₁-C₄) [alcanoílo (C₁-C₆) y alcanoílo (C₁-C₄)] representan en el contexto de la invención un

resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono que lleva en la posición 1 un átomo de oxígeno doblemente unido y está enlazado a través de la posición 1. Se prefiere un resto acilo con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: formilo, acetilo, propionilo, n-butirilo, iso-butirilo, n-pentanoilo, pivaloilo y n-hexanoilo.

5 Aciloxilo (C₁-C₄) representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono que lleva en la posición 1 un átomo de oxígeno doblemente unido y está enlazado en la posición 1 a través de otro átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: acetoxilo, propionoxilo, n-butiroxilo e iso-butiroxilo.

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

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

20 Mono o di-alquil-(C₁-C₆)-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 lineal o ramificado o dos sustituyentes alquilo iguales o distintos lineales o ramificados con respectivamente de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto mono o di-alquilaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, 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.

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

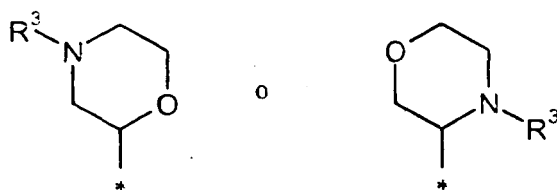
30 Un heterociclo de 4 a 7 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo saturado con en total de 4 a 7 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente un átomo de nitrógeno 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.

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

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

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

55 Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopent-2-en-1-ilo, ciclopent-3-en-1-ilo, ciclohex-2-en-1-ilo o ciclohex-3-en-1-ilo, representa un heterociclo saturado, enlazado por C, de 5 ó 6 miembros que contiene un miembro de anillo de la serie N-R³ u O, o representa un heterociclo saturado, enlazado por C de fórmula



de los que

5 ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo así como ciclohexenilo pueden estar sustituidos una o dos veces, de manera igual o distinta con un resto seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino, pudiendo estar sustituidos los restos alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) mencionados por su parte una o dos veces, de manera igual o distinta con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y/o cicloalquilo (C₃-C₅),

* significa el sitio de unión con el anillo de piridina

y

10 R³ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), aciloxilo (C₁-C₄) y/o cicloalquilo (C₃-C₅), o acilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),

R¹ 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

15 (i) una o dos veces, de manera igual o distinta con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, carboxilo y carbamoilo

y/o

(ii) con morfolino, N'-alquil-(C₁-C₄)-piperazino o un grupo de fórmula -L-R⁴, en la que

20 L significa un enlace o NH

y

25 R⁴ 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 flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo y carboxilo,

o

R¹ representa N-oxidopiridilo,

y

30 R² representa hidrógeno o representa alcoxilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,

o

R² representa un grupo de fórmula -NR⁵R⁶ en la que

35 R⁵ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, carboxilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo o un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros,

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

R⁶ significa hidrógeno o metilo

40 o

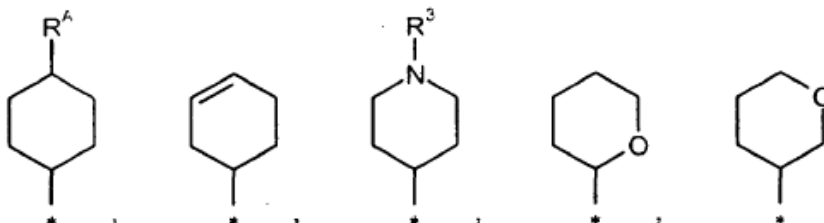
R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 ó 6

miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N u O y puede estar sustituido una dos veces, de manera igual o distinta, con metilo, etilo, hidroxilo, metoxilo y/o etoxilo,

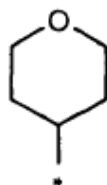
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

5 el anillo A representa un grupo de fórmula

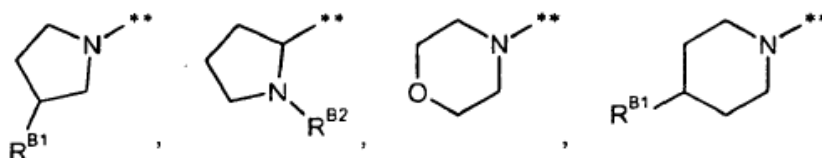


o

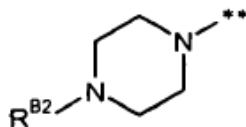


en el que

- 10 * significa el sitio de unión con el anillo de piridina,
 R^A significa hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, etoxilo o 2-hidroxi-etoxilo y
 R^3 significa metilo, etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-acetoxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 3-acetoxi-propilo o hidroxi-acetilo,
 R^1 representa fenilo, oxazolilo, tiazolilo o piridilo que están sustituidos respectivamente
 15 (i) una o dos veces, de manera igual o distinta con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo, amino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboxilo y carbamoilo o
 (ii) con un grupo de fórmula $-L-R^4$ en la que
 L significa un enlace o NH
 y
 20 R^4 significa fenilo o piridilo que pueden estar sustituidos respectivamente una o dos veces, de manera igual o distinta con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, metoxilo y carboxilo,
 y
 R^2 representa hidrógeno, metoxilo o un grupo de fórmula $-NR^5R^6$ en la que
 R^5 significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido con hidroxilo, amino, metilamino,
 25 etilamino, dimetilamino, dietilamino o un heterociclo de fórmula



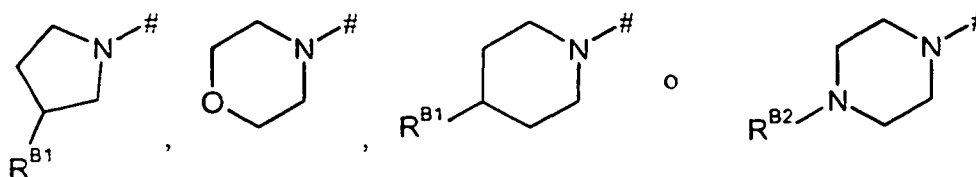
o



R⁶ significa hidrógeno

o

5 R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



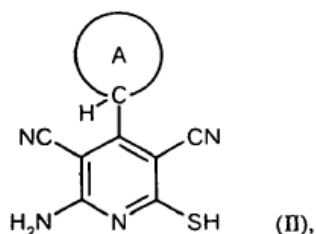
en la que significan respectivamente
 ** el sitio de unión con el resto alquilo (C₁-C₄),
 # el sitio de unión con el anillo de piridina,
 R^{B1} hidrógeno o hidroxilo y
 R^{B2} hidrógeno o metilo,

10

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

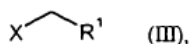
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) en la que R² representa NH₂, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)

15



en la que el anillo A tiene el significado indicado anteriormente,

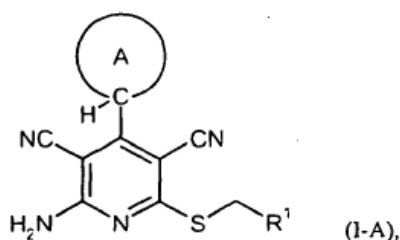
en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



20 en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente y

X representa un grupo saliente adecuado, preferentemente representa halógeno, en particular cloro, bromo o yodo, o representa mesilato, tosionato o triflato,

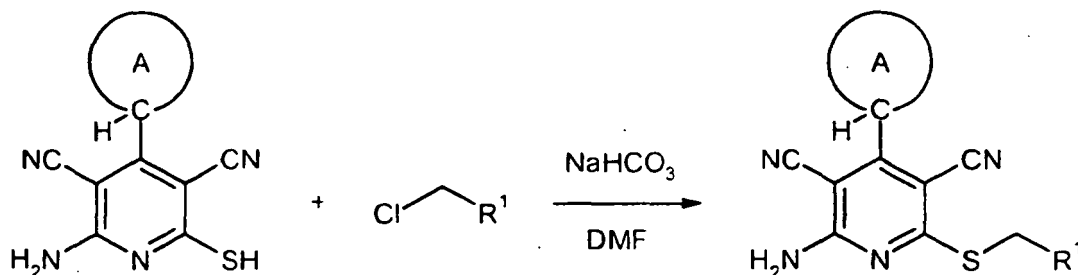
para dar un compuesto de fórmula (I-A)



en la que R¹ y el anillo A tienen los significados indicados anteriormente, y se transforman los compuestos de fórmula (1-A) eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

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

Esquema 1



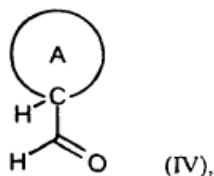
- 10 Como disolventes para el procedimiento de acuerdo con la son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A estos pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico del ácido acético o éster butílico del ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano y clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. Igualmente es adecuado agua como disolvente. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Preferentemente se usa dimetilformamida como disolvente.

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

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

La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de -78°C a +140°C, preferentemente en el intervalo de -20°C a +80°C, en particular 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.

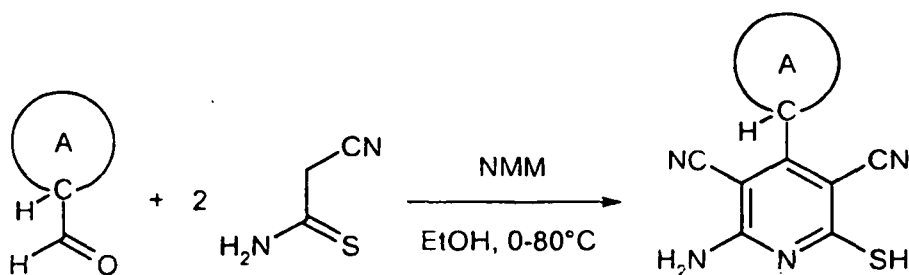
- 30 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía por ejemplo haciendo reaccionar aldehídos de fórmula (IV)



en la que el anillo A tiene el significado indicado anteriormente,

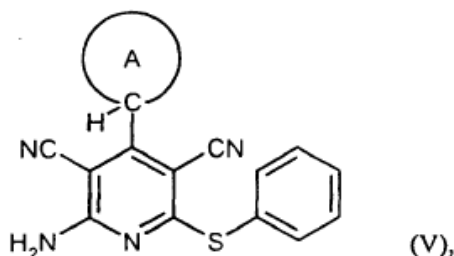
- 35 en presencia de una base con dos equivalentes de cianioacetamida (véase el esquema 2; véase por ejemplo Dyachenko *et al.*, Russ. J. Chem. 33 (7), 1014-1017 (1997), 34 (4), 557-563 (1998); Dyachenko *et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds 34 (2), 188-194 (1998); Quintela *et al.*, Eur. J.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

Esquema 2



[EtOH = etanol, NMM = N-metilmorfolina].

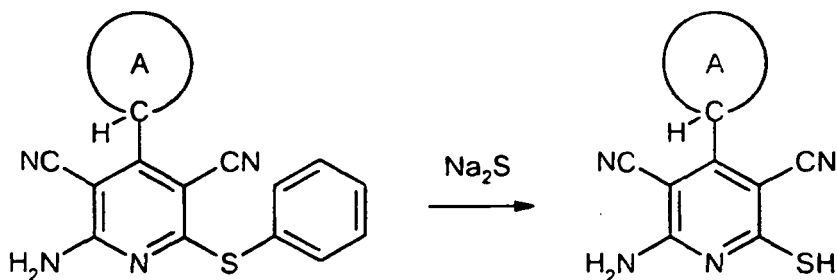
Como alternativa pueden prepararse compuestos de fórmula (II) también partiendo de compuestos de fórmula (V)



5

en la que el anillo A tiene el significado indicado anteriormente, mediante reacción con un sulfuro alcalino. Este procedimiento de preparación puede explicarse a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema de fórmula:

Esquema 3



10

Como sulfuro alcalino se usa preferentemente sulfuro de sodio en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, en particular de 1 a 4 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (V).

Como disolventes son adecuados para ello todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A estos pertenecen en particular dimetilformamida, N-metilpirrolidiona, piridina y acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Preferentemente se usa dimetilformamida.

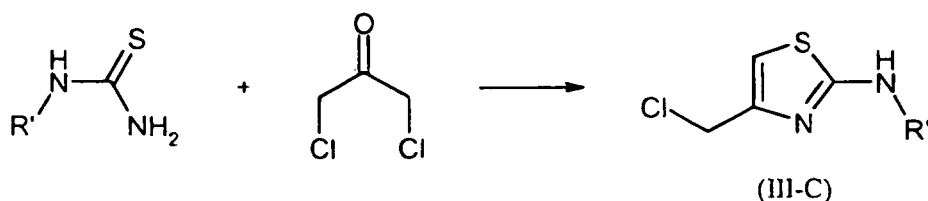
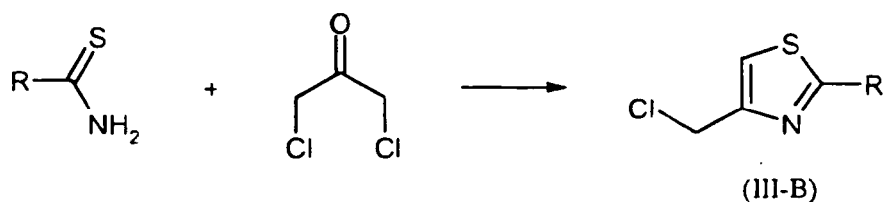
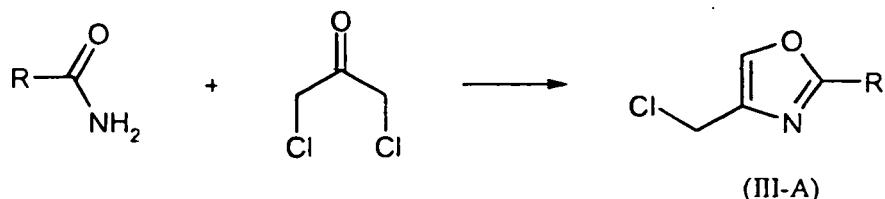
La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de +20°C a +140°C, preferentemente en el intervalo de +20°C a +120°C, en particular a de +60°C a +100°C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). Generalmente se trabaja a presión normal.

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

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 reacción de amidas, tioamidas o derivados de tiourea con una 1,3-dihaloacetona, derivados de oxazol y tiazol sustituidos de fórmula (III-A), (III-B) o (III-C) (véase el esquema 4):

25

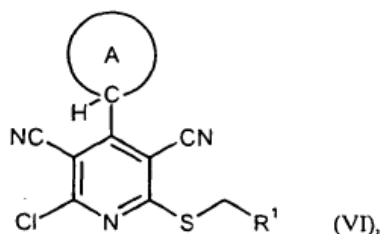
Esquema 4



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

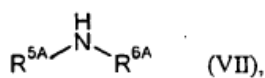
10 Los aldehídos de fórmula (IV) pueden obtenerse comercialmente, están descritos en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos convencionales de compuestos de partida conocidos.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) en la que R² representa el grupo -NR⁵R⁶ en el que al menos uno de los dos restos R⁵ y R⁶ no significa hidrógeno, caracterizado porque se transforman compuestos de fórmula (I-A) en primer lugar con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en compuestos de fórmula (VI)



15

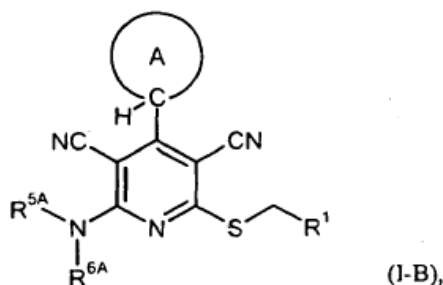
en la que R¹ y el anillo A tienen los significados indicados anteriormente, y éstos se hacen reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (VII)



en la que

20 R^{5A} tiene el significado indicado anteriormente de R⁵,
R^{6A} tiene el significado indicado anteriormente de R⁶,

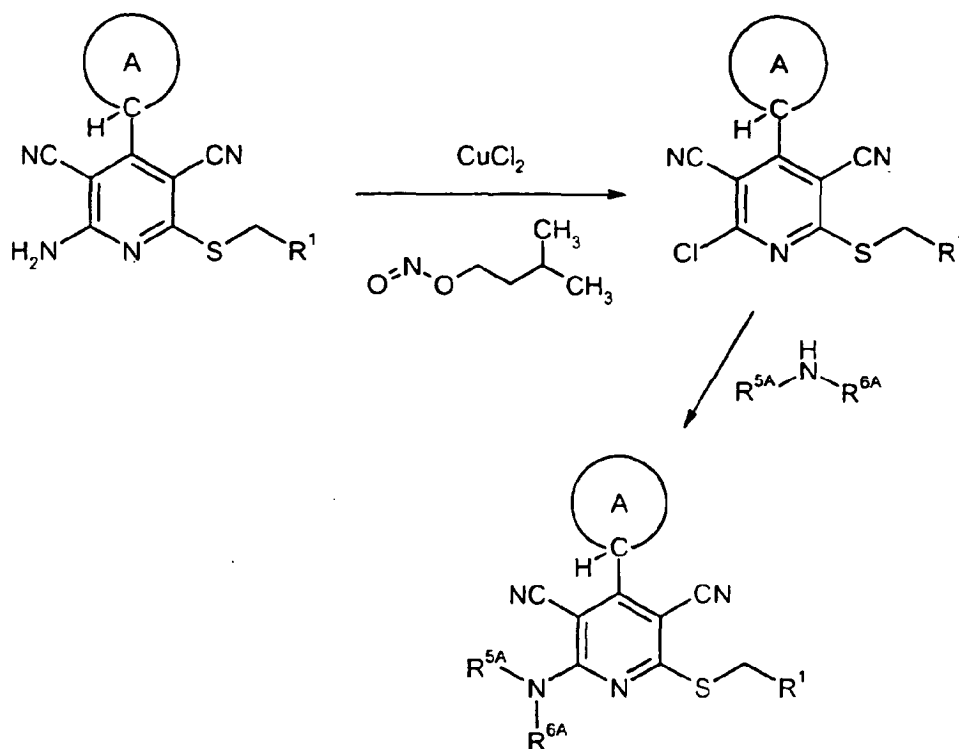
sin embargo al menos uno de los dos restos R^{5A} y R^{6A} no representa hidrógeno, para dar compuestos de fórmula (I-B)



- 5 en la que R^1 , R^{5A} , R^{6A} y el anillo A tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, y se transforman los compuestos de fórmula (I-B) 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 5



- 10 La reacción (I-A) \rightarrow (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).

- 15 Como disolventes para la etapa de procedimiento (I-A) \rightarrow (VI) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A estos pertenecen éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter y tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo o acetato de butilo, 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.

- 20 La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de -78°C a $+180^{\circ}\text{C}$ preferentemente en el intervalo de 0°C a $+100^{\circ}\text{C}$, en particular a de $+20^{\circ}\text{C}$ a $+80^{\circ}\text{C}$. 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.

La reacción (VI) + (VII) \rightarrow (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).

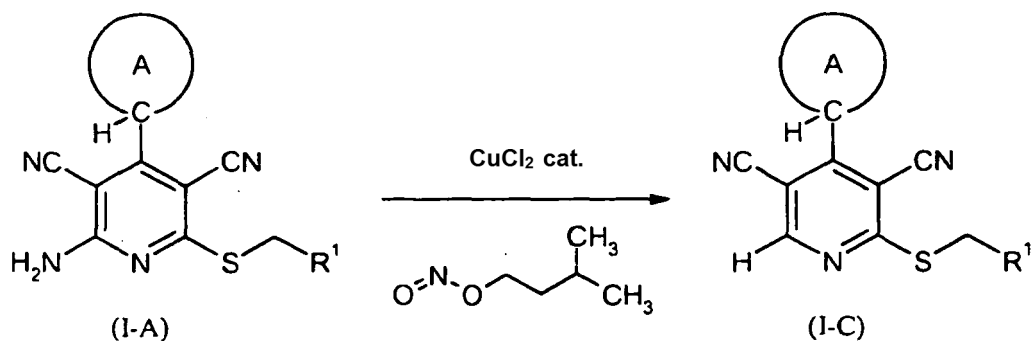
Como disolventes para la etapa de procedimiento (VI) + (VII) → (I-B) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A estos pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como acetato de etilo o acetato de butilo, 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.

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, en particular 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.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) en la que R² representa hidrógeno pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I-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:

Esquema 6



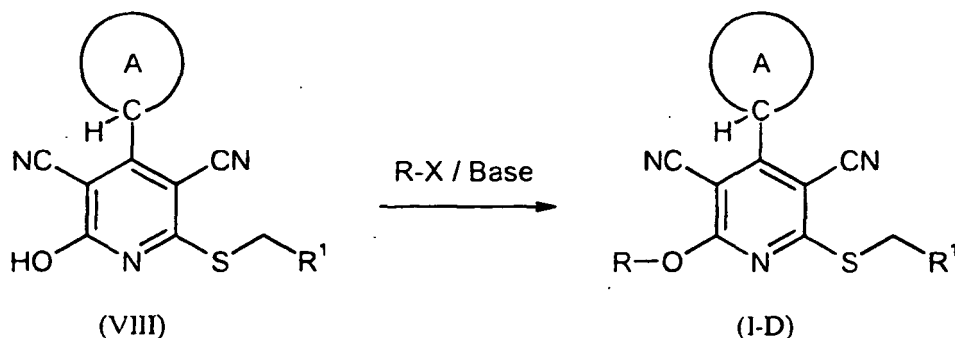
La reacción (I-A) → (I-C) se realiza generalmente en una proporción molar de 0,01 a 0,2 mol de cloruro de cobre(II) y de 2 a 12 mol de nitrito de isoamilo con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (I-A).

Como disolventes para la reacción (I-A) → (I-C) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A estos pertenecen éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter y tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo o acetato de butilo, 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.

La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de -78°C a +150°C, preferentemente en el intervalo de 0°C a +80°C, en particular a de +10°C a +40°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.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) en la que R² representa eventualmente alquilo (C₁-C₆) o alcoxilo (C₁-C₆) sustituido 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 pueden obtenerse los compuestos de fórmula (I) en la que R² representa eventualmente alcoxilo (C₁-C₆) sustituido también mediante alquilación de compuestos de fórmula (VIII) (véase el esquema 7):

Esquema 7



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)].

Otros compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse eventualmente también mediante transformaciones de grupos funcionales de restos y sustituyentes individuales, en particular los mencionados en R¹, R² y con respecto al anillo A, partiendo de los compuestos de fórmula (I) obtenidos según procedimientos anteriores. Estas transformaciones se realizan según procedimientos habituales, conocidos por el experto y comprenden por ejemplo reacciones tales como sustitución nucleófila o electrófila, oxidación, reducción, hidrogenación, alquilación, acilación, aminación, formación de ésteres y amidas de ácidos carboxílicos, hidrólisis de ésteres, eterificación, separación de éteres así como la introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

Sorprendentemente, los compuestos de acuerdo con la invención muestran un espectro de acción farmacológico no previsible, valioso y por tanto son adecuados en particular para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades. Además, las sustancias de acuerdo con la invención presentan en comparación con los compuestos del estado de la técnica un comportamiento de absorción mejorado en el organismo 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 de acuerdo con la invención puede explicarse por 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.

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

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 en particular de hipertensión y otras enfermedades del sistema cardiovascular (enfermedades cardiovasculares) así como para la cardioprotección.

En el sentido de la presente invención ha de entenderse por enfermedades del sistema cardiovascular o enfermedades cardiovasculares además de la hipertensión por ejemplo en particular las siguientes enfermedades: angiopatías periféricas y cardíacas, cardiopatía 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.

Además son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención en particular también para la reducción de la zona de miocardio afectada por un infarto así como para la profilaxis de infartos secundarios.

Además son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención en particular 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 trasplantes e intervenciones quirúrgicas, por ejemplo en el corazón.

Otras áreas de indicación para las que pueden usarse los compuestos de acuerdo con la invención son por ejemplo en particular 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 terapias anticancerígenas.

- 5 Otro área de indicación son por ejemplo en particular 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 de acuerdo con la invención por ejemplo en particular también para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes, en particular diabetes mellitus, enfermedades secundarias diabéticas tales como por ejemplo nefropatía y neuropatía, del síndrome metabólico así como de dislipidemias.

10 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

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

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

Son objeto de la presente invención en particular combinaciones al menos de uno de los compuestos de acuerdo con 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 de acción antitrombótica.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden combinarse preferentemente con uno o varios

- 30 • 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,
- 35 agonistas de PPAR- α , PPAR- γ y/o PPAR- δ , moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, inhibidores de la ATP-citrato-liasas, 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;
- 40 • antidiabéticos, que se mencionan en la Roten 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;
- 45 • 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,
- 50 antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de ECE así como los inhibidores de vasopeptidasa; y/o
- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes.

55 Por los principios activos que modifican el metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT,

inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de MTP, inhibidores de la lipasa, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, agonistas del receptor de niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- α , agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, antioxidantes/captadores de radicales así como de los antagonistas del receptor 1 cannabinoide.

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

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimib, melinamida, pactimib, eflucimib o SMP-797.

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

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

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

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

30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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 contra CETP (Avant).

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

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

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

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

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

50 Por antidiabéticos se entiende preferentemente insulina y derivados de insulina así como principios activos hipoglucémicos eficaces por vía oral. 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 hipoglucémicos eficaces por vía oral comprenden preferentemente sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de

la glucosidasa y agonistas de PPAR- γ .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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 nitroprusiato de sodio.

Por agentes de acción antitrombótica se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes.

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la trombina, tales como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán,

melagatrán, bivalirudina o clexano.

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

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

- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/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.

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

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

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

- 35 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 que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vascular.

- 40 Se prefieren la administración oral o parenteral, en particular la administración oral y la intravenosa.

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

- 50 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 la 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.

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.

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:

	Ej.	ejemplo
	c	concentración
15	CCF	cromatografía en capa fina
	DCI	ionización química directa (en EM)
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	del teórico (en rendimiento)
20	ee	exceso enantiomérico
	EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
	ent	enantiómero / enantioméricamente puro
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Et	etilo
25	P.f	punto de fusión
	EM-CG	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases
	sat.	saturado
	h	hora(s)
30	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	cat.	catalítico
	conc.	concentrado
	EM-CL	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
	Lit.	(cita) bibliográfica
	min	minuto(s)
35	EM	espectrometría de masas
	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
	rac.	racémico
	RP-HPLC	HPLC en fase inversa
	TA	temperatura ambiente
40	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	TBME	terc-butilmetiléter
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
45	dil.	diluido
	ac.	acuoso

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

Procedimiento 1 (HPLC):

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

Procedimiento 2 (EM-CL):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l, eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; 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 (EM-CL):

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 \rightarrow 2,5 min 30% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4 (EM-CL):

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 \rightarrow 2,5 min 30% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (EM-CL):

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 \rightarrow 2 min 65% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A \rightarrow 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: bomba Abimed/Gilson 305/306; módulo manométrico 806; monitor UV de longitud de onda variable Knauer; columna: Gromsil C18, 10 nm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de TFA al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 2% de B - 10 min 2% de B \rightarrow 50 min 90% de B; flujo: 20 ml/min; volumen: 628 ml de A y 372 ml de B.

Procedimiento 7 (EM-CL):

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 \rightarrow 2 min 65% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A \rightarrow 6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (EM-CG):

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min \rightarrow 310°C (3 min de retención).

Procedimiento 9 (EM-CG):

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 μ m x 0,25 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 60°C; entrada: 250°C; gradiente: 60°C (0,30 min de retención), 50°C/min \rightarrow 120°C, 16°C/min \rightarrow 250°C, 30°C/min \rightarrow 300°C (1,7 min de retención).

Procedimiento 10 (HPLC quiral):

Tipo de aparato de HPLC: HP 1100 con detección DAD; columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: el 50% de iso-hexano, el 5% de metanol, el 45% de *terc*-butilmetiléter; flujo: 15 ml/min.

Procedimiento 11 (HPLC quiral):

Tipo de aparato de HPLC: HP 1100 con detección DAD; columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: el 50% de iso-hexano, el 50% de 2-propanol; flujo: 15 ml/min.

Procedimiento 12 (EM-CL):

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

Procedimiento 13 (EM-CL):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2,5 min 30% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5%

de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 14 (EM-CL):

5 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 100% de A → 2,9 min 30% de A → 3,1 min 10% de A → 5,5 min 10% de A; flujo: 0,8 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 15 (EM-CL):

10 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 16 (HPLC quiral):

15 Tipo de aparato de HPLC: HP 1100 con detección DAD; columna: Daicel Chiralpak 1A-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; eluyente: el 80% de TBME, el 20% de metanol; flujo: 15 ml/min.

Procedimiento 17 (HPLC quiral):

Tipo de aparato de HPLC: HP 1100 con detección DAD; columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: el 80% de TBME, el 20% de metanol; flujo: 1,0 ml/min.

Procedimiento 18 (HPLC quiral):

20 Tipo de aparato de HPLC: HP 1100 con detección DAD; columna: Daicel Chiralpak 1A-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; eluyente: el 50% de iso-hexano, el 45% de TBME, el 5% de metanol; flujo: 15 ml/min.

Procedimiento 19 (HPLC quiral):

Tipo de aparato de HPLC: HP 1100 con detección DAD; columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: el 40% de iso-hexano, el 54% de TBME, el 6% de metanol; flujo: 1,0 ml/min.

25 Procedimiento 20 (HPLC):

Tipo de aparato de HPLC: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 C 18, 5 μm, 250 mm x 20 mm; eluyente: el 25% de ácido acético al 0,2%, el 75% de acetonitrilo; flujo: 25 ml/min.

Procedimiento 21 (EM-CL):

30 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; flujo: 0,33 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

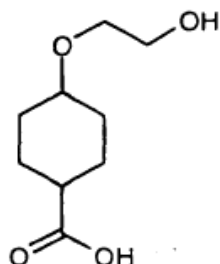
Procedimiento 22 (EM-CL):

35 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP10M Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,1 min 90% de A → 3,0 min 5% de A → 4,0 min 5% de A → 4,1 min 90% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:

Ejemplo 1A

40 Ácido 4-(2-hidroxietoxi)ciclohexanocarboxílico



Se disuelve 1,00 g (5,49 mmol) de ácido 4-(2-hidroxi)benzoico en 30 ml de THF seco y 30 ml de etanol seco y se mezcla con 1,13 mg (0,55 mmol) de rodio sobre óxido de aluminio. La mezcla de reacción se hidrogena durante 12 h a +50°C con presión de hidrógeno de 5000 kPa. A continuación se hidrogena durante otras 48 h a +60°C con presión de hidrógeno de 8000 kPa. Tras filtración se concentra el filtrado en un rotavapor. El residuo se usa sin purificación adicional directamente en la reacción siguiente.

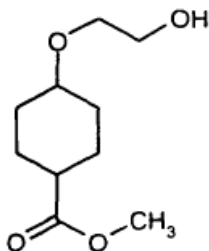
Rendimiento: 1,00 g (84% d. t., 87% de pureza)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,3 (s a, 1H), 4,52 (s a, 1H), 3,49-3,34 (m, 4H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1 H), 2,20-0,90 (m, 8H).

EM-CG (procedimiento 8): R_t = 1,43 min; EM (ESIpos): m/z = 222 [M+H]⁺

Ejemplo 2A

Éster metílico del ácido 4-(2-hidroxi)etoxi)ciclohexanocarboxílico



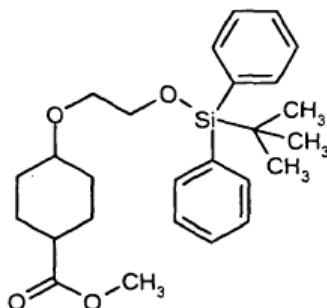
El producto bruto del ejemplo 1A se disuelve en 40 ml de metanol y se mezcla con 200 mg de intercambiador iónico Dowex 50 WX8-100 (previamente lavado 7 x con en cada caso 20 ml de ácido clorhídrico 2 M y a continuación 7 x con en cada caso 20 ml de metanol). Se agita durante 20 h a +64°C. Tras enfriamiento hasta TA se separa por filtración el intercambiador iónico y se concentra el filtrado en un rotavapor. El producto bruto se usa directamente sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 1,00 g (79% d. t., 76% de pureza)

EM-CG (procedimiento 8): R_t = 5,26 min; EM (ESIpos): m/z = 183 [M+H]⁺.

Ejemplo 3A

Éster metílico del ácido 4-(2- {[terc-butil(difenil)silil]oxi}etoxi)ciclohexanocarboxílico



El producto bruto del ejemplo 2A se disuelve en 20 ml de diclorometano y se mezcla con 0,83 ml (5,93 mmol) de trietilamina así como 1,54 ml (5,93 mmol) de terc-butildifenilclorosilano. Tras adición de 24,2 mg (0,20 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina se agita durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla después con en cada caso 10 ml de acetato de etilo y disolución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Tras separación de las fases se

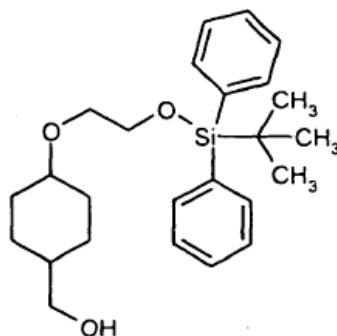
secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina en un rotavapor y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo 100:1 → 20:1).

Rendimiento: 1,90 g (87% d. t., mezcla *cis/trans*, 87% de pureza)

5 EM-CG (procedimiento 8): $R_t = 10,36$ min y $10,44$ min; EM (ESIpos): $m/z = 458 [M+NH_4]^+$.

Ejemplo 4A

[4-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etoxi)ciclohexil]metanol



10 Se disuelven 1,90 g (3,75 mmol, 87% de pureza) del compuesto del ejemplo 3A en 15 ml de dietiléter y se añaden gota a gota a una suspensión de 170,9 mg (4,50 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 15 ml de dietiléter. A continuación se agita durante 20 h a TA. Se añaden otros 136,7 mg (3,60 mmol) de hidruro de aluminio y litio y se agita la mezcla de nuevo durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla entonces con 257 μ l de agua y 257 μ l de disolución de hidróxido de potasio al 15%. Se añaden otros 10 ml de agua y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina en un rotavapor y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo 50:1 → 10:1).

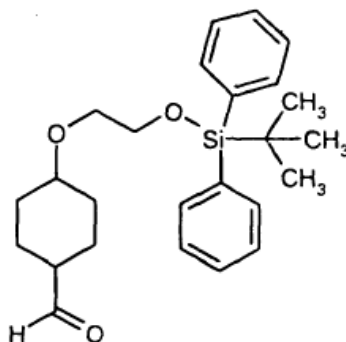
15 Rendimiento: 1,20 g (72% d. t., 93% de pureza, mezcla *cis/trans*)

RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,71$ - $7,63$ (m, 4H), $7,49$ - $7,39$ (m, 6H), $4,43$ - $4,30$ (m, 1H), $3,79$ - $3,70$ (m, 2H), $3,54$ - $3,46$ (m, 2H), $3,21$ - $3,14$ (m, 2H), $2,00$ - $1,56$ (m, 3H), $1,48$ - $0,78$ (m, 6H), $0,98$ (s, 9H).

EM-CL (procedimiento 12): $R_t = 3,10$ min y $3,16$ min; EM (ESIpos): $m/z = 435 [M+Na]^+$

20 Ejemplo 5A

4-(2- [[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etoxi)ciclohexanocarbaldehído

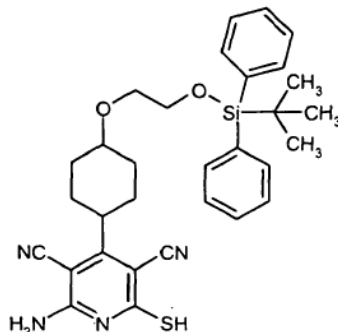


25 Se disuelven 553,7 mg (4,36 mmol) de dicloruro de ácido oxálico en 25 ml de diclorometano y se enfrían hasta -78°C . Se añaden lentamente 681,6 mg (8,72 mmol) de dimetilsulfóxido. A continuación se añade gota a gota una disolución de 1,20 g (2,91 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 10 ml de diclorometano. Se agita posteriormente durante 1 h a -78°C . Entonces se mezcla con 2,0 ml (14,54 mmol) de trietilamina y se deja calentar en el intervalo de 1 h hasta TA. La mezcla de reacción se añade después a 20 ml de una mezcla 1:1 de disolución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. Tras separación de las fases se extrae la fase acuosa aún dos veces con en cada caso 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se liberan del disolvente en un rotavapor. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 5:1).

30 Rendimiento: 1,00 g (84% d. t., mezcla *cis/trans*)

RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,57$, $9,53$ (2 s, 1H, *cis/trans*), $7,70$ - $7,62$ (m, 4H), $7,49$ - $7,38$ (m, 6H), $3,78$ - $3,71$ (m, 2H), $3,56$ - $3,42$ (m, 3H), $2,37$ - $2,28$ (m, 1H), $1,85$ - $1,74$ (m, 1H), $1,74$ - $1,48$ (m, 5H), $1,29$ - $1,1$ (m, 2H), $0,98$ (s, 9H).

35 EM-CG (procedimiento 8): $R_t = 9,95$ min y $9,98$ min; EM (ESIpos): $m/z = 428 [M+NH_4]^+$

Ejemplo 6A2-Amino-4-[4-(2-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]etoxi)ciclohexil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo

Se disuelven 1,00 g (2,44 mmol) del compuesto del ejemplo 5A en 10 ml de etanol seco y se mezclan con 512,1 mg (5,11 mmol) de cianotioacetamida así como 517,3 mg (5,11 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 6 h a reflujo y a continuación durante 20 h a TA. El disolvente se elimina después en un rotavapor. Se purifican 290 mg del producto bruto obtenido directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5). Se obtienen a este respecto los isómeros *cis/trans* en forma pura. Mediante separaciones por HPLC repetidas puede purificarse también el resto del producto; sin embargo se usa como mezcla de isómeros para la siguiente reacción.

Isómero *trans*:

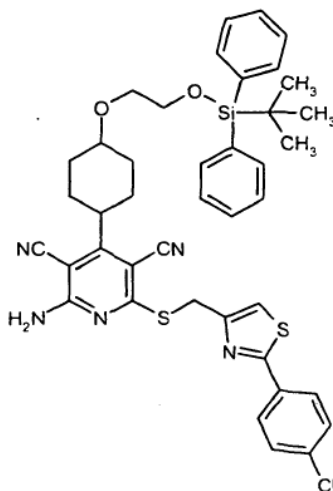
Rendimiento: 14 mg (1% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,89 (s a, 1H), 8,09-7,60 (s a, 2H), 7,71-7,62 (m, 4H), 7,50-7,39 (m, 6H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 2,93-2,78 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 4H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,27-1,10 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).

EM-CL (procedimiento 5): R_t = 4,55 min; EM (ESIpos): m/z = 574 [M+NH₄]⁺.Isómero *cis*:

Rendimiento: 33 mg (2% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,87 (s a, 1H), 7,82-7,56 (s a, 2H), 7,70-7,62 (m, 4H), 7,48-7,39 (m, 6H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,52-1,36 (m, 4H), 0,98 (s, 9H).

EM-CL (procedimiento 5): R_t = 4,65 min; EM (ESIneg): m/z = 555 [M-H]⁻.**Ejemplo 7A**2-Amino-4-[4-(2-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]etoxi)ciclohexil]-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo

Se disuelven 300 mg (0,32 mmol) del compuesto del ejemplo 6A (mezcla de isómeros) en 2,4 ml de DMF seca, se mezclan con 95 mg (0,39 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol así como 109 mg de hidrogenocarbonato de sodio y se agitan durante 8 h a TA. La mezcla se purifica después directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5), separándose los

isómero cis/trans.

Isómero trans:

Rendimiento: 35 mg (14% d. t.)

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,21-7,82 (s a, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 4H), 7,56 (d, 2H), 7,50-7,40 (m, 6H), 4,58 (s, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,23-1,11 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 3,76 min; EM (ESIpos): m/z = 764 [M+H]⁺.

Isómero cis:

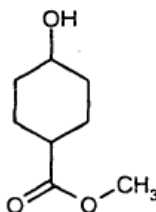
Rendimiento: 43 mg (17% d. t.)

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,16-7,22 (s a, 2H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 4H), 7,55 (d, 2H), 7,49-7,38 (m, 6H), 4,57 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,61 (s a, 1H), 3,50 (t, 2H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 4H), 0,99 (s, 9H).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 3,80 min; EM (ESIpos): m/z = 764 [M+H]⁺.

Ejemplo 8A

15 Éster metílico del ácido 4-hidroxiclohexanocarboxílico



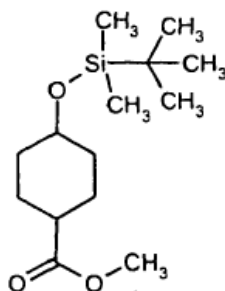
20 Se disuelven 5,00 g (34,68 mmol) de ácido 4-hidroxiclohexanocarboxílico en 80 ml de metanol y se mezclan lentamente con 2 ml de ácido sulfúrico conc. Se agita durante 20 h a reflujo. Tras enfriamiento hasta TA se vierte la mezcla de reacción cuidadosamente en una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de disolución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se separan las fases, y la fase orgánica se lava una vez con 20 ml disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina en un rotavapor. El producto bruto se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 4,5 g (74% d. t., 90% de pureza)

EM-CL (procedimiento 13): R_t = 1,17 min; EM (ESIpos): m/z = 1,59 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 9A

4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarboxilato de metilo



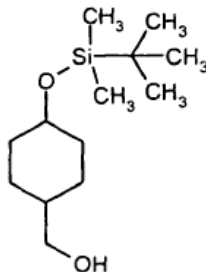
30 Se disuelven 2,00 g (11,38 mmol) del producto bruto del ejemplo 8A (90% de pureza) en 50 ml de DMF seca y se mezclan con 1,47 g (21,62 mmol) de imidazol así como 2,40 g (15,93 mmol) de cloruro *tert*-butildimetil-sililo. La mezcla de reacción se agita durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla después con en cada caso 40 ml de dietiléter y disolución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Tras separación de fases se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en un rotavapor. El producto bruto se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 3,9 g (100% d. t., 80% de pureza)

35 EM-CG (procedimiento 9): R_t = 7,30 min; EM (ESIpos): m/z = 215 [M-C₄H₉]⁺.

Ejemplo 10A

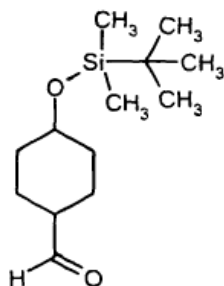
(4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metanol



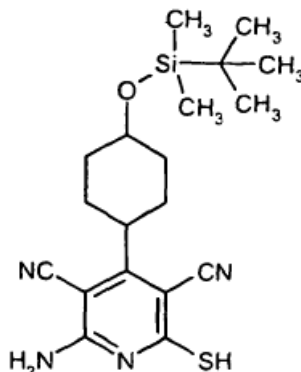
- 5 Se disuelven 200 mg (0,59 mmol) del producto bruto del ejemplo 9A (80% de pureza) en 1,5 ml de dietiléter. Esta disolución se añade gota a gota a TA a una suspensión de 13,4 mg (0,35 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 1,5 ml de dietiléter. Se agita durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla después con 12 μ l de agua, 12 μ l de disolución de hidróxido de potasio al 15% así como 3 ml de dietiléter y se agita durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se filtra a continuación a través de un cartucho que está cargado con 2,4 g de gel de sílice y 2,4 g de Extrelut (eluyente: diclorometano/etano) 10:1). El disolvente se elimina en un rotavapor y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo 20:1 \rightarrow 10:1).
- 10 Rendimiento: 88 mg (61% d. t.)
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,31 (t, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,43-1,20 (m, 7H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).
 EM-CG (procedimiento 9): R_t = 6,94 min; EM (ESIpos): m/z = 245 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 11A

4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarbaldehído



- 20 Se disuelven 0,93 g (7,31 mmol) de dicloruro de ácido oxálico en 50 ml de diclorometano, se enfrían hasta -78°C y se mezclan lentamente con 1,14 g (14,63 mmol) de dimetilsulfóxido. A continuación se añade una disolución de 1,49 g (4,88 mmol) del compuesto del ejemplo 10A (inclusive síntesis posterior), disueltos en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante 1 h a -78°C. Después se mezcla lentamente con 3,4 ml (24,38 mmol) de trietilamina y se calienta en el intervalo de 1 h hasta TA. La mezcla de reacción se mezcla entonces con 50 ml de acetato de etilo y 30 ml de disolución de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con en cada caso 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina en un rotavapor y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo 50:1 \rightarrow 10:1).
- 25 Rendimiento: 690 mg (56% d. t.)
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,53 (s, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,80-1,21 (m, 8H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).
- 30 EM-CG (procedimiento 9): R_t = 6,59 min; EM (ESIpos): m/z = 185 [M-C₄H₉]⁺.

Ejemplo 12A2-Amino-4-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo

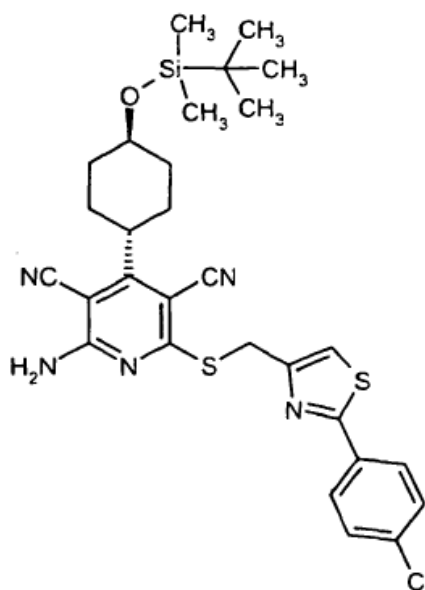
Se disuelven 690 mg (2,85 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 598 mg (5,98 mmol) de cianotioacetamida en 20 ml de etanol y se mezclan con 604 mg (5,98 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a +90°C. Tras enfriamiento hasta TA se agita posteriormente durante otras 20 h a TA. El precipitado resultante se separa por filtración con succión y se lava con 3 ml de etanol enfriado a 0°C. El filtrado conjunto se concentra en un rotavapor y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 µm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5), separándose los isómeros *cis*/*trans*.

Isómero *cis*:

Rendimiento: 197 mg (17% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,89 (s, 1H), 7,99-7,57 (s a, 2H), 4,10-4,04 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,51-2,32 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,57-1,39 (m, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).EM-CL (procedimiento 4): R_t = 3,10 min; EM (ESIpos): m/z = 389 [M+H]⁺.**Isómero *trans*:**

Rendimiento: 23 mg (2% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,99-12,82 (s a, 1H), 8,10-7,57 (s a, 2H), 3,68-3,54 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 4H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,37-1,21 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).EM-CL (procedimiento 13): R_t = 2,88 min; EM (ESIpos): m/z = 389 [M+H]⁺.**Ejemplo 13A**2-Amino-4-(*trans*-4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo

Se disponen 23 mg (0,06 mmol) del compuesto del ejemplo 12A (isómero *trans*), 17 mg (0,07 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 20 mg (0,24 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de DMF seca y

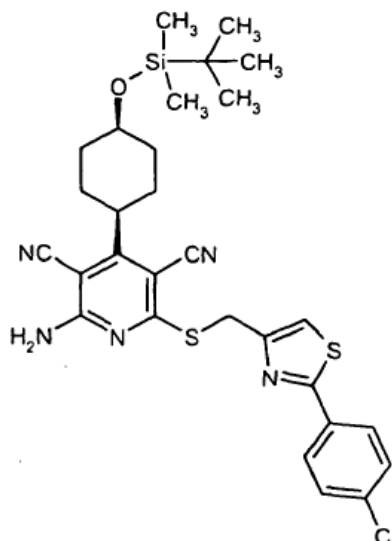
se agitan durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se purifica después directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQS-5 / 15 μm ; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

Rendimiento: 25 mg (71% d. t.)

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 5,33$ min; EM (ESIpos): $m/z = 596$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 14A

2-Amino-4-(*cis*-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)ciclohexil)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)piridin-3,5-dicarbonitrilo



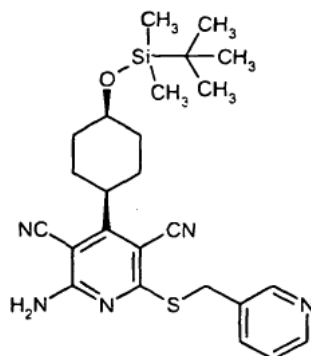
10 Se disponen 35 mg (0,08 mmol) del compuesto del ejemplo 12A (isómero *cis*), 23 mg (0,09 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 26 mg (0,31 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de DMF seca y se agitan durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se purifica después directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQS-5 / 15 μm ; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

Rendimiento: 24 mg (51% d. t.)

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 5,40$ min; EM (ESIpos): $m/z = 596$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 15A

2-Amino-4-(*cis*-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)ciclohexil)-6-(piridin-3-ilmetil)tio]piridin-3,5-dicarbonitrilo



20 Se disponen 97 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 12A (isómero *cis*), 46 mg (0,28 mmol) de clorhidrato de cloruro de 3-piridinmetilo y 78 mg (0,93 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de DMF seca y se agitan durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se filtra después y el filtrado se purifica directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm ; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

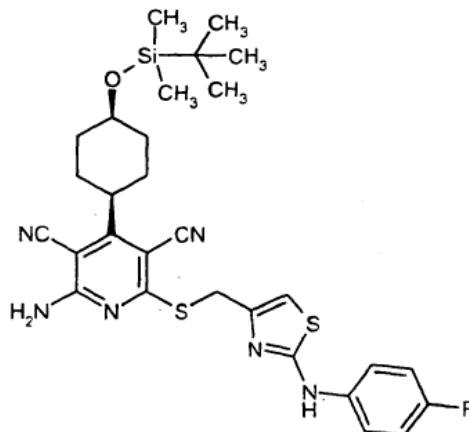
Rendimiento: 80 mg (72% d. t.)

25 RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,70$ (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,20-7,72 (s a, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,36 (dc, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

EM-CL (procedimiento 12): $R_t = 3,03$ min; EM (ESIpos): $m/z = 480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16A

2-Amino-4-(*cis*-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-6-[[{2-[(4-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil}tio]piridin-3,5-dicarbonitrilo



5 Se disuelven 43 mg (0,26 mmol) de 4-fluorofenilurea y 31 mg (0,24 mmol) de 1,3-dicloroacetona en 2 ml de DMF y se agitan durante 3 h a +80°C. Tras enfriamiento hasta TA se mezcla la mezcla de reacción con 93 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 12A (isómero *cis*) así como 78 mg (0,93 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y se agita durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se purifica después directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 µm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

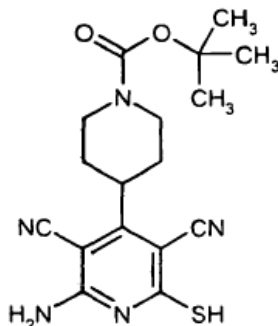
10 Rendimiento: 66 mg (43% d. t.)

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10,22 (s, 1H), 8,05-7,87 (s a, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,12 (t, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,05 (s a, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,48-2,71 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

EM-CL (procedimiento 13): R_t = 3,49 min; EM (ESIpos): m/z = 595 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 17A

4-(2-Amino-3,5-diciano-6-mercaptopiridin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



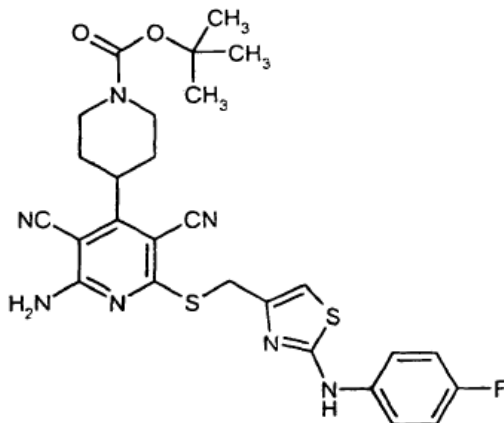
20 Se disuelven 3,00 g (14,07 mmol) de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 2,82 g (28,13 mmol) de cianotioacetamida en 32 ml de etanol y se mezclan con 2,85 g (28,13 mmol) de 4-metilmorfolina. Se agita durante 4 h a reflujo y a continuación se agita durante otras 8 h a TA. La mezcla de reacción se concentra después en un rotavapor y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 50:1 → 5:1). El producto obtenido se usa sin purificación adicional en las reacciones siguientes. Rendimiento: 2,59 g (32% d. t., 63% de pureza)

EM-CL (procedimiento 13): R_t = 2,02 min; EM (ESIneg): m/z = 358 [M-H]⁻.

25

Ejemplo 18A

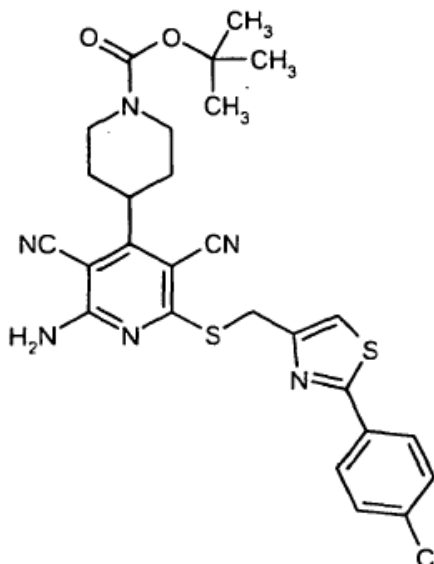
4-{2-Amino-3,5-diciano-6-[[2-[(4-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil]tio]-piridin-4-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



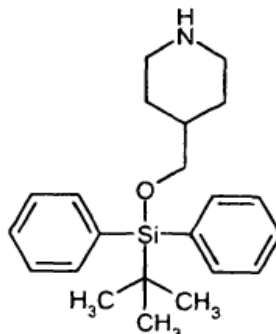
- 5 Se disuelven 100 mg (0,20 mmol) del compuesto del ejemplo 17A (70% de pureza) y 130 mg (0,24 mmol) de 4-(clorometil)-*N*-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina (a partir de 4-fluorofeniltiourea y 1,3-dicloroacetona) en 2,5 ml de DMF seca y se mezclan con 100 mg (0,98 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 8 h a TA. Tras filtración se concentra el filtrado a vacío y el residuo que queda se purifica mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).
- 10 Rendimiento: 40 mg (32% d. t., 88% de pureza)
EM-CL (procedimiento 13): R_t = 2,89 min; EM (ESIpos): m/z = 566 [M+H]⁺.

Ejemplo 19A

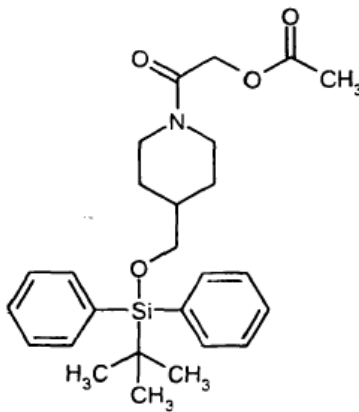
4-(2-Amino-6-[[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]tio]-3,5-dicianopiridin-4-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 15 El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 18A partiendo del ejemplo 17A y 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol.
Rendimiento: 41 % d. t.
EM-CL (procedimiento 13): R_t = 3,20 min; EM (ESIpos): m/z = 567 [M+H]⁺.

Ejemplo 20A4-({*tert*-Butil(difenil)silil}oxi)metil)piperidina

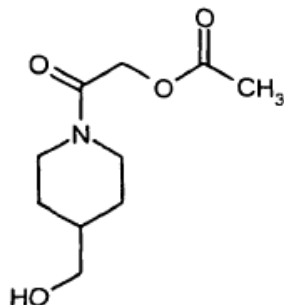
- 5 Se disuelven 5,00 g (43,41 mmol) de 4-piperidinmetanol en 400 ml de diclorometano y se mezclan sucesivamente con 9,1 ml (65,11 mmol) de trietilamina, 212 mg (1,74 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 16,9 ml (65,12 mmol) de *tert*-butildifenilclorosilano. La mezcla de reacción se agita durante 8 h a TA. Tras adición de 50 ml de diclorometano se lava una vez con 20 ml de agua y una vez con 20 ml de disolución acuosa sat. de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. El producto bruto se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.
- 10 Rendimiento: 21,16 g (96% d. t., 70% de pureza)
EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 1,91$ min; EM (ESIpos): $m/z = 354$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 21AAcetato de 2-[4-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil]piperidin-1-il]-2-oxoetilo

- 15 Se suspenden 5 g del producto bruto del ejemplo 20A en 24 ml de diclorometano y se enfrían a 0°C. Se añaden 1,88 g (13,79 mmol) de cloruro del ácido acetoxiacético y 5,9 ml (42,42 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 8 h a TA. Tras adición de 25 ml de diclorometano se lava una vez con 10 ml de agua y una vez con 10 ml de disolución acuosa sat. de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 1:1).
- 20 Rendimiento: 4,04 g (84% d. t.)
EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,21$ min; EM (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 22A

Acetato de 2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-oxoetilo



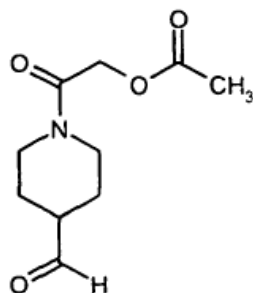
5 Se disuelven 4,04 g (8,91 mmol) del compuesto del ejemplo 21A en 69 ml de THF seco y se mezclan con 9,8 mol (9,8 mmol) de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. La mezcla de reacción se agita durante 48 h a TA. El disolvente se elimina después en un rotavapor y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 200:1 → 1:1).

Rendimiento: 800 mg (42% d. t.)

EM-CG (procedimiento 8): $R_t = 6,59$ min; EM (ESIpos): $m/z = 216$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 23A

Acetato de 2-(4-formilpiperidin-1-il)-2-oxoetilo



15 Se disuelven 600 mg (2,79 mmol) del compuesto del ejemplo 22A en 6 ml de diclorometano seco y se mezclan con 1,5 g de tamiz molecular pulverizado (4Å) y 490 mg (4,18 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina. A continuación se añaden 49 mg (0,14 mmol) de perrutenato de tetrapropilamonio y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se purifica después directamente mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 100:1 → 20:1).

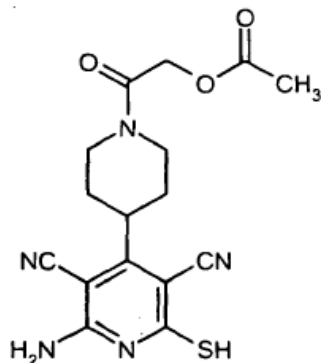
Rendimiento: 194 mg (33% d. t.)

EM-CG (procedimiento 8): $R_t = 6,78$ min; EM (ESIpos): $m/z = 214$ $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 24A

Acetato de 2-[4-(2-amino-3,5-diciano-6-mercaptopiridin-4-il)piperidin-1-il]-2-oxoetilo



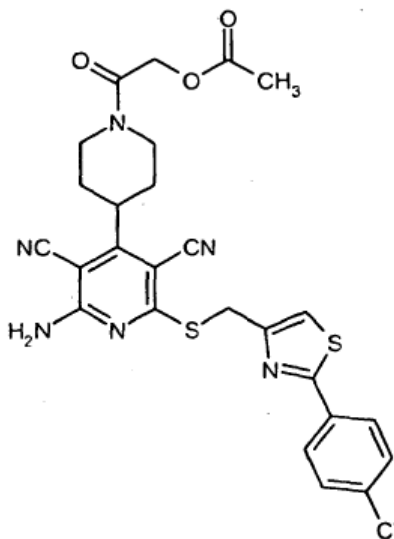
5 Se disponen 194 mg (0,91 mmol) del compuesto del ejemplo 23A y 182 mg (1,82 mmol) de cianotioacetamida en 2 ml de etanol seco y se mezclan con 184 mg (1,82 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a +78°C. Tras enfriamiento hasta TA se agita posteriormente durante otras 8 h a esta temperatura. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 20:1 → 1:1). El producto obtenido se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

10 Rendimiento: 102 mg (17% d. t., 55% de pureza)

EM-CL (procedimiento 12): $R_t = 1,13$ min; EM (ESIpos): $m/z = 360$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 25A

Acetato de 2-[4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio]-3,5-dicianopiridin-4-il]-piperidin-1-il]-2-oxoetilo



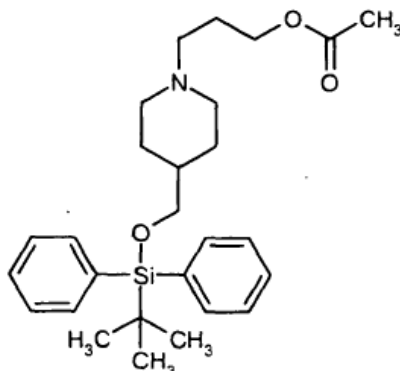
15 Se disuelven 34 mg (0,06 mmol) del compuesto del ejemplo 24A en 1,2 ml de DMF seca y se mezclan con 17 mg (0,07 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol así como 19 mg (0,23 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 8 h a TA. La mezcla de reacción se filtra después y el filtrado se mezcla con aproximadamente 0,5 ml de agua. El precipitado resultante se separa por filtración con succión y se seca a vacío a +50°C.

20 Rendimiento: 29 mg (74% d. t., 88% de pureza)

EM-CL (procedimiento 3): $R_t = 2,58$ min; EM (ESIpos): $m/z = 567$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 26A

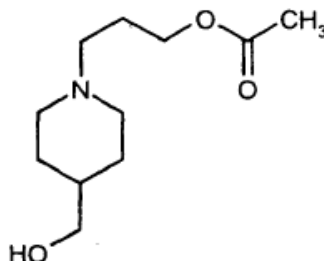
Acetato de 3-(4-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)metil)piperidin-1-il]propilo



- 5 Se disuelven 5,00 g (12,44 mmol) del compuesto del ejemplo 20A en 57 ml de acetonitrilo y se mezclan con 4,51 g (24,89 mmol) de acetato de 3-bromopropilo así como 3,44 g (24,89 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita durante 8 h a +80°C. Tras filtración se elimina el disolvente en un rotavapor. El residuo se suspende en 50 ml de acetato de etilo y se lava respectivamente una vez con 10 ml de agua y 10 ml de disolución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina en un rotavapor. El producto bruto se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.
- 10 Rendimiento: 6,38 g (93% d. t., 82% de pureza)
EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 4,64$ min; EM (ESIpos): $m/z = 454$ [M+H]⁺.

Ejemplo 27A

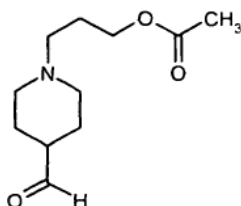
Acetato de 3-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]propilo



- 15 Se disuelven 6,38 g (14,06 mmol) del producto bruto del ejemplo 26A en 108 ml de THF seco y se mezclan con 4,04 g (15,47 mmol) de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio. La mezcla de reacción se agita durante 48 h a TA. Tras eliminación del disolvente se purifica el residuo directamente mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 20:1 → 1:1).
Rendimiento: 1,59 g (53% d. t.)
- 20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 4,39$ (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,37-2,24 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,39-1,23 (m, 1H), 1,17-1,02 (m, 2H).
EM (ESIpos): $m/z = 216$ [M+H]⁺.

Ejemplo 28A

Acetato de 3-(4-formilpiperidin-1-il)propilo



25

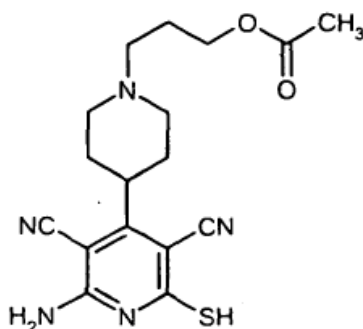
Se disuelven 1,36 g (6,30 mmol) del compuesto del ejemplo 27A en 14 ml de diclorometano seco y se mezclan sucesivamente con 3,39 g de tamiz molecular (4Å), 1,11 g (9,44 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina así como 111 mg (0,32 mmol) de perrutenato de tetrapropilamonio. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a TA y entonces directamente se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 100:1 → 10:1).

Rendimiento: 634 mg (48% d. t.)

EM-CG (procedimiento 8): $R_t = 5,53$ min; EM (ESIpos): $m/z = 214$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 29A

Acetato de 3-[4-(2-amino-3,5-diciano-6-mercaptopiridin-4-il)piperidin-1-il]propilo



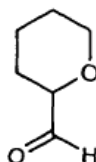
Se disponen 508 mg (2,38 mmol) del compuesto del ejemplo 28A y 477 mg (4,77 mmol) de cianotioacetamida en 5 ml de etanol y se mezclan con 482 mg (4,77 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a +78°C. Tras enfriamiento hasta TA se agita posteriormente durante otras 8 h a esta temperatura. El disolvente se elimina en un rotavapor, el residuo se pone sobre tierra de diatomeas y entonces se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 50:1 → 3: 1).

Rendimiento: 435 mg (48% d. t.)

EM-CL (procedimiento 14): $R_t = 2,09$ min; EM (ESIpos): $m/z = 360$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 30A

Tetrahydro-2H-piran-2-carbaldehído



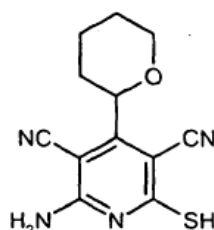
Se disuelven 1000 mg (8,61 mmol) de 2-(hidroximetil)-tetrahydro-2H-pirano en 27 ml de diclorometano seco y se mezclan con 1,5 g de tamiz molecular pulverizado (4Å) así como 1,5 g (12,91 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina. A continuación se añaden 151 mg (0,43 mmol) de perrutenato de tetrapropilamonio y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a TA. Tras eliminación del disolvente se purifica previamente la mezcla de reacción mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 200:1 → 20:1). El producto obtenido se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 502 mg (51% d. t.)

EM-CG (procedimiento 8): $R_t = 2,07$ min; EM (ESIpos): $m/z = 114$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 31A

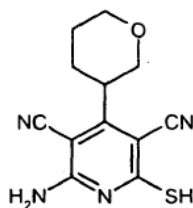
2-Amino-6-mercapto-4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



- 5 Se disuelven 370 mg (2,66 mmol) del producto bruto del ejemplo 30A y 921 mg (9,20 mmol) de cianotioacetamida en 8,2 ml de etanol y se mezclan con 930 mg (9,20 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a +78°C. Tras enfriamiento hasta TA se agita posteriormente durante otras 8 h a esta temperatura. Tras eliminación del disolvente se purifica previamente la mezcla de reacción directamente mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 200:1 → 20:1). El producto obtenido se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.
 Rendimiento: 387 mg (26% d. t., 76% de pureza)
 EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 1,93$ min; EM (ESIpos): $m/z = 261$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 32A

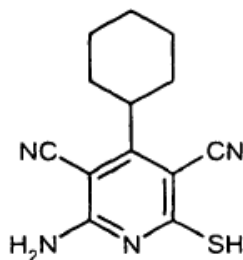
- 10 2-Amino-6-mercapto-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



- 15 Se disuelven 670 mg (5,87 mmol) de tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído [que puede prepararse de acuerdo con E. J. Corey *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 120, 13000-13001 (1998)] y 1,23 g (12,33 mmol) de cianotioacetamida en 11 ml de etanol y se mezclan con 1,23 g (12,33 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a +78°C. Tras enfriamiento hasta TA se agita posteriormente durante otras 8 h a esta temperatura. A este respecto precipita un precipitado amarillo. Éste se separa por filtración, se adsorbe sobre tierra de diatomeas y se purifica previamente mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 200:1 → 1:1). El producto obtenido se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.
 Rendimiento: 564 mg (25% d. t., 69% de pureza)
 20 EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 1,62$ min; EM (ESIpos): $m/z = 261$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 33A

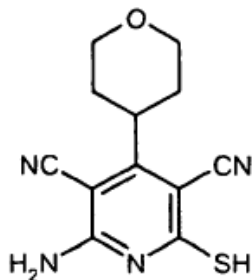
2-Amino-4-ciclohexil-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



- 25 Se disuelven 4,00 g (35,66 mmol) de ciclohexilcarbaldehído y 7,14 g (71,32 mmol) de cianotioacetamida en 80 ml de etanol y se mezclan con 7,21 g (71,32 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a +78°C. Tras enfriamiento hasta TA se agita posteriormente durante otras 8 h a esta temperatura. Tras separación por filtración con succión del precipitado producido se concentra el filtrado en un rotavapor y el residuo que queda se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 100:1 → 20:1).
 Rendimiento: 7,78 g (82% d. t.)
 30 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,37$ (s a, 2H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,75-1,54 (m, 3H), 1,37-1,08 (m, 3H).
 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 2,21$ min; EM (ESIpos): $m/z = 259$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 34A

2-Amino-6-mercapto-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



5 Se disuelven 600 mg (5,26 mmol) de tetrahidropiran-4-carbaldehído y 1,05 g (10,50 mmol) de cianotioacetamida en 10 ml de etanol y se mezclan con 1,06 g (10,50 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a +80°C. El precipitado producido se separa por filtración y se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

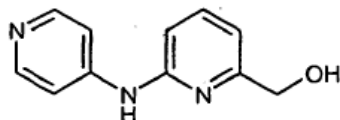
Rendimiento: 720 mg (45% d. t., 87% de pureza)

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,94 (s a, 1H), 7,82 (s a, 2H), 3,99 (dd, 2H), 3,38 (dd, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,60 (d, 2H).

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 261 [M+H]⁺.

Ejemplo 35A

[6-(Piridin-4-ilamino)piridin-2-il]metanol



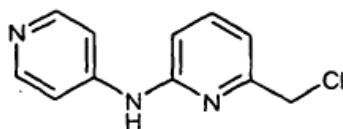
15 Se agitan 1,35 g (14,3 mmol) de 4-aminopiridina y 1,34 g (7,1 mmol) de (6-bromopiridin-2-il)-metanol durante 4 h a 150°C. Tras enfriamiento hasta TA se mezcla la mezcla de reacción con 50 ml de acetonitrilo y se agita durante 20 min. El precipitado producido se separa por filtración con succión a 0°C y se lava con 10 ml de acetonitrilo.

Rendimiento: 1,25 g (39% d. t., 89% de pureza)

EM-CL (procedimiento 14): R_t = 1,76 min; EM (ESIpos): m/z = 202 [M+H]⁺.

Ejemplo 36A

6-(Clorometil)-N-piridin-4-il-piridin-2-amina



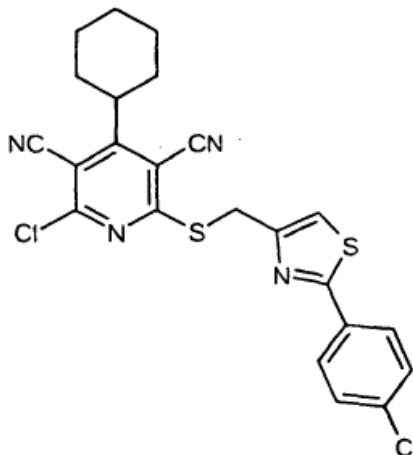
25 Se disponen 50 mg (0,22 mmol) del compuesto del ejemplo 35A y 53 mg (0,44 mmol) de cloruro de tionilo a 0°C en 1,5 ml de diclorometano y tras calentamiento hasta TA se agita durante 12 h a esta temperatura. El disolvente se elimina en un rotavapor y el producto que queda directamente se hace reaccionar posteriormente.

Rendimiento: 65 mg (99% d. t., 74% de pureza)

EM-CL (procedimiento 14): R_t = 2,26 min; EM (ESIpos): m/z = 220 [M+H]⁺.

Ejemplo 37A

2-Cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-ciclohexilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



5 Se disponen 1,63 g (13,91 mmol) de nitrito de isopentilo y 1,87 g (13,91 mmol) de cloruro de cobre(II) en 18 ml de acetonitrilo y se mezclan con 1,08 g (2,32 mmol) del compuesto del ejemplo 29. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a +60°C. Tras enfriamiento hasta TA se mezcla la mezcla de reacción con 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrae dos veces con en cada caso 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con 15 ml de disolución acuosa sat. de cloruro de sodio. Tras secado sobre sulfato de magnesio se elimina el disolvente en un rotavapor. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo 100:1 → 5:1).

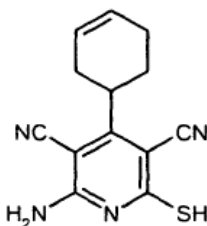
Rendimiento: 626 mg (56% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,94 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,08-2,96 (m, 1H), 2,04-1,78 (m, 6H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,42-1,11 (m, 2H).

15 EM-CL (procedimiento 12): R_t = 3,37 min; EM (ESIpos): m/z = 485 [M+H]⁺.

Ejemplo 38A

2-Amino-4-ciclohex-3-en-1-il-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



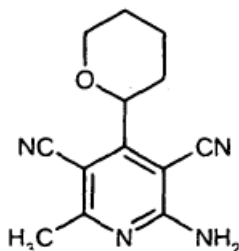
20 El compuesto del título puede obtenerse de manera análoga al ejemplo 33A mediante reacción de ciclohex-3-en-1-carbaldehído con 2 equivalentes de cianotioacetamida en presencia de 4-metilmorfolina.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 12,91 (s, 1H), 8,09-7,56 (s a, 2H), 5,82-5,71 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2:29-2,03 (m, 4H), 1,78 (d, 1H).

EM-CL (procedimiento 5): R_t = 2,82 min; EM (ESIpos): m/z = 257 [M+H]⁺.

Ejemplo 39A

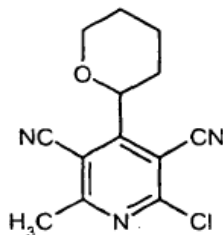
2-Amino-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



- 5 Se disuelven 870 mg (7,62 mmol) de tetrahydro-2H-piran-2-carbaldehído, 504 mg (7,62 mmol) de dinitrilo del ácido malónico y 626 mg (7,62 mmol) de nitrilo del ácido 3-aminocrotónico en 8,4 ml de etanol seco. La disolución se enfría a 0°C y se mezcla en porciones con 412 mg (7,62 mmol) de metilato de sodio. La mezcla de reacción se calienta a continuación hasta TA y se agita durante 10 min. Después se calienta durante 10 h a reflujo. Tras el enfriamiento se separa por filtración con succión el precipitado marrón producido, se lava tres veces con en total 100 ml de etanol y a continuación se seca a vacío a 50°C. El producto se usa sin purificación adicional en la reacción
- 10 siguiente. Una purificación puede realizarse por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 µm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).
Rendimiento: 610 mg (20% d. t., 61 % de pureza)
EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,45$ min; EM (ESIpos): $m/z = 243$ [M+H]⁺.

Ejemplo 40A

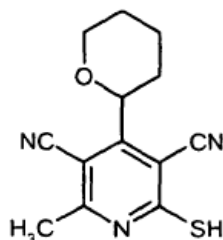
- 15 2-Cloro-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



- 20 Se disponen 610 mg (2,52 mmol) del compuesto del ejemplo 39A en 44 ml de acetonitrilo y se mezclan con 590 mg (5,04 mmol) de nitrito de isopentilo así como 677 mg (5,04 mmol) de cloruro de cobre(II). La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 60°C. La mezcla de reacción se mezcla después con 40 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrae tres veces con en cada caso 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina en un rotavapor. El producto se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.
Rendimiento: 471 mg (53% d. t., 75% de pureza)
EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 2,50$ min; EM (ESIpos): $m/z = 262$ [M+H]⁺.

Ejemplo 41A

2-Metil-6-sulfanil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



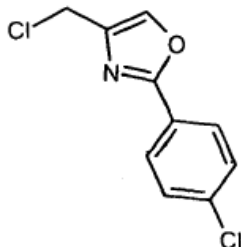
- 30 Se disponen 471 mg (1,35 mmol) del compuesto del ejemplo 40A en 4 ml de DMF seca y se mezclan con 126 mg (1,62 mmol) de sulfuro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a TA. El disolvente se elimina a continuación en un rotavapor y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 200:1 → 5:1).

Rendimiento: 232 mg (64% d. t.)

EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 2,01$ min; EM (ESIpos): $m/z = 260$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 42A

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



5

Se combinan 408 mg (3,21 mmol) de 1,3-dicloroacetona y 500 mg (3,21 mmol) de 4-clorobenzamida y se agitan durante 1 h a 135°C. A continuación se enfría hasta TA, se mezcla cuidadosamente con 1,1 ml de ácido sulfúrico conc. y se agita posteriormente durante 5 min. La mezcla se vierte entonces cuidadosamente en hielo. El precipitado se separa por filtración con succión y se lava posteriormente con agua. Tras secado se usa el producto bruto sin purificación adicional en la reacción siguiente.

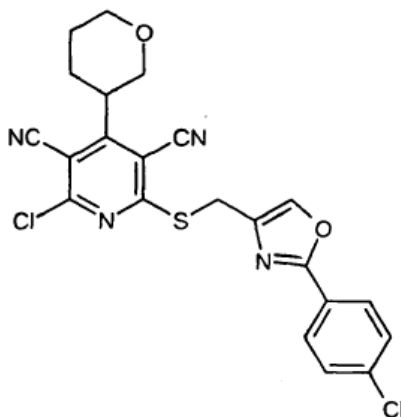
10

Rendimiento: 426 mg (49% d. t., 85% de pureza)

EM-CL (procedimiento 14): $R_t = 3,78$ min; EM (ESIpos): $m/z = 228$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 43A

rac-2-Cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



15

Se disponen 244 mg (2,08 mmol) de nitrito de isopentilo y 280 mg (2,08 mmol) de cloruro de cobre(II) en 26 ml de acetonitrilo y a TA se mezcla con 470 mg (1,04 mmol) del compuesto del ejemplo 58. Se agita durante 3 h a 60°C. Tras enfriamiento hasta TA se mezcla la disolución de reacción con 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se extrae dos veces con en cada caso 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se suspende el residuo en 20 ml de etanol y se separa por filtración con succión el precipitado. El sólido obtenido se seca a vacío. El producto bruto se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente. Una purificación es posible por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

20

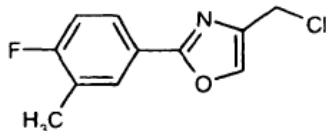
Rendimiento: 239 mg (40% d. t., 82% de pureza)

25

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 6,45$ min; EM (ESIpos): $m/z = 471$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 44A

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



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

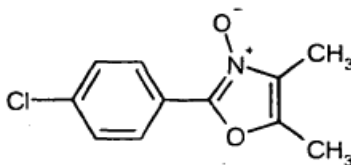
Rendimiento: 2,05 g (64% d. t., 90% de pureza)

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

Los otros 4-(clorometil)-2-aril-1,3-oxazoles usados para la síntesis de ejemplos de realización se preparan de manera análoga a partir de los correspondientes productos de partida que pueden obtenerse comercialmente.

Ejemplo 45A

3-Óxido de 2-(4-clorofenil)-4,5-dimetil-1,3-oxazol



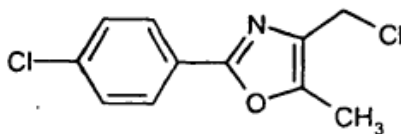
15 Se disponen 1,00 g (9,89 mmol) de diacetilmonoxima y 1,53 g (10,88 mmol) de 4-clorobenzaldehído en 2 ml (34,94 mmol) de ácido acético glacial. Entonces se introduce durante 30 min gas cloruro de hidrógeno con enfriamiento de la mezcla de reacción. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con 10 ml de dietiléter. Precipita un precipitado que se separa por filtración con succión y se lava dos veces con en cada caso 2 ml de dietiléter. El precipitado se resuspende en aproximadamente 5 ml de agua y la suspensión se ajusta básicamente con amoníaco. Se extrajo entonces cuatro veces con en cada caso 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en un rotavapor. El residuo se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

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

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

Ejemplo 46A

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



30 Se disponen 1,00 g (4,47 mmol) del compuesto del ejemplo 45A en 15 ml de cloroformo y se mezclan cuidadosamente con 1,5 ml (16,10 mmol) de cloruro de fosforilo. La mezcla de reacción se calienta durante 30 min con agitación a reflujo. La mezcla de reacción se enfría a continuación a 0°C y se ajusta de manera débilmente básica mediante adición de amoníaco. La mezcla se extrae tres veces con en cada caso 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con en cada caso 5 ml de agua y a continuación se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se elimina en un rotavapor. El residuo se usa sin purificación adicional en etapas siguientes.

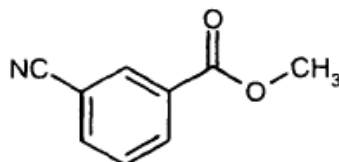
Rendimiento: 1,33 g (96% d. t., 78% de pureza)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,95$ (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

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

Ejemplo 47A

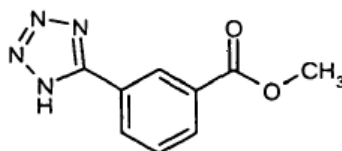
3-Cianobenzoato de metilo



5 Se disponen 100 mg (0,68 mmol) de ácido 3-cianobenzoico en 4 ml de tolueno y 3,5 ml de metanol y a TA se mezclan con 0,51 ml (1,02 mmol) de una disolución 2 M de trimetilsilildiazometano en n-hexano. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a TA. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se seca el residuo a vacío. El producto se obtiene de manera pura y directamente se hace reaccionar posteriormente.

Rendimiento: 116 mg (100% d. t.)

EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 1,93$ min; EM (ESIpos): $m/z = 162$ $[M+H]^+$.

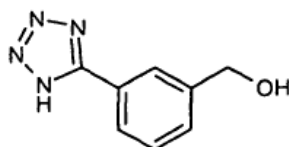
10 **Ejemplo 48A**3-(1*H*-Tetrazol-5-il)benzoato de metilo

15 Se disponen 1,00 g (6,21 mmol) del compuesto del ejemplo 47A en 18 ml de DMF seca. A continuación se añaden 2,42 g (37,23 mmol) de azida de sodio y 1,99 g (37,23 mmol) de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 h a 120°C. Tras enfriamiento hasta TA se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 30 ml de agua helada y 10 ml de acetato de etilo. A esta mezcla se añaden 2,57 g (37,23 mmol) de nitrito de sodio para eliminar el exceso de azida. A continuación se ajusta mediante adición de ácido clorhídrico 6 N el valor de pH a 1-2 y se agita durante 30 min a TA. La mezcla se extrae tres veces con en cada caso 20 ml de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y THF. El precipitado resultante se separa por filtración con succión y se seca a vacío. Para el aislamiento de

20 producto adicional se lava la fase orgánica separada en cada caso una vez con en cada caso 10 ml de agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Tras secado sobre sulfato de magnesio se elimina el disolvente en un rotavapor. Ambos sólidos se combinan y se usan en la etapa siguiente.

Rendimiento: 1,18 g (91% d. t.)

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,87$ min; EM (ESIpos): $m/z = 205$ $[M+H]^+$.

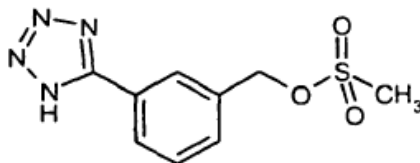
25 **Ejemplo 49A**[3-(1*H*-Tetrazol-5-il)fenil]metanol

30 Se disponen 438 mg (11,56 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 60 ml de THF seco, se enfrían a 0°C y se mezclan con una disolución de 1,18 g (5,78 mmol) del compuesto del ejemplo 48A en 40 ml de THF seco. Se deja que la mezcla de reacción llegue a TA y se agita durante 2 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se mezcla entonces cuidadosamente a 0°C con ácido clorhídrico 4 M hasta que ya no se desarrolle hidrógeno. La disolución se extrae después tres veces con en cada caso 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan en cada caso una vez con en cada caso 10 ml de agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se seca el residuo a vacío. El producto

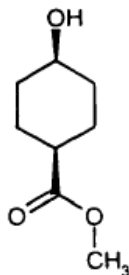
35 se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

Rendimiento: 0,80 g (77% d. t.)

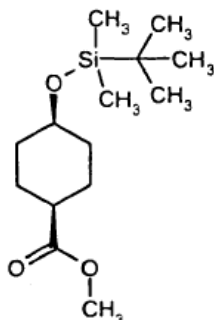
EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 0,90$ min; EM (ESIpos): $m/z = 177$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 50AMetanosulfonato de 3-(1*H*-tetrazol-5-il)encilo

- 5 Se disuelven 50 mg (0,28 mmol) del compuesto del ejemplo 49A en 5 ml de diclorometano seco y se mezclan con 33 ml (0,43 mmol) de cloruro de ácido metansulfónico así como 0,06 ml (0,43 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 10 h a TA. La mezcla de reacción se diluye entonces con 10 ml de diclorometano y se lava en cada caso una vez con en cada caso 5 ml de agua, ácido clorhídrico 1 N y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se obtiene un sólido que se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.
- 10 Rendimiento: 65 mg (40% d. t., 44% de pureza)
EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 1,58$ min; EM (ESIpos): $m/z = 255$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 51A*cis*-4-Hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo

- 15 Se disponen 2,95 litros de metanol y 9,7 ml de ácido sulfúrico conc. y a TA se mezclan en porciones con 175,0 g (1,21 mol) de *cis*-ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico. Se agita durante 16 h a TA. El disolvente se elimina después casi completamente en un rotavapor y el residuo se suspendió en 2 litros de una mezcla 1:1 de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. Las fases se separan, y la fase orgánica se lava con 1 litro de disolución acuosa de cloruro de amonio al 10% y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente acetato de etilo/éter de petróleo 3:7 → 1:1).
- 20 Rendimiento: 128,4 g (60% d. t., 89% de pureza)
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,89$ (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,90-1,58 (m, 8H).
EM-CG (procedimiento 8): $R_t = 4,10$ min; EM (ESIpos): $m/z = 140$ $[M-H_2O]^+$.

Ejemplo 52A*cis*-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarboxilato de metilo

Se disuelven 99,0 g (0,63 mol) del compuesto del ejemplo 51A en 2 litros de DMF seca y a TA se mezclan con 132,0 g (0,88 mol) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo así como 80,9 g (1,19 mol) de imidazol. Se agita durante 16 h a TA. El disolvente se elimina después en un rotavapor casi hasta sequedad y el residuo se suspende en 2 litros de una mezcla 1:1 de *tert*-butilmetiléter y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en un rotavapor. El producto se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

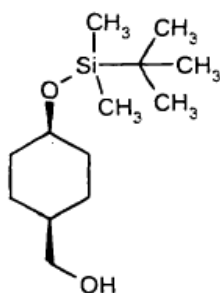
Rendimiento: 160,3 g (94% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,89 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 4H), 1,55-1,41 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

EM-CG (procedimiento 8): R_t = 4,96 min; EM (ESIpos): m/z = 273 [M+H]⁺.

Ejemplo 53A

cis-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metanol



Se disponen 2,8 g (73,96 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 250 ml de *tert*-butilmetiléter y a TA se mezclan gota a gota con una disolución de 22,9 g (84,05 mmol) del compuesto del ejemplo 52A en 250 ml de *tert*-butilmetiléter. Se agita durante 16 h a 40°C. A continuación se añaden otros 0,7 g (18,44 mmol) de hidruro de aluminio y litio y se calienta la mezcla de reacción durante 10 h a reflujo. Tras enfriamiento hasta TA se mezcla cuidadosamente con 20 ml de agua. A continuación se añaden 20 ml de una disolución al 15% de hidróxido de potasio en agua. Las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina en un rotavapor. El producto obtenido se usa sin purificación adicional en la reacción siguiente.

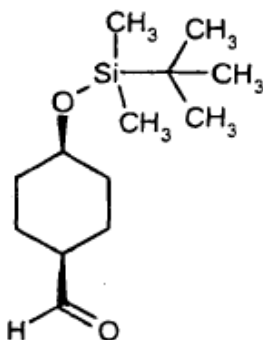
Rendimiento: 21,1 g (100% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,96-3,91 (s a, 1H), 3,48-3,40 (s a, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,53-1,35 (m, 8H), 0,87 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

EM-CG (procedimiento 8): R_t = 4,77 min; EM (ESIpos): m/z = 245 [M+H]⁺.

Ejemplo 54A

cis-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarbaldehído

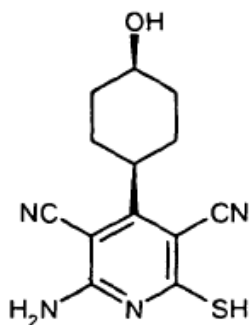


Se disuelven 16,4 g (129,47 mmol) de dicloruro de ácido oxálico en 600 ml de diclorometano y se enfrían hasta -78°C. Entonces se añaden gota a gota lentamente 20,2 g (258,95 mmol) de dimetilsulfóxido. Se agita posteriormente durante 5 min. Tras adición de una disolución de 21,1 g (86,32 mmol) del compuesto del ejemplo 53A en 200 ml de diclorometano se agita durante 1 h a -78°C. Entonces se añaden gota a gota lentamente 60 ml (431,58 mmol) de trietilamina. A continuación se calienta en el intervalo de una hora hasta TA y se mezcla la mezcla de reacción después con 500 ml de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina en un rotavapor. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente éter de petróleo → éter de petróleo/acetato de etilo 9:1). Rendimiento: 15,6 g (75% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,90-3,82 (s a, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Ejemplo 55A

2-Amino-4-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



5

Se disponen 15,6 g (64,35 mmol) del compuesto del ejemplo 54A y 13,53 g (135,13 mmol) de cianotioacetamida en 450 ml de etanol y se mezclan con 9,86 g (135,13 mmol) de 4-metilmorfolina. Se calienta durante 4 h a reflujo y a continuación se agita posteriormente durante 16 h a TA. Precipita un precipitado que se separa por filtración con succión (y corresponde al compuesto objetivo protegido con *tert*-butildimetilsililo). El filtrado se libera del disolvente en un rotavapor y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (procedimiento 20).

10

Rendimiento: 2,55 g (14% d. t.)

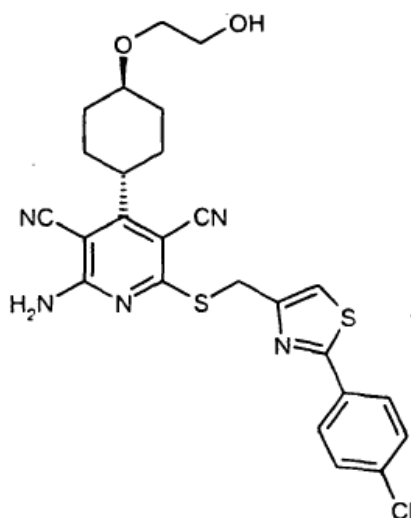
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,95-12,83 (s a, 1H), 8,06-7,52 (s a, 2H), 4,88-4,46 (s a, 1H), 3,46-3,22 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,13-1,92 (m, 4H), 1,77-1,67 (m, 3H), 1,28-1,12 (m, 3H).

EM-CL (procedimiento 21): R_t = 0,53 min; EM (ESIpos): m/z = 275 [M+H]⁺.

15 Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio-4-[*trans*-4-(2-hidroxi-etoxi)ciclohexil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



20

Se disuelven 35 mg (0,05 mmol) del compuesto del ejemplo 7A (isómero *trans*) en 5 ml de THF seco, se mezclan con 18 mg (0,07 mmol) de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio y se agita durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla entonces con 15 ml de acetato de etilo. Se lava dos veces con en cada caso 3 ml de disolución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

25

Rendimiento: 19 mg (79% d. t.)

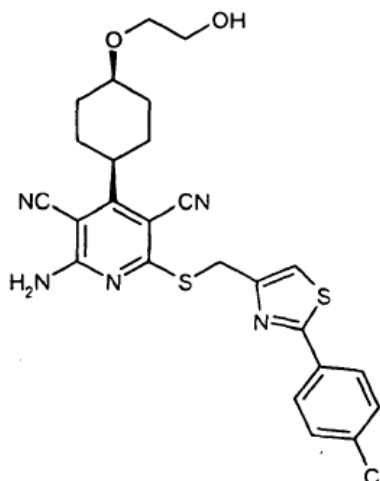
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,32-7,77 (s a, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,51-3,42 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,81-1,71

(m, 2H), 1,26-1,12 (m, 2H).

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 3,86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 526$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-[cis-4-(2-hidroxi-etoxi)ciclo-hexil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



5

Se disuelven 43 mg (0,06 mmol) del compuesto del ejemplo 7A (isómero cis) en 5 ml de THF seco, se mezclan con 22 mg (0,08 mmol) de fluoruro de tetra-n-butilamonio y se agita durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla entonces con 15 ml de acetato de etilo. Se lava dos veces con en cada caso 3 ml de disolución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se purifica el producto bruto mediante cromatografía en primer lugar mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5) y entonces otra vez en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 200:1 \rightarrow 10:1).

Rendimiento: 21 mg (68% d. t.)

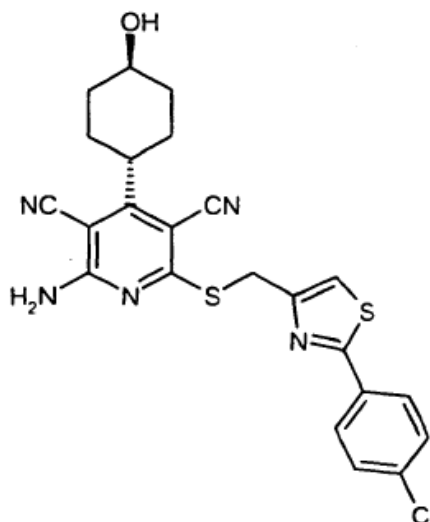
RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,18-7,82$ (s a, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,31 (t, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 4H).

15

EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 3,89$ min; EM (ESIpos): $m/z = 526$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-(trans-4-hidroxiciclohexil)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



20

Se disuelven 25 mg (0,04 mmol) del compuesto del ejemplo 13A (isómero trans) en 1 ml de acetonitrilo seco y se mezclan con 0,1 ml (2,30 mmol) de ácido fluorhídrico al 40%. Se agita la mezcla de reacción durante 2 h a TA. La

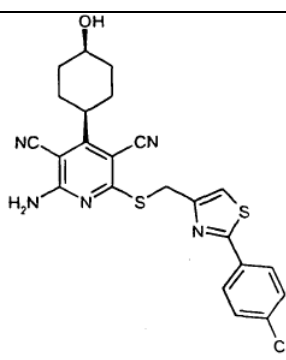
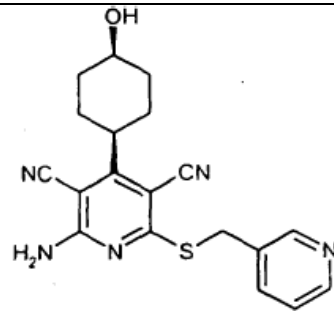
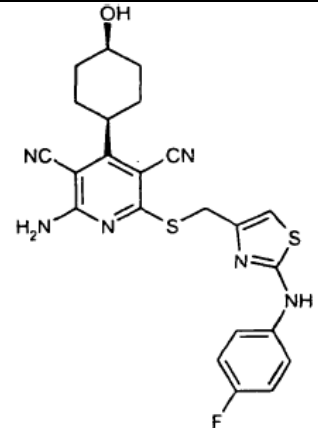
mezcla de reacción se agita después directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm ; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

Rendimiento: 20 mg (99% d. t.)

5 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,21-7,81 (s a, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 4H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,28-1,14 (m, 2H).

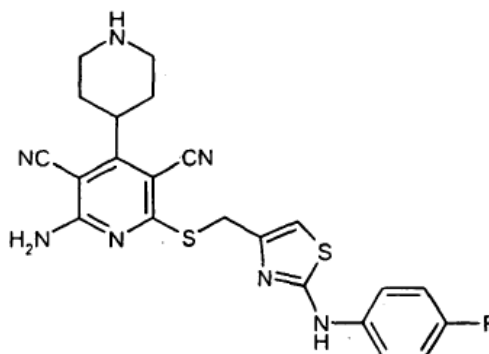
EM-CL (procedimiento 7): R_t = 3,65 min; EM (ESIpos): m/z = 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 3 a partir de los correspondientes compuestos de partida:

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R_t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN- ^1H (DMSO- d_6): δ =
4	 <p>(88% d. t.)</p>	3,75 min (7); m/z = 482	8,21-7,80 (s a, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,38 (d, 1 H), 3,90 (s a, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,52-1,35 (m, 4H).
5	 <p>(33% d. t.)</p>	1,49 min (4); m/z = 366	8,74 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,27-7,70 (s a, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (s a, 1H), 3,89 (s a, 1H), 2,99-2,78 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,51-1,36 (m, 4H).
6	 <p>(96% d. t.)</p>	2,40 min (13); m/z = 481	10,21 (s, 1H), 8,16-7,75 (s a, 2H), 7,60 (dd, 2H), 7,12 (pseudo-t, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 3,90 (s a, 1 H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 4H).

Ejemplo 7

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



5 Se disuelven 40 mg (0,07 mmol) del compuesto del ejemplo 18A en 0,9 ml de dioxano y se mezclan con 0,9 ml de una disolución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a TA y a continuación se purifica directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

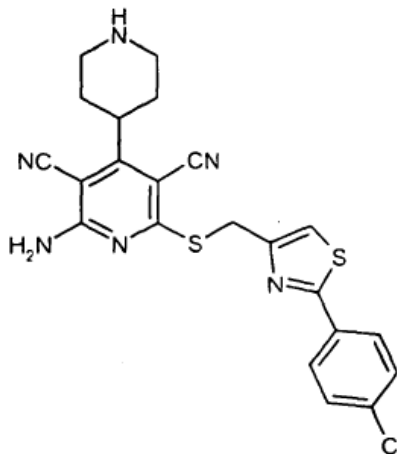
Rendimiento: 17 mg (52% d. t.)

10 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,27 (s, 1H), 8,20-7,72 (s a, 2H), 7,61 (dd, 2H), 7,12 (dd, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,53-3,37 (m, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,54 (d, 2H).

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 1,52 min; EM (ESIpos): m/z = 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

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



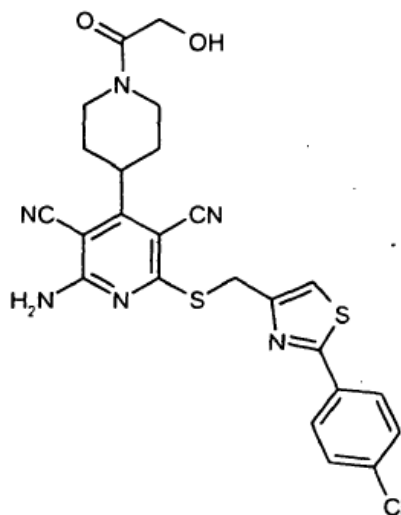
15 El compuesto del título se obtiene de manera análoga partiendo del ejemplo 19A.

Rendimiento: 57% d. t.

EM-CL (procedimiento 12): R_t = 1,74 min; EM (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-(1-glicololpiperidin-4-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



Se disuelven 29 mg (0,05 mmol) del compuesto del ejemplo 25A en una mezcla de 1,5 ml de dioxano y 0,8 ml de agua y se mezclan con 2,4 mg (0,10 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a TA. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

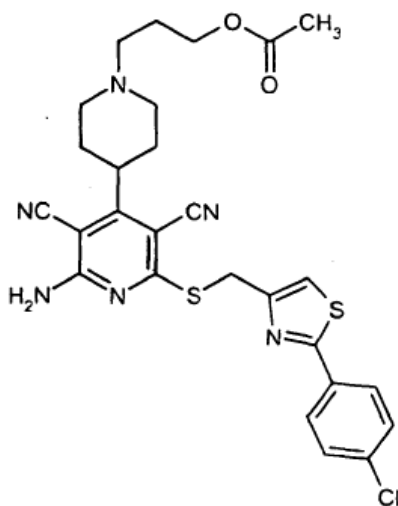
Rendimiento: 13 mg (47% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,29-7,83 (s a, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,61-4,47 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,17-4,03 (m, 2H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,19-2,97 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H).

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 2,47 min; EM (ESIpos): m/z = 525 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

Acetato de 3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]-piperidin-1-il}propilo

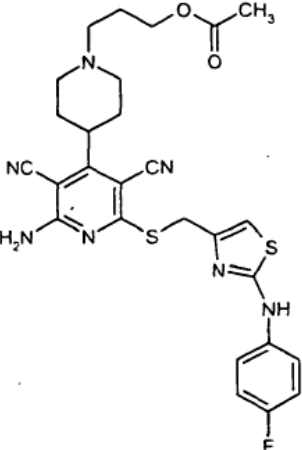
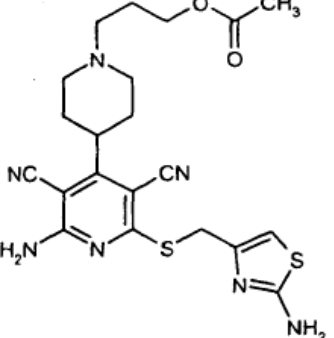


Se disuelven 60 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 29A en 3 ml de DMF seca y se mezclan sucesivamente con 46 mg (0,19 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 53 mg (0,63 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 8 h a TA. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se purifica el residuo directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

Rendimiento: 65 mg (72% d. t.)

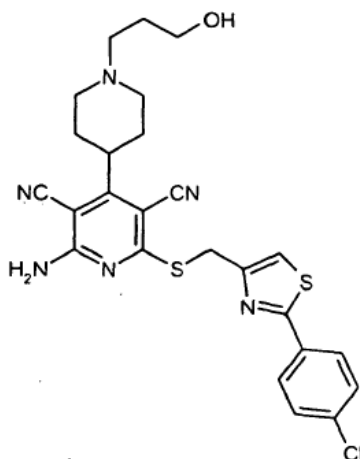
EM-CL (procedimiento 3): R_t = 1,77 min; EM (ESIpos): m/z = 568 [M+H]⁺.

Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 10 a partir de los correspondientes compuestos de partida:

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
11	 <p>(12% d. t.)</p>	1,71 min (4); m/z = 566	10,21 (s, 1H), 8,20-7,87 (s a, 2H), 7,59 (dd, 2H), 7,12 (pseudo-t, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1 H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H).
12	 <p>(54% d. t.)</p>	2,27 min (14); m/z = 472	

Ejemplo 13

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



Se disponen 65 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 10 en una mezcla de 3,5 ml de dioxano y 1,7 ml de agua y se mezclan con 11 mg de hidróxido de litio. Se agita en primer lugar durante 8 h a TA. Después se añaden otra vez 22 mg de hidróxido de litio y se agita la mezcla durante otras 16 h a TA. El disolvente se elimina entonces en un rotavapor. El residuo se suspende en 10 ml de acetato de etilo y se lava una vez con 3 ml de disolución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente diclorometano/etanol 50:1 → 10:1).

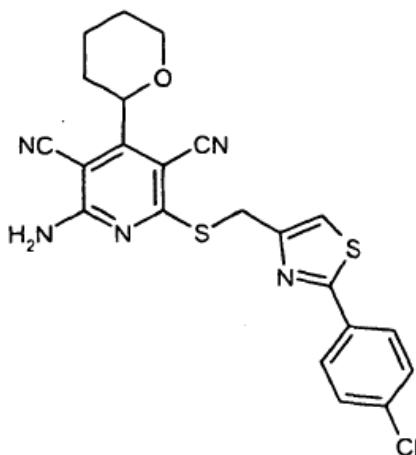
Rendimiento: 12 mg (19% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,25-7,77 (s a, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,41 (s a, 1H), 3,42 (s a, 2H), 3,00 (d, 2H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 4H).

EM-CL (procedimiento 5): R_t = 2,67 min; EM (ESIpos): m/z = 525 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

rac-2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



Se suspenden 33 mg (0,10 mmol) del compuesto del ejemplo 31A, 29 mg (0,12 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 33 mg (0,39 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agita durante 20 h a TA. Tras filtración de la mezcla de reacción se purifica directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

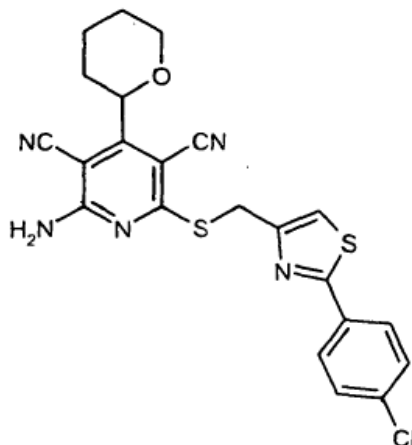
Rendimiento: 30 mg (66% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,27-7,82 (s a, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,74-1,48 (m, 5H).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 3,15 min; EM (ESIpos): m/z = 468 [M+H]⁺.

Ejemplo 15 y ejemplo 16

ent-2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo (*enantiómero 1* y *enantiómero 2*)



Se disuelven 20 mg del compuesto del ejemplo 14 en 0,5 ml de metanol así como 4,5 ml de *tert*-butilmetiléter y se separan en los enantiómeros por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 10):

Ejemplo 15 (enantiómero 1):

Rendimiento: 8 mg

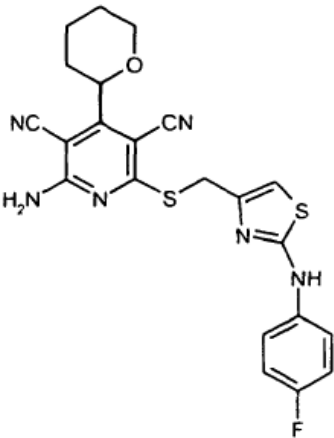
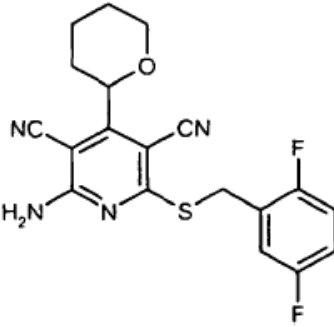
5 HPLC (procedimiento 10): $R_t = 8,13$ min; ee >98%.

Ejemplo 16 (enantiómero 2):

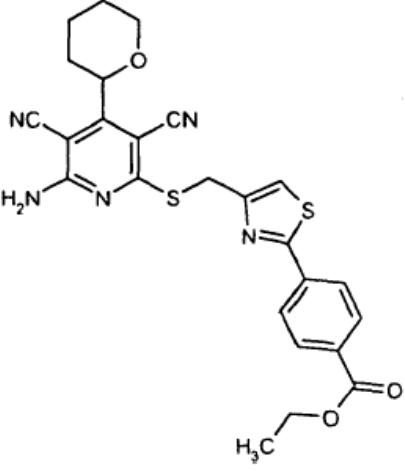
Rendimiento: 9 mg

HPLC (procedimiento 10): $R_t = 8,62$ min; ee >98%.

10 Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 14 a partir de los correspondientes compuestos de partida en forma racémica:

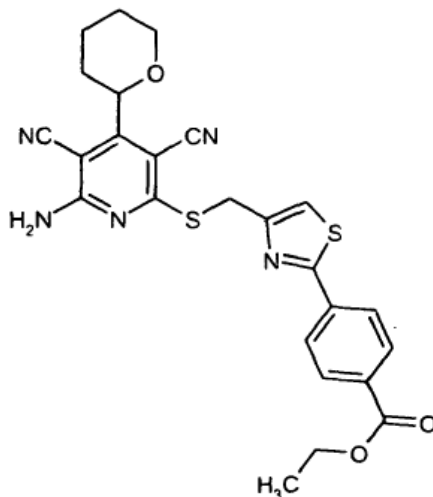
N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R_t [min] (procedimiento); EM (ESI):m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
17	 <p>(39% d. t.)</p>	1,71 min (4); m/z = 467	10,20 (s, 1 H), 8,19-7,83 (s a, 2H), 7,58 (dd, 2H), 7,11 (pseudo-t, 2H), 6,91 (s, 1 H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,03 (d, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,75-3,50 (m, 5H).
18	 <p>(45% d. t.)</p>	2,48 min (12); m/z = 387	8,36-7,74 (s a, 2H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 5H).

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI):m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ=
19	 <p>(49% d. t.)</p>	4,22 min (5); m/z = 506	8,30-7,89 (s a, 2H), 8,03 (s, 4H), 7,96 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,34 (c, 2H), 4,02 (d, 1 H), 3,54-3,46 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,33 (t, 3H).

Ejemplo 20 y ejemplo 21

5 *ent*-4-[4-({[6-Amino-3,5-diciano-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)]piridin-2-il]tio}metil)-1,3-tiazol-2-il]benzoato de etilo (*enantiómero 1* y *enantiómero 2*)



Se disuelven 500 mg del compuesto del ejemplo 19 a aproximadamente 40°C en 35 ml de 2-propanol y se separan en los enantiómeros por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 11):

Ejemplo 20 (enantiómero 1):

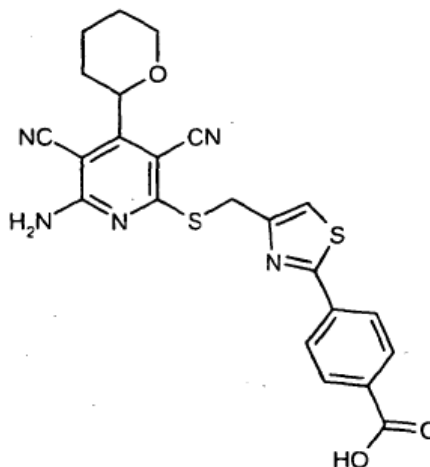
10 Rendimiento: 231 mg
HPLC (procedimiento 11): R_t = 9,70 min; ee >99%
Rotación óptica: -0,059° (c = 0,45 g / 100 ml, cloroformo).

Ejemplo 21 (enantiómero 2):

15 Rendimiento: 209 mg
HPLC (procedimiento 11): R_t = 11,74 min; ee >98%
Rotación óptica: +0,054° (c = 0,49 g / 100 ml, cloroformo).

Ejemplo 22

rac-Ácido 4-(4-({[6-amino-3,5-diciano-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)piridin-2-il]tio}metil)-1,3-tiazol-2-il]benzoico

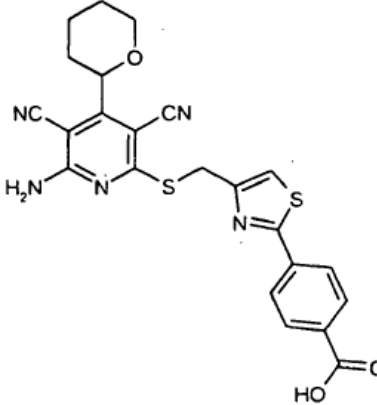


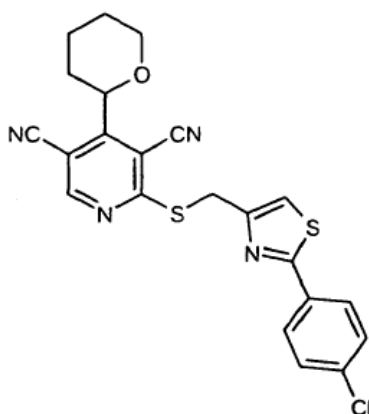
- 5 Se disuelven 50 mg (0,10 mmol) del compuesto del ejemplo 19 y 16 mg (0,40 mmol) de hidróxido de sodio en una mezcla de 4 ml de 1,2-dimetoxietano, 1 ml de etanol y 4 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a TA. Tras eliminación del disolvente se purifica directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQS-5, 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5 con adición del 0,1% de ácido clorhídrico). Rendimiento: 29 mg (61% d. t.)
- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,26-7,85 (s a, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,76-1,50 (m, 5H).
EM-CL (procedimiento 5): R_t = 3,53 min; EM (ESIpos): m/z = 478 [M+H]⁺.

Los enantiómeros mencionados en la siguiente tabla se obtienen de manera análoga a partir del ejemplo 20 o el ejemplo 21:

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺ ; rotación óptica	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
23 (<i>ent</i> -1)	<p>(69% d. t.)</p>	3,53 min (5); m/z = 478; +0,025° (c = 0,465 g /100 ml, metanol)	13,18 (s, 1H), 8,31-7,85 (s a, 2H), 8,04 (s, 4H), 7,94 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 5H).

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R_t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$; rotación óptica	RMN- 1H (DMSO- d_6): δ =
24 (<i>ent-2</i>)	 <p>(59% d. t.)</p>	3,53 min (5); m/z = 478; -0,032° (c = 0,465 g /100 ml, metanol)	

Ejemplo 25*rac-2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo*

5

Se disponen 100 mg (0,21 mmol) del compuesto del ejemplo 14 en 5 ml de THF seco y se mezclan con 167 mg (1,42 mmol) de nitrito de isopentilo y 3 mg (0,02 mmol) de cloruro de cobre(II). La mezcla de reacción se agita durante 8 h a TA. Tras adición nueva de 3 mg (0,02 mmol) de cloruro de cobre(II) se agita la mezcla de reacción durante otras 12 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla entonces con 6 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrae dos veces con en cada caso 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con 5 ml de disolución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con 5 ml de disolución acuosa sat. de cloruro de sodio. A continuación se seca sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

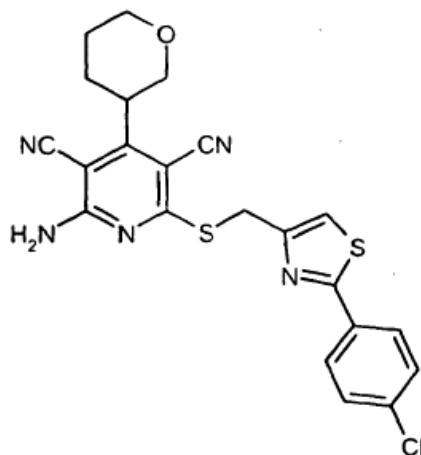
10 Rendimiento: 43 mg (44% d. t.)

15 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,19 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,04 (s, 4H), 7,81 (s, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,73-1,52 (m, 4H).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 2,69 min; EM (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

rac-2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



5 Se disponen 50 mg (0,13 mmol) del compuesto del ejemplo 32A, 39 mg (0,16 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 45 mg (0,54 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 3 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a TA y entonces se purifica directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

Rendimiento: 37 mg (58% d. t.)

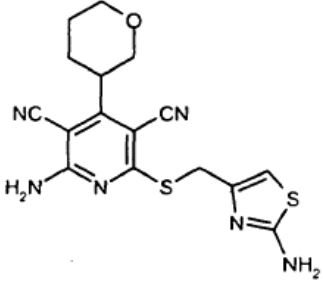
10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,28-7,83 (s a, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,23 (dc, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,77-1,56 (m, 2H).

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 3,98 min; EM (ESIpos): m/z = 468 [M+H]⁺.

Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 26 a partir de los correspondientes compuestos de partida:

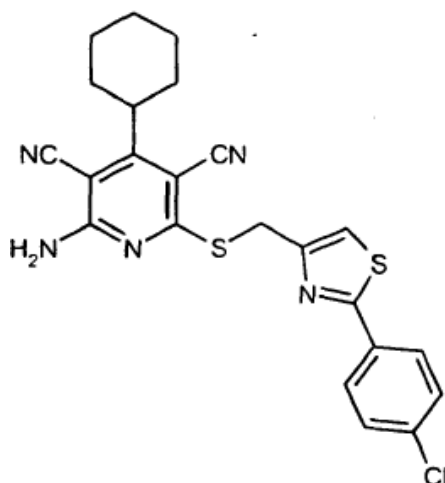
N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
27	<p>(31% d. t.)</p>	3,54 min (7); m/z = 467	10,21 (s, 1 H), 8,26-7,86 (s a, 2H), 7,60 (dd, 2H), 7,13 (pseudo-t, 2H), 6,93 (s, 1 H), 4,51 (s, 2H), 3,96-3,88 (m, 1 H), 3,82 (d, 2H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,24 (dc, 1H), 1,89 (d, 1H), 1,78-1,56 (m, 2H).

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
28	 <p>(40% d. t.)</p>	2,07 min (5); m/z = 373	8,19-7,80 (s a, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,24 (dc, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,77-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 29

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-ciclohexilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



5

Se disponen 2,00 g (5,42 mmol) del compuesto del ejemplo 33A en 111 ml de DMF seca y se mezcla con 1,46 g (5,96 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol así como 1,82 g (21,68 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a TA. La mezcla de reacción se diluye después con 20 ml de agua y se extrae dos veces con en cada caso 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con 15 ml de disolución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice 60 (eluyente: gradiente ciclohexano/acetato de etilo 50:1 → 2:1).

10

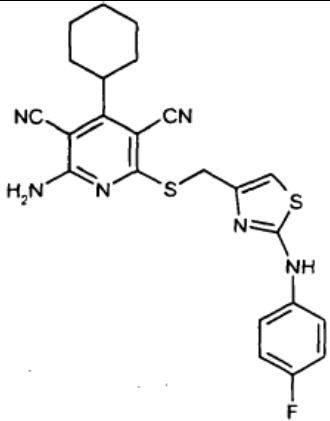
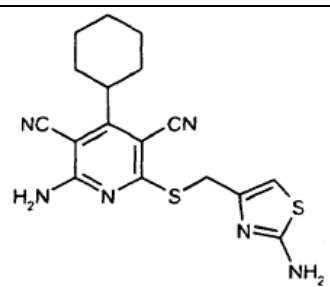
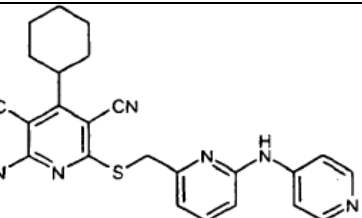
Rendimiento: 1,08 g (40% d. t.)

15

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,20-7,80 (s a, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 3H), 1,37-1,10 (m, 3H).

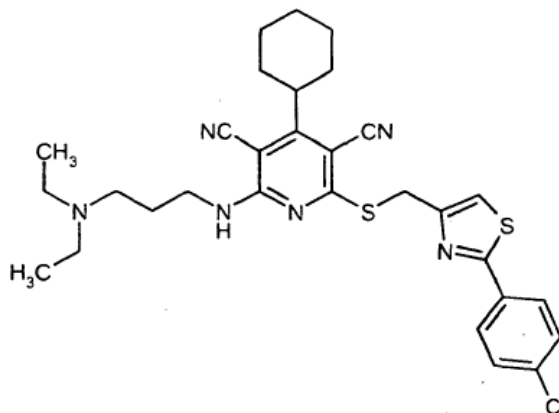
EM-CL (procedimiento 12): R_t = 3,10 min; EM (ESIpos): m/z = 466 [M+N]⁺.

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)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
30	 <p>(31 % d. t.)</p>	2,79 min (12); m/z =465	10,20 (s, 1 H), 7,96 (s a, 2H), 7,59 (dd, 2H), 7,11 (dd, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 3H), 1,39-1,12 (m, 3H).
31	 <p>(40% d. t.)</p>	2,15 min (15); m/z =37	7,92 (s a, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 3H), 1,38-1,12 (m, 3H).
32	 <p>(10% d. t.)</p>	1,87 min (13); m/z =442	8,83 (d, 2H), 8,69 (s, 2H), 8,29-7,78 (s a, 2H), 8,11 (t, 1H), 7,88 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,01 (d, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 3H), 1,37-1,12 (m, 3H).

Ejemplo 33

2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-ciclohexil-6-[[3-(dietilamino)propil]-amino]piridin-3,5-dicarbonitrilo



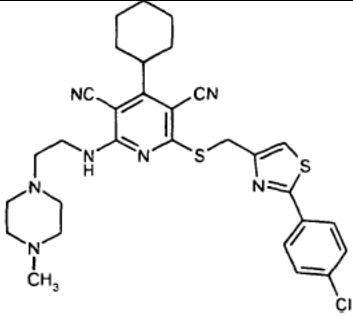
5 Se disuelven 50 mg (0,10 mmol) del compuesto del ejemplo 37A y 30 mg (0,23 mmol) de 3-(dietilamino)-propilamina en 0,7 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a TA y entonces se purifica directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

Rendimiento: 35 mg (58% d. t.)

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,58 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 6H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 3H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,39-1,14 (m, 3H), 0,89 (t, 6H).

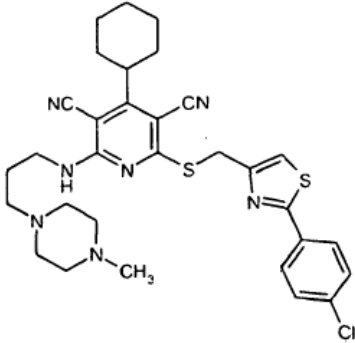
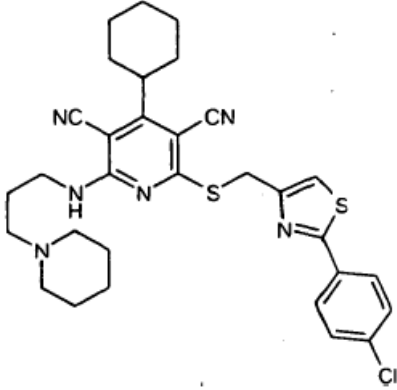
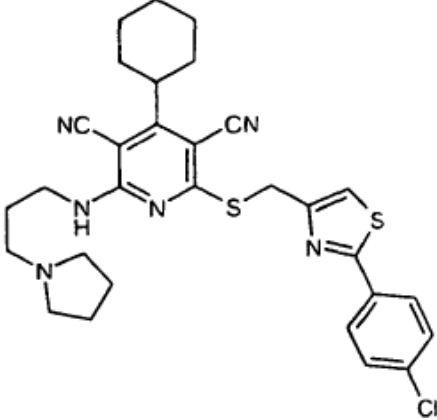
EM-CL (procedimiento 2): R_t = 4,66 min; EM (ESIpos): m/z = 579 [M+H]⁺.

Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 33 a partir de los correspondientes compuestos de partida:

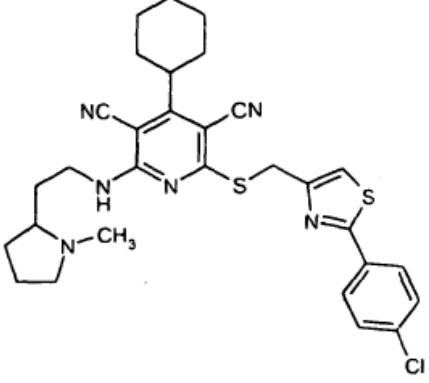
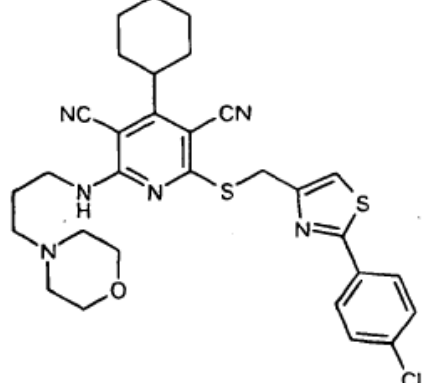
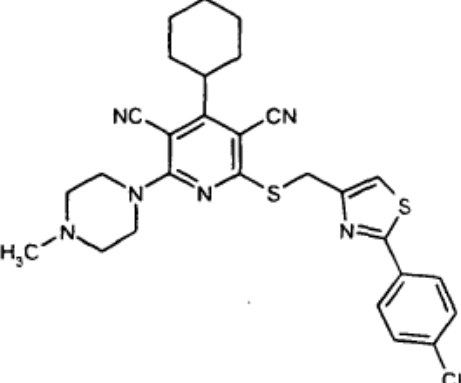
N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
34	 <p>(64% d. t.)</p>	4,51 min (2); m/z = 592	7,93 (d, 2H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,37-2,11 (m, 8H), 2,08 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 3H), 1,39-1,15 (m, 3H).

15

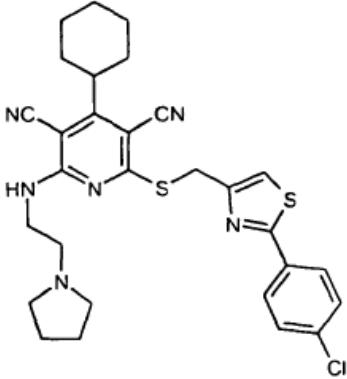
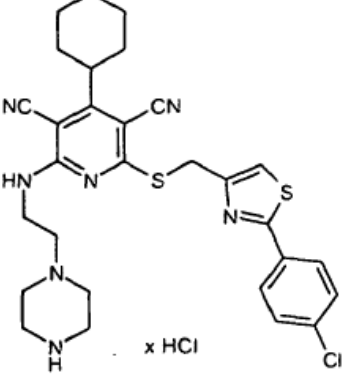
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆):δ =
35	 <p>(8% d. t.)</p>	4,66 min (2); m/z = 606	8,11 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,47 (c, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,32-2,10 (m, 9H), 2,07 (s, 3H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 3H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,38-1,14 (m, 4H).
36	 <p>(69% d. t.)</p>	4,63 min (2); m/z = 591	8,21-8,15 (m, 1 H), 7,93 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 6H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 3H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 4H), 1,39-1,14 (m, 5H).
37	 <p>(71 % d. t.)</p>	4,64 min (2); m/z = 577	

(continuación)

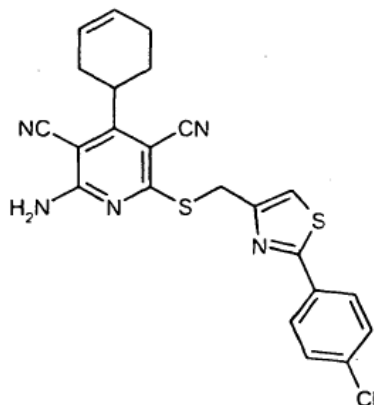
N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
38	 <p>(73% d. t.)</p>	4,63 min (2); m/z = 577	8,79-8,73 (m, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,61-3,02 (m, 1H), 3,48-3,33 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,03-1,88 (m, 3H), 1,87-1,66 (m, 7H), 1,65-1,51 (m, 3H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,38-1,13 (m, 3H).
39	 <p>(93% d. t.)</p>	4,55 min (2); m/z = 593	8,18-8,09 (m, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,54-3,41 (m, 6H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,30-2,16 (s a, 6H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,39-1,13 (m, 3H).
40	 <p>(92% d. t.)</p>	2,53 min (12); m/z = 549	7,94 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,80 (s a, 4H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 3H), 1,38-1,16 (m, 3H).

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
41	 <p>(47% d. t.)</p>	2,09 min (12); m/z = 563	7,99-7,90 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,53 (c, 2H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 4H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 3H), 1,61-1,53 (m, 4H), 1,38-1,15 (m, 3H).
42	 <p>x HCl (77% d. t.)</p>	2,20 min (12); m/z = 578	

Ejemplo 43

2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-ciclohex-3-en-1-ilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



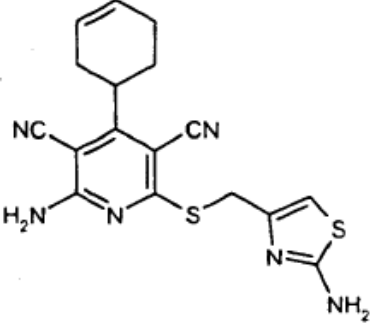
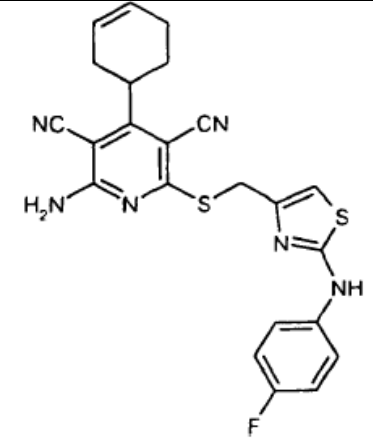
- 5 Se disponen 50 mg (0,20 mmol) del compuesto del ejemplo 38A, 52 mg (0,22 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol así como 49 mg (0,59 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2,5 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a TA y entonces se purifica directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

Rendimiento: 42 mg (46% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,26-7,86 (s a, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 5,81-5,71 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,26-2,08 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 1 H).

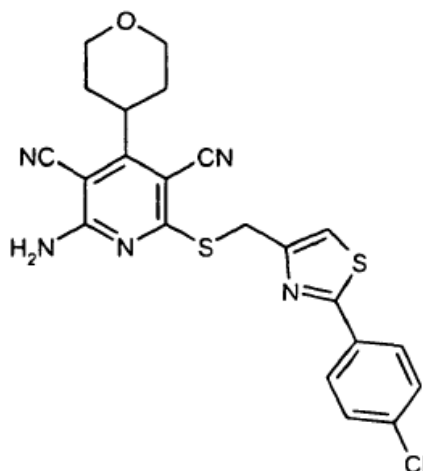
EM-CL (procedimiento 13): R_t = 3,20 min; EM (ESIpos): m/z = 464 [M+H]⁺.

- 5 Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 43 a partir de los correspondientes compuestos de partida:

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
44	 <p>(47% d. t.)</p>	1,82 min (12); m/z = 369	8,14-7,83 (s a, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,81-5,71 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,28-2,06 (m, 4H), 1,83-1,75 (m, 1 H).
45	 <p>(23% d. t.)</p>	2,83 min (13); m/z = 463	8,20-7,83 (s a, 2H), 7,60 (dd, 2H), 7,13 (pseudo-t, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,81-5,71 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,28-2,08 (m, 4H), 1,81-1,75 (m, 1H).

Ejemplo 46

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



Se disponen 100 mg (0,34 mmol) del compuesto del ejemplo 34A, 83 mg (0,34 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol así como 57 mg (0,68 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 5 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a TA. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se agita el residuo con aproximadamente 2 ml de acetonitrilo. A este respecto precipita un precipitado que se separa por filtración con succión y se seca.

Rendimiento: 72 mg (45% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,04 (s a, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,98 (dd, 2H), 3,39 (dd, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 2H), 1,61 (d, 2H).

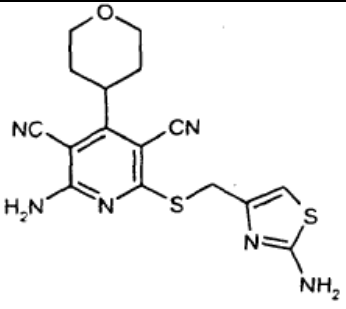
EM-CL (procedimiento 15): R_t = 2,96 min; EM (ESIpos): m/z = 468 [M+H]⁺.

Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 46 a partir de los correspondientes compuestos de partida:

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
47	<p>(13% d. t.)</p>	2,49 min (13); m/z = 467	10,21 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,13 (t, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,00 (dd, 2H), 3,38(dd, 2H), 3,14 (m, 1 H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,61 (d, 2H).

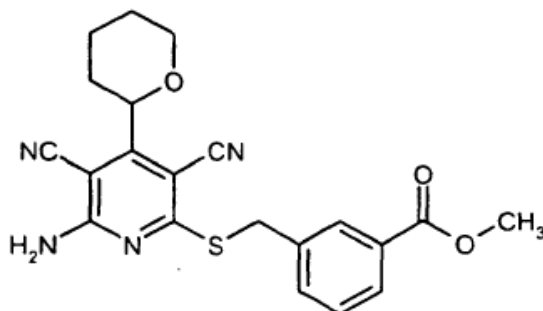
15

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
48	 (35% d. t.)	1,55 min (13); m/z = 371	7,98 (s a, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,98 (dd, 2H), 3,38 (dd, 2H), 3,13 (m, 1 H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,61 (d, 2H).

Ejemplo 49

3-([6-Amino-3,5-diciano-4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridin-2-il]tio)metil)benzoato de metilo

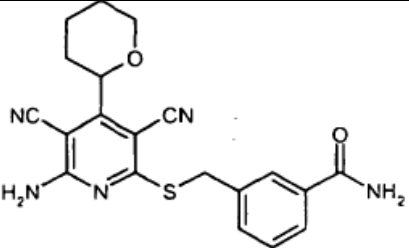


5

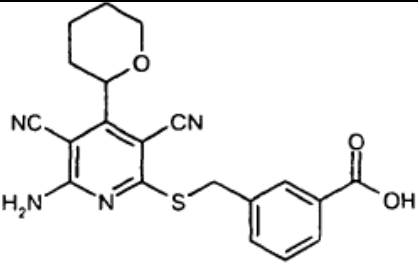
Una disolución de 50 mg (0,19 mmol) del compuesto del ejemplo 31A y 48 mg (0,21 mmol) de éster metílico del ácido 3-(bromometil)benzoico en 2 ml de DMF seca se mezcla con 48 mg (0,58 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y se agita durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se purifica después directamente por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQS-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

10 Rendimiento: 44 mg (53% d. t.)
 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,25-7,77 (s a, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (pseudo-dd, 2H), 7,46 (t, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 1,97-1,85 (s a, 1H), 1,73-1,51 (m, 5H).
 EM-CL (procedimiento 5): R_t = 3,79 min; EM (ESIspos): m/z = 409 [M+H]⁺.

15 Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 49 a partir de los correspondientes compuestos de partida:

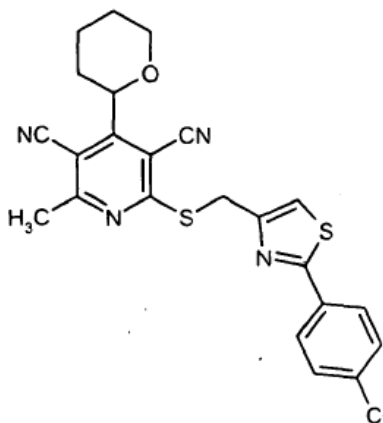
N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ=
50	 (29% d. t.)	3,12 min (5); m/z = 394	8,21-7,82 (s a, 2H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 4,57-4,45 (m, 1 H), 4,49 (s, 2H), 4,03 (dd, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 1,95-1,86 (s a, 1H), 1,74-1,51 (m, 5H).

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R_t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$	RMN- 1H (DMSO- d_6): δ =
51	 <p style="text-align: center;">(44% d. t.)</p>	3,38 min (5); m/z = 395	13,0 (s a, 1H), 8,30-7,71 (s a, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (dd, 2H), 7,43 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 1,97-1,86 (s a, 1H), 1,73-1,50 (m, 5H).

Ejemplo 52

2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-piridin-3,5-dicarbonitrilo



5

De manera análoga a la preparación del compuesto del ejemplo 14 se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 41A, 40 mg (0,16 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 45 mg (0,54 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2,8 ml de DMF seca.

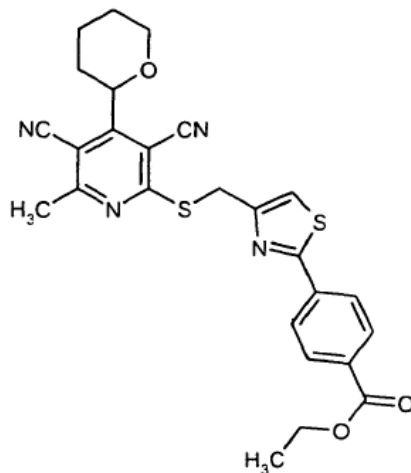
Rendimiento: 32 mg (50% d. t.)

10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,94 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,00-1,89 (s a, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 4H).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 3,36 min; EM (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

rac-4-[4-({[3,5-Diciano-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)piridin-2-il]sulfanil}-metil)-1,3-tiazol-2-il]benzoato de etilo



5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 52 a partir de los correspondientes productos de partida.

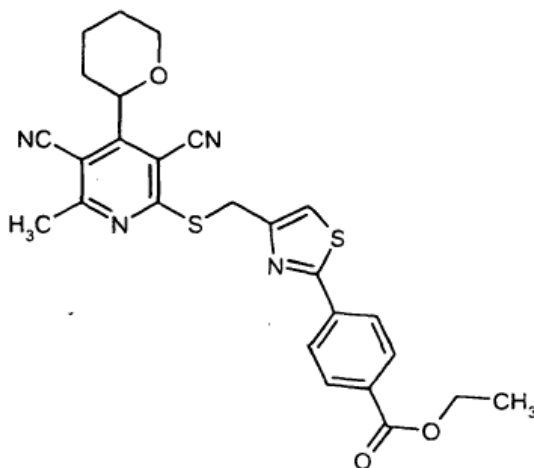
Rendimiento: 192 mg (37% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,06 (d, 4H), 7,81 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,33 (c, 2H), 4,07 (dd, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 4H), 1,34 (t, 3H).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 3,32 min; EM (ESIpos): m/z = 505 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 54 y ejemplo 55**

ent-4-[4-({[3,5-Diciano-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)piridin-2-il]sulfanil}-metil)-1,3-tiazol-2-il]benzoato de etilo (*enantiómero 1* y *enantiómero 2*)



15 Se disuelven 190 mg del compuesto del ejemplo 53 a aproximadamente 30°C en 4 ml de metanol y 10 ml de TBME y se separan en los enantiómeros por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 16):

Ejemplo 54 (enantiómero 1):

Rendimiento: 90 mg

HPLC (procedimiento 17): R_t = 5,44 min; ee >99%

Rotación óptica: +0,073° (c = 0,50 g / 100 ml, cloroformo).

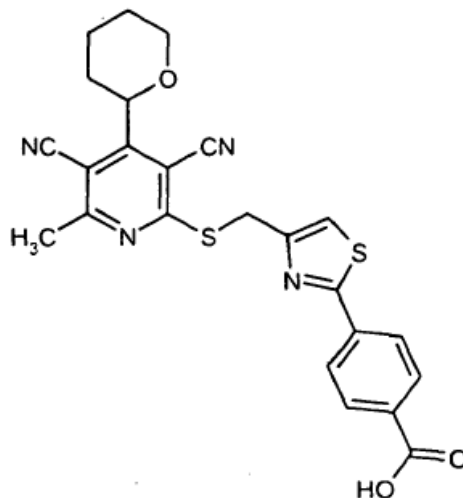
20 **Ejemplo 55 (enantiómero 2):**

Rendimiento: 82 mg

HPLC (procedimiento 17): R_t = 5,83 min; ee >98%.

Ejemplo 56

(+)-Ácido 4-[4-((3,5-diciano-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-2-il)sulfanil)metil]-1,3-tiazol-2-il]benzoico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 22 a partir del compuesto del ejemplo 54.

5 Rendimiento: 17 mg (19% d. t.)

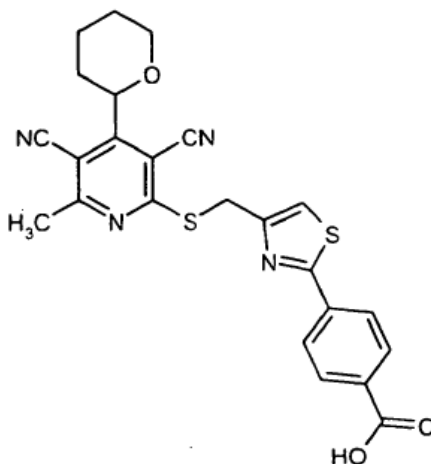
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,22-13,13 (s a, 1H), 8,04 (s, 4H), 7,71 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 4H).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 2,84 min; EM (ESIpos): m/z = 477 [M+H]⁺

Rotación óptica: +0,009° (c = 0,17 g / 100 ml, metanol).

10 Ejemplo 57

(-)-Ácido 4-[4-((3,5-diciano-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-2-il)sulfanil)metil]-1,3-tiazol-2-il]benzoico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 22 a partir del compuesto del ejemplo 55.

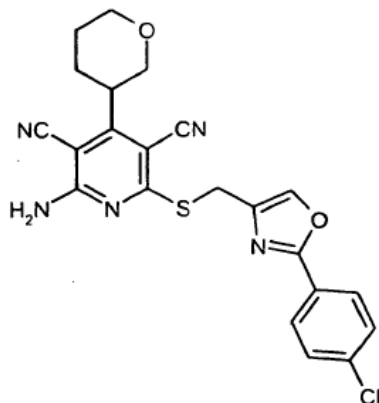
15 Rendimiento: 11 mg (12% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,22-13,11 (s a, 1H), 8,04 (s, 4H), 7,70 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,71-1,54 (m, 4H).

EM-CL (procedimiento 22): R_t = 2,39 min; EM (ESIpos): m/z = 477 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

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



El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 14 a partir de 200 mg (0,67 mmol) del compuesto del ejemplo 32A y 197 mg (0,74 mmol) del compuesto del ejemplo 42A.

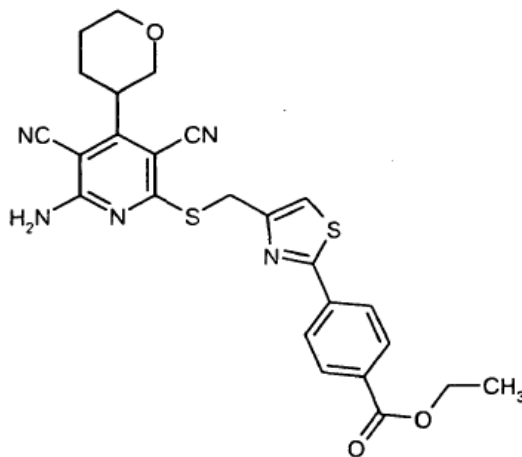
Rendimiento: 324 mg (95% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,33 (s, 1H), 8,28-7,88 (s a, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 2,87 min; EM (ESIpos): m/z = 452 [M+H]⁺.

Ejemplo 59

rac-4-[4-([6-Amino-3,5-diciano-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il]sulfanil)metil]-1,3-tiazol-2-il]benzoato de etilo



El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 14 a partir de 282 mg (0,76 mmol) del compuesto del ejemplo 32A y 290 mg (0,83 mmol) de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]benzoato de etilo.

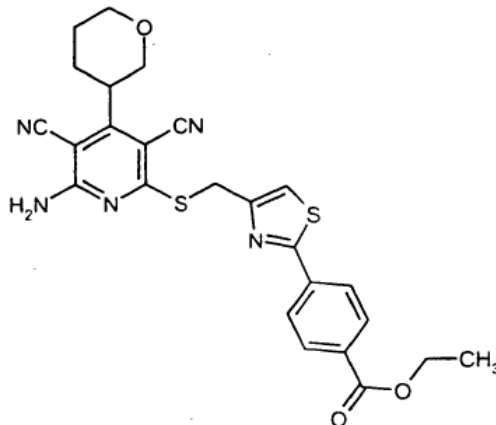
Rendimiento: 181 mg (47% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,33-7,89 (s a, 2H), 8,08 (s, 4H), 7,96 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,36 (c, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,35 (t, 3H).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 2,87 min; EM (ESIpos): m/z = 452 [M+H]⁺.

Ejemplo 60 y ejemplo 61

ent-4-[4-({[6-Amino-3,5-diciano-4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-il]sulfanil}metil)-1,3-tiazol-2-il]benzoato de etilo (*enantiómero 1 y enantiómero 2*)



- 5 Se disuelven 180 mg del compuesto del ejemplo 59 a aproximadamente 30°C en 5 ml de metanol y 20 ml de TBME y se separan los enantiómeros por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 18):

Ejemplo 60 (enantiómero 1):

Rendimiento: 59 mg

HPLC (procedimiento 19): $R_t = 9,11$ min; ee >99%

- 10 Rotación óptica: +0,057° (c = 0,455 g / 100 ml, cloroformo).

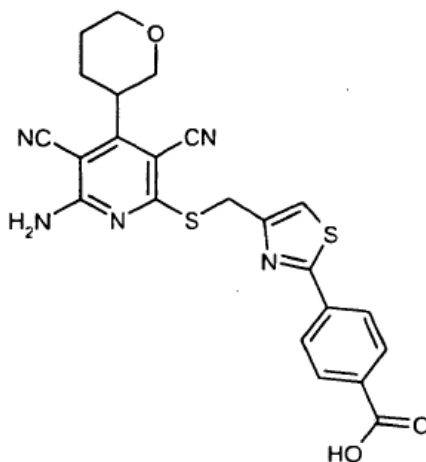
Ejemplo 61 (enantiómero 2):

Rendimiento: 77 mg

HPLC (procedimiento 19): $R_t = 10,29$ min; ee >99%.

Ejemplo 62

- 15 (+)-Ácido 4-[4-({[6-amino-3,5-diciano-4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-il]sulfanil}metil)-1,3-tiazol-2-il]benzoico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 22 a partir del compuesto del ejemplo 60.

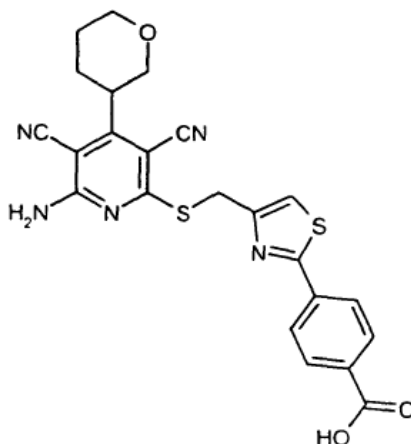
Rendimiento: 18 mg (48% d. t.)

- 20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,23-13,10$ (s a, 1H), 8,35-7,83 (s a, 2H), 8,05 (s, 4H), 7,96 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,19-3,08 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H).

EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 2,41$ min; EM (ESIpos): m/z = 478 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

(-)-Ácido 4-[4-({[6-amino-3,5-diciano-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il]sulfanil}metil)-1,3-tiazol-2-il]benzoico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 22 a partir del compuesto del ejemplo 61.

5 Rendimiento: 30 mg (53% d. t.)

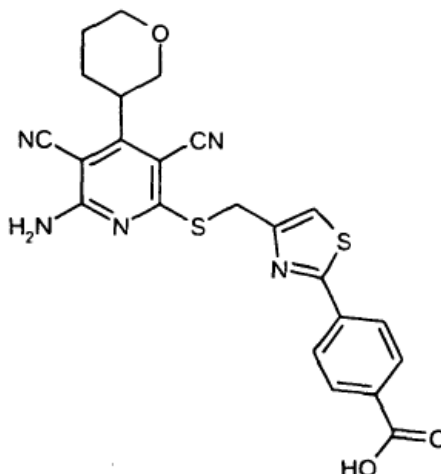
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,22-13,13 (s a, 1H), 8,29-7,88 (s a, 2H), 8,04 (s, 4H), 7,95 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 1 H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,68-1,57(m, 1H).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 2,42 min; EM (ESIpos): m/z = 478 [M+H]⁺

10 Rotación óptica: -0,050° (c = 0,495 g / 100 ml, metanol/diclorometano 1:1).

Ejemplo 64

rac-Ácido 4-[4-({[6-amino-3,5-diciano-4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il]sulfanil}metil)-1,3-tiazol-2-il]benzoico



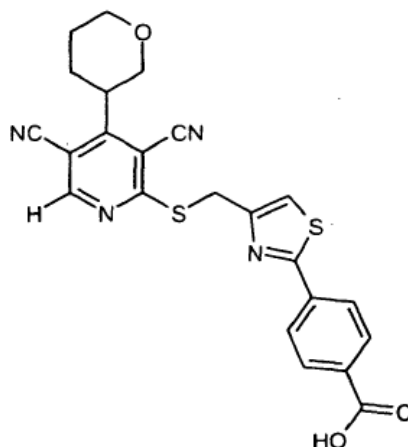
El compuesto del título se obtiene de manera análoga al ejemplo 22 a partir de 69 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 59.

15 Rendimiento: 51 mg (78% d. t.)

EM-CL (procedimiento 5): R_t = 3,37 min; EM (ESIpos): m/z = 478 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

rac-Ácido 4-[4-({[3,5-diciano-4-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)piridin-2-il]sulfanil}metil)-1,3-tiazol-2-il]benzoico



5 Se disponen 51 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 64 en 2,6 ml de THF seco y se mezclan con 84 mg (0,72 mmol) de nitrito de isopentilo así como 1,43 mg (0,01 mmol) de cloruro de cobre(II). La mezcla de reacción se agita durante 10 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla después con 4 ml de ácido clorhídrico 1 N y la fase acuosa se extrae dos veces con en cada caso 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con 5 ml de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con 5 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Tras eliminación del disolvente en un rotavapor se purifica el residuo por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5, con el 0,3% de ácido clorhídrico). Se obtiene un sólido blanco.

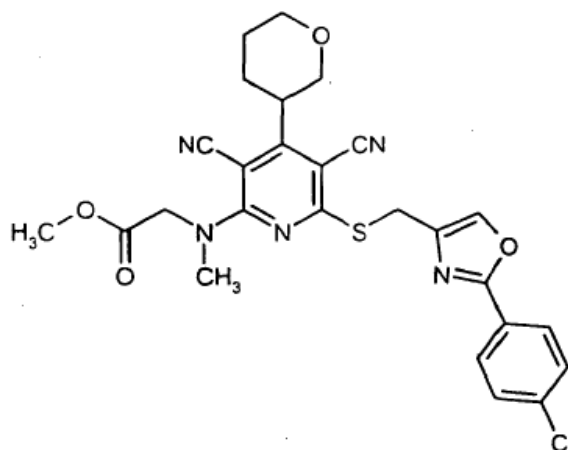
10 Rendimiento: 7 mg (14% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,18 (s, 1 H), 9,10 (s, 1H), 8,04 (s, 4H), 7,80 (s, 1 H), 4,78 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,82 (t, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,05-1,9 (m, 1H), 1,81-1,60 (m, 2H).

15 EM-CL (procedimiento 7): R_t = 3,45 min; EM (ESIpos): m/z = 463 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

rac-*N*-[6-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-4-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)piridin-2-il]-*N*-metilglicinato de metilo



20 Se disuelven 239 mg (0,42 mmol) del compuesto del ejemplo 43A en 6 ml de THF seco y se mezclan sucesivamente con 116 mg (0,83 mmol) de clorhidrato de éster metílico de sarcosina así como 126 mg (1,25 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 10 h a TA. El disolvente se elimina después en un rotavapor y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

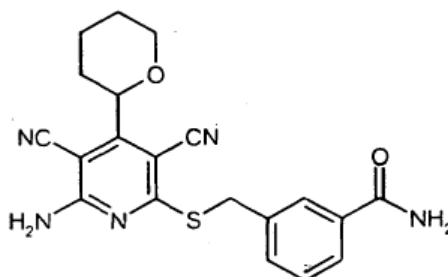
25 Rendimiento: 123 mg (55% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,16 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,97-3,81 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,38-2,25 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 1H).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,47$ min; EM (ESIpos): $m/z = 538$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 67

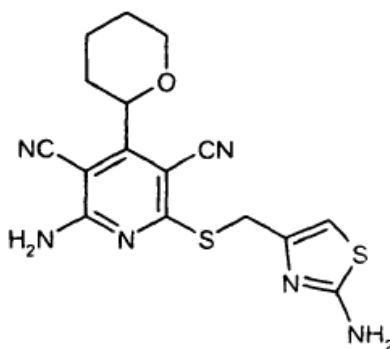
rac-3-({ [6-Amino-3,5-diciano-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-2-il]sulfanil}metil)benzamida



- 5 De manera análoga a la preparación del compuesto del ejemplo 14 se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 31A, 36 mg (0,21 mmol) de 3-(clorometil)benzamida y 48 mg (0,58 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2,0 ml de DMF seca.
Rendimiento: 23 mg (29% d. t.)
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,20-7,82$ (s a, 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 4,57-4,45 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 1,95-1,85 (s a, 1H), 1,73-1,50 (m, 5H).
- 10 EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 3,12$ min; EM (ESIpos): $m/z = 394$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

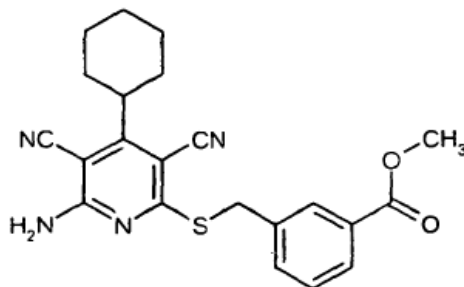
rac-2-Amino-6-(((2-amino-1,3-tiazol-4-il)metil)sulfanil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



- 15 De manera análoga a la preparación del compuesto del ejemplo 14 se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 31A, 39 mg (0,21 mmol) de 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-amina y 48 mg (0,58 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2,0 ml de DMF seca.
Rendimiento: 35 mg (49% d. t.)
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,20-7,79$ (s a, 2H), 7,08-6,93 (s a, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,02 (dd; 1H), 2,55-2,46 (m, 1H), 1,96,1,85 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 3H).
- 20 EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 2,31$ min; EM (ESIpos): $m/z = 373$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 69

3-[[[(6-Amino-3,5-diciano-4-ciclohexilpiridin-2-il)sulfanil]metil]benzoato de metilo



De manera análoga a la preparación del compuesto del ejemplo 29 se hacen reaccionar 140 mg (0,54 mmol) del compuesto del ejemplo 33A, 137 mg (0,60 mmol) de 3-(bromometil)benzoato de metilo y 182 mg (2,17 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2,0 ml de DMF seca.

Rendimiento: 30 mg (14% d. t.)

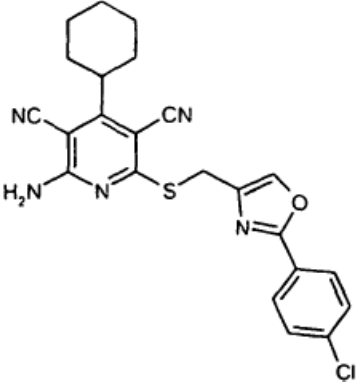
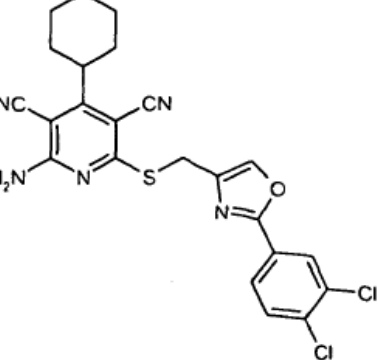
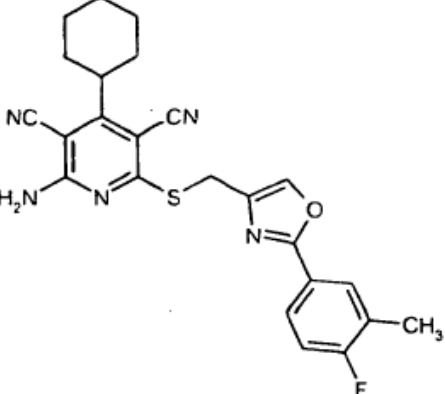
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,23-7,78 (s a, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 3H), 1,39-1,13 (m, 3H).

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 4,05 min; EM (ESIpos): m/z = 407 [M+H]⁺.

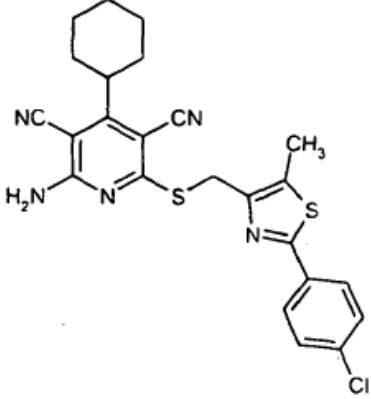
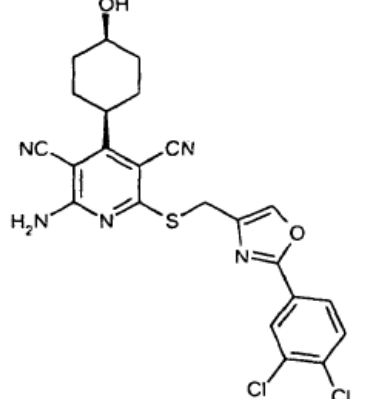
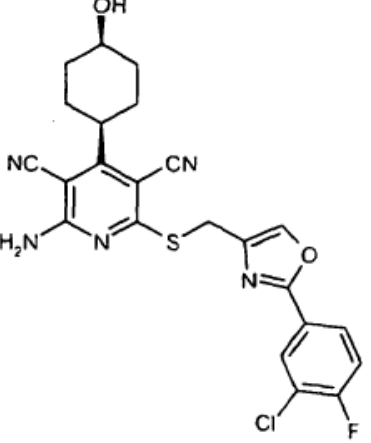
Los compuestos mencionados en la siguiente tabla se preparan de manera análoga al ejemplo 69 a partir de los correspondientes compuestos de partida:

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
70	<p>(16% d. t.)</p>	3,41 min (7); m/z = 392	8,18-7,82 (s a, 2H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 3H), 1,38-1,13 (m, 3H).
71	<p>(26% d. t.)</p>	4,10 min (5); m/z = 373	8,46-7,63 (s a, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,91-2,81 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 4H), 1,76-1,63 (m, 3H), 1,37-1,12 (m, 3H).
72	<p>(16% d. t.)</p>	2,69 min (4); m/z = 393	13,15-12,82 (s a, 1H), 8,17-7,71 (s a, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 3H), 1,37-1,13 (m, 3H).

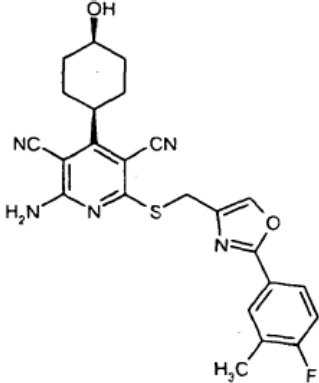
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R ^t , [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ⁶): δ =
73	 <p>(68% d. t.)</p>	2,86 min (22); m/z = 450	8,33 (s, 1H), 8,28-7,72 (s a, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,38-1,12 (m, 3H).
74	 <p>(31% d. t.)</p>	3,40 min (4); m/z = 484	8,48 (s, 1H), 8,24-7,86 (s a, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,37-1,13 (m, 3H).
75	 <p>(20% d. t.)</p>	3,23 min (4); m/z = 448	8,29 (s, 1H), 8,21-7,85 (s a, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 3H), 1,37-1,15 (m, 3H).

(continuación)

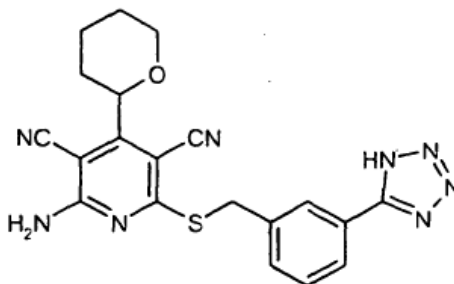
N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R ^t , [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ⁶): δ =
76	 <p>(39% d. t.)</p>	3,44 min (4); m/z = 481	8,10-7,83 (s a, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 3H), 1,39-1,13 (m, 3H).
77	 <p>(80% d. t.)</p>	2,80 min (4); m/z = 500	8,39 (s, 1H), 8,25-7,86 (s a, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 4H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,27-1,15 (m, 2H).
78	 <p>(71% d. t.)</p>	2,65 min (4); m/z = 484	8,36 (s, 1H), 8,21-7,84 (s a, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 4H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,28-1,15 (m, 2H).

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): δ =
79	 <p>(75% d. t.)</p>	2,58 min (4); m/z = 464	8,30 (s, 1H), 8,19-7,75 (s a, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,47-3,36 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,28-1,15 (m, 2H).

Ejemplo 80

rac-2-Amino-4-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-[[3-(1H-tetrazol-5-il)bencil]sulfanil]piridin-3,5-di-carbonitrilo



- 5 Se suspenden 55 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 31A, 65 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 50A y 41 mg (0,49 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 1,7 ml de DMF seca y se agitan durante 10 h a TA. La mezcla de reacción se vierte después en 2 ml de agua y se lleva a pH 4 mediante adición de poco ácido clorhídrico 1 N. Precipita un precipitado marrón que se separa por filtración con succión y se purifica posteriormente por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).
 10 Rendimiento: 5 mg (7% d. t.)
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 16,96-16,76 (s a, 1H), 8,18-7,86 (s a, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,75-1,51 (m, 5H).
 EM-CL (procedimiento 4): R_t = 2,50 min; EM (ESlpos): m/z = 419 [M+H]⁺.

15 B. Evaluación de la actividad farmacológica y fisiológica

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

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

- 20 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_i y los receptores A2a y A2b de adenosina a través de proteínas G_s a la adenilato ciclasa. De manera correspondiente se inhibe o se estimula la formación de AMPc en la célula. Mediante un promotor dependiente de AMPc se modula después la expresión de la luciferasa. La prueba de la luciferasa se optimiza, con el objetivo de alta sensibilidad y reproducibilidad, baja varianza y buena idoneidad para la realización
 25 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 asistida por robot se usa el siguiente protocolo de prueba:

5 Los cultivos madre se cultivan en medio DMEM/F12 con FCS (suero de ternera fetal) al 10% a 37°C con CO₂ al 5% y respectivamente se dividen tras 2-3 días 1:10. Se siembran en placa cultivos de prueba con 2000 células por pocillo en placas de 384 pocillos y se dejan actuar durante aproximadamente 48 horas a 37°C. Entonces se sustituye el medio por una disolución 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 10⁻¹¹ M a 3 x 10⁻⁶ 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 disolución constituida por el 50% de reactivo de lisis (hidrogenofosfato de disodio 30 mM, glicerina al 10%, Triton X100 al 3%, TrisHCl 25 mM, ditioneitol (DTT) 2 mM, pH 7,8) y hasta el 50% de disolución de sustrato de luciferasa (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricina 10 mM, sulfato de magnesio 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8), se agita aproximadamente durante 1 minuto y se mide la actividad de la luciferasa con un sistema de cámara. Se determinan los valores de CE₅₀, es decir las concentraciones en las que en caso de la célula A1 se inhibe un 50% de la respuesta de la luciferasa o en caso de las células A2b y A2a se alcanza el 50% de la capacidad de estimulación máxima con la sustancia correspondiente. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos el compuesto análogo a adenosina NECA (5-N-etilcarboxamido-adenosina), que se une con alta afinidad a todos los subtipos de receptor de adenosina y tiene una acción agonista [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357, 1-9 (1998)].

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

Tabla 1

N.º de ejemplo	CE ₅₀ A1 [nM] (1µM forskolina)	CE ₅₀ A2a [nM]	CE ₅₀ A2b [nM]
3	0,8	1260	558
4	2,9	1100	320
9	8,9	>3000	791
15	10	380	670
23	0,4	620	75
29	3,8	>3000	345
35	68	1470	>3000
51	6,8	>3000	>3000
56	0,8	>3000	51
58	11	>3000	950
62	0,06	>3000	>3000
65	9,5	>3000	860
70	0,08	224	22
76	106	>3000	>3000
78	17	>3000	>3000

B-2. Estudio en vasos aislados

30 Se prepara la arteria caudalis 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 por medio 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 CE₅₀ 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 el 50%.

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

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

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

A tamarinos en vigilia, que portan un emisor interno que puede medir de manera permanente tanto la tensión arterial como la frecuencia cardíaca (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.

15 B-5. Determinación de la solubilidad

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 KH₂PO₄ 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;
- tampón acetato pH 4,6: se pesan 5,4 g de acetato de sodio x 3 H₂O 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 a pH 4,6;
- dimetilsulfóxido (por ejemplo empresa Baker, n.º de artículo 7157.2500);
- agua destilada.

Preparación de las disoluciones de calibración:

30 *Preparación de la disolución de partida para disoluciones de calibración (disolución 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 µg/ml (por ejemplo 0,5 mg de sustancia + 833 µl de DMSO) y se agitan por medio de un dispositivo de vórtex hasta obtener la disolución completa.

Disolución de calibración 1 (20 µg/ml): se mezclan 34,4 µl de la disolución madre con 1000 µl de DMSO y se homogeneizan.

35 *Disolución de calibración 2 (2,5 µg/ml):* se mezclan 100 µl de la disolución de calibración 1 con 700 µl de DMSO y se homogeneizan.

Preparación de las disoluciones de muestras:

40 *Disolución 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 µl de tampón PBS pH 7,4).

45 *Disolución 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 µl de tampón acetato pH 4,6).

Disolución 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).

50 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 ultracentrífuga Optima L-90K con rotor tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). De cada disolución 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:

10 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) disolución de calibración 2,5 mg/ml; 2) disolución de calibración 20 µg/ml; 3) disolución de muestra 1:5; 4) disolución de muestra 1:100; 5) disolución de muestra 1:1000.

Procedimiento de HPLC para ácidos:

15 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), inyector automático 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.

20 Procedimiento de HPLC para bases:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), inyector automático 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 disolución, la administración oral se realiza como disolución 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 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

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

Comprimido:

Composición:

40 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Preparación:

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

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

50 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma

xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Preparación:

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

Disolución administrable por vía oral:

Composición:

- 10 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de disolución oral.

Preparación:

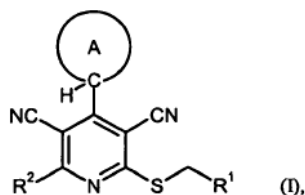
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Disolución i.v.:

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

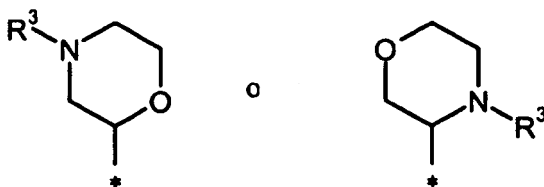
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 el anillo A representa ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopent-2-en-1-ilo, ciclopent-3-en-1-ilo, ciclohex-2-en-1-ilo o ciclohex-3-en-1-ilo, representa un heterociclo saturado, enlazado por C, de 5 ó 6 miembros que contiene un miembro de anillo de la serie N-R³ u O, o representa un heterociclo saturado, enlazado por C de fórmula



de los que

10 ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo así como ciclohexenilo pueden estar sustituidos una o dos veces, de manera igual o distinta con un resto seleccionado de la serie alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino, pudiendo estar sustituidos los restos alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) mencionados por su parte una o dos veces, de manera igual o distinta con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y/o cicloalquilo (C₃-C₅),

15 * significa el sitio de unión con el anillo de piridina

y

R³ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido una o dos veces, de manera igual o distinta con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), aciloxilo (C₁-C₄) y/o cicloalquilo (C₃-C₅), o acilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),

20 R¹ 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 flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, carboxilo y carbamoilo

25 y/o

(ii) con morfolino, N'-alquil-(C₁-C₄)-piperazino o un grupo de fórmula -L-R⁴, en la que L significa un enlace o NH

y

30 R⁴ 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 flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo y carboxilo,

o

35 R¹ representa N-oxidopiridilo,

y

R² representa hidrógeno o representa alcoxilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,

o

R² representa un grupo de fórmula -NR⁵R⁶, en la que

40 R⁵ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, carboxilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo o un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros,

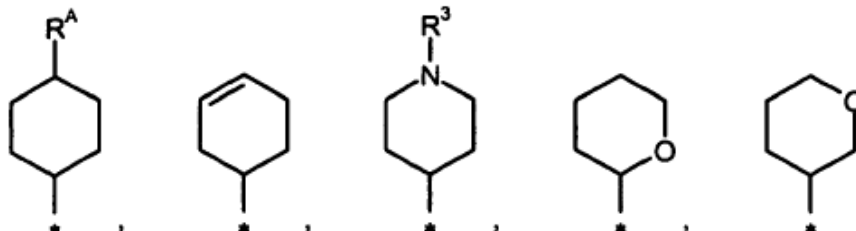
conteniendo el heterociclo mencionado uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/u O y pudiendo estar sustituido por su parte una o dos veces, de manera igual o distinta con metilo, etilo, hidroxilo, metoxilo y/o etoxilo,

R⁶ significa hidrógeno o metilo

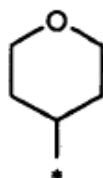
45 o

R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N u O y 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.

- 5 2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el anillo A representa un grupo de fórmula



o



- 10 en el que

* significa el sitio de unión con el anillo de piridina, R^A significa hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, etoxilo o 2-hidroxi-etoxilo

y

R³ significa metilo, etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-acetoxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 3-acetoxi-propilo o hidroxiacetilo,

- 15 R¹ representa fenilo, oxazolilo, tiazolilo o piridilo que están sustituidos respectivamente

(i) una o dos veces, de manera igual o distinta con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo, amino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboxilo y carbamoilo

o

(ii) con un grupo de fórmula -L-R⁴, en la que

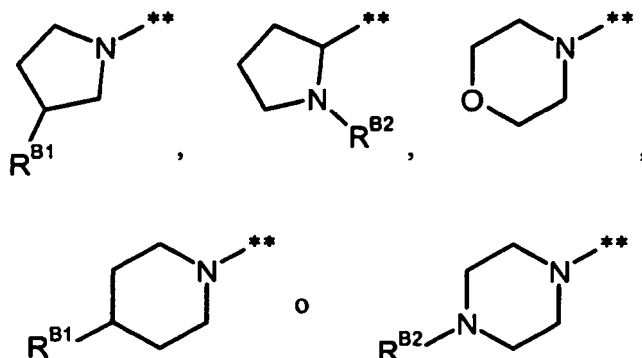
- 20 L significa un enlace o NH

y

R⁴ significa fenilo o piridilo que pueden estar sustituidos respectivamente una o dos veces, de manera igual o distinta con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, metoxilo y carboxilo,

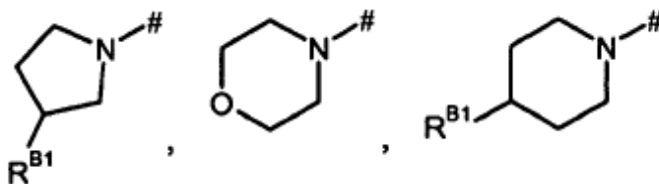
- 25 y R² representa hidrógeno, metoxilo o un grupo de fórmula -NR⁵R⁶, en la que

R⁵ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con hidroxilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino o un heterociclo de fórmula

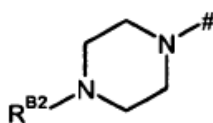


R⁶ significa hidrógeno

R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula



5 o



en el que respectivamente

** significa el sitio de unión con el resto alquilo (C₁-C₄),

el sitio de unión con el anillo de piridina, R^{B1} significa hidrógeno o hidroxilo

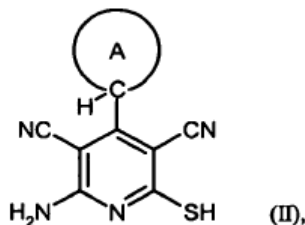
10

y

R^{B2} significa hidrógeno o metilo,

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

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 2, en la que R² representa NH₂, **caracterizado porque** se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



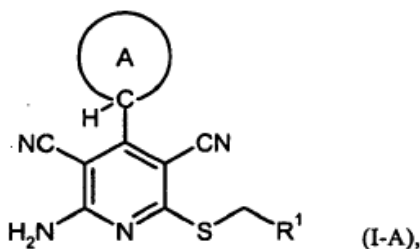
15

en la que el anillo A tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 2, en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



20

en la que R¹ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 2 y X representa un grupo saliente adecuado tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, para dar un compuesto de fórmula (I-A)

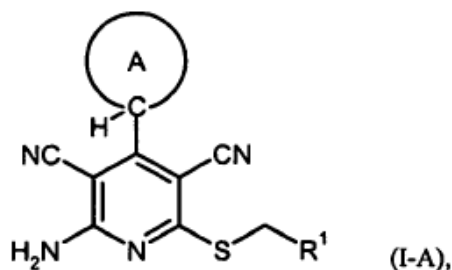


en la que R¹ y el anillo A tienen los significados indicados anteriormente,

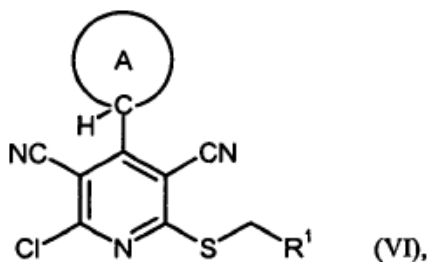
y se transforman los compuestos de fórmula (I-A) eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 2, en la que R^2 representa el grupo $-NR^5R^6$ en el que al menos uno de los dos restos R^5 y R^6 no significa hidrógeno,

5 **caracterizado porque** se transforman compuestos de fórmula (I-A)

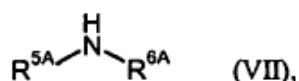


en la que R^1 y el anillo A tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 2, en primer lugar con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en compuestos de fórmula (VI)



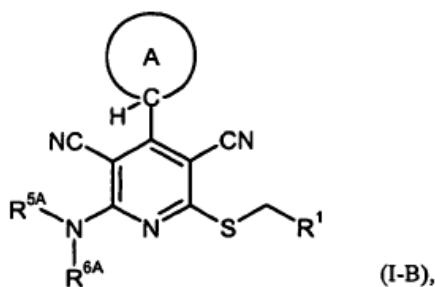
10

en la que R^1 y el anillo A tienen los significados indicados anteriormente, y éstos se hacen reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (VII)



15

en la que R^{5A} tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 2 de R^5 , R^{6A} tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 2 de R^6 , sin embargo al menos uno de los dos restos R^{5A} y R^{6A} no representa hidrógeno, para dar compuestos de fórmula (I-B)



20

en la que R^1 , R^{5A} , R^{6A} y el anillo A tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, y se transforman los compuestos de fórmula (I-B) eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 5 6. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.
7. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.
8. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 10 9. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 2, 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 de acción antitrombótica.
- 15 10. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.
11. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.