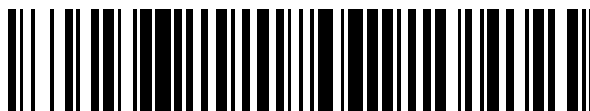


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 818**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/70** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/33** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2009 E 09753647 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2297104**

54 Título: **Dicianopiridinas sustituidas con 2-alcoxi y su uso**

30 Prioridad:

**29.05.2008 DE 102008025841**

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

**11.11.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HÜBSCH, WALTER;  
MEIBOM, DANIEL;  
VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;  
ALBRECHT-KÜPPER, BARBARA;  
NELL, PETER;  
ZIMMERMANN, KATJA;  
SÜSSMEIER, FRANK y  
KELDENICH, JOERG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 428 818 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**

Dicianopiridinas sustituidas con 2-alcoxi y su uso.

5 La presente solicitud se refiere a nuevas dicianopiridinas sustituidas con 2-alcoxi, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, preferentemente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

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

15 En condiciones normóxicas, la concentración de la adenosina libre en el espacio extracelular es muy reducida. Sin embargo, la concentración extracelular de adenosina aumenta espectacularmente en los órganos afectados en condiciones isquémicas o hipóxicas. De este modo es conocido, por ejemplo, que la adenosina inhibe la agregación plaquetaria y aumenta la perfusión de los vasos coronarios. Además, actúa sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca, sobre la secreción de neurotransmisores y sobre la diferenciación de los linfocitos. En los adipocitos, la adenosina está en disposición de inhibir la lipólisis y, de este modo, disminuir la concentración de ácidos grasos libres y triglicéridos en la sangre.

20 Estos efectos de la adenosina tienen como objetivo aumentar el suministro de oxígeno de los órganos afectados o regular el metabolismo de estos órganos para conseguir, con ello, en condiciones isquémicas o hipóxicas una adaptación del metabolismo del órgano a la perfusión del órgano.

25 El efecto de la adenosina está mediado a través de receptores específicos. Hasta ahora son conocidos los subtipos A1, A2a, A2b y A3. Se denominan, de acuerdo con la invención, "ligandos selectivos de receptor de adenosina" las sustancias que se unen selectivamente a uno o varios subtipos de los receptores de adenosina y, a este respecto, pueden imitar el efecto de la adenosina (agonistas de adenosina) o bloquear su efecto (antagonistas de adenosina).

Los efectos de estos receptores de adenosina están mediados intracelularmente por el mensajero AMPc. En el caso de la unión de adenosina a los receptores A2a o A2b se produce, a través de una activación de la adenilato ciclasa unida a la membrana, un aumento del AMPc intracelular, mientras que la unión de la adenosina a los receptores A1 o A3 causa, a través de una inhibición de la adenilato ciclasa, una disminución del contenido intracelular de AMPc.

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

35 En el caso de los agonistas de A1 (acoplamiento preferentemente a través de proteínas G<sub>i</sub>), a este respecto, se observa una disminución del contenido intracelular de AMPc (preferentemente después de la estimulación previa directa de la adenilato ciclasa mediante forskolina). De manera correspondiente, los agonistas de A2a y A2b (acoplamiento preferentemente a través de proteínas G<sub>s</sub>) conducen a un aumento y los antagonistas de A2a y A2b, a una disminución del contenido de AMPc en las células. En el caso de los receptores A2 no es de ayuda una estimulación previa directa de la adenilato ciclasa mediante forskolina.

40 La activación de los receptores A1 mediante agonistas específicos de A1 conduce, en el ser humano, a una disminución dependiente de la frecuencia de la frecuencia cardiaca sin tener ninguna influencia sobre la presión sanguínea. De este modo, los agonistas selectivos de A1 podrían ser adecuados, entre otras cosas, para el tratamiento de angina de pecho y de fibrilación auricular.

45 El efecto cardioprotector de los receptores A1 en el corazón puede usarse, entre otras cosas, gracias a la activación de estos receptores A1 mediante agonistas específicos de A1, para el tratamiento y la protección de órganos en infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, revascularizaciones quirúrgicas, cateterismos cardiacos y trasplante de órganos.

50 La activación de receptores A2b por adenosina o agonistas específicos de A2b conduce, a través del ensanchamiento de los vasos, a una disminución de la presión sanguínea. La disminución de la presión sanguínea va acompañada de un aumento reflejo de la frecuencia cardiaca. El aumento de la frecuencia cardiaca se puede reducir mediante la activación de receptores A1 mediante agonistas específicos de A1.

55 El efecto combinado de los agonistas selectivos de A1/A2b sobre el sistema vascular y la frecuencia cardiaca da como resultado, por tanto, una disminución sistémica de la presión sanguínea sin un aumento relevante de la frecuencia cardiaca. Con un perfil farmacológico de este tipo se podrían usar agonistas duales de A1/A2b para el tratamiento, por ejemplo, de la hipertensión en el ser humano.

5 En los adipocitos, la activación de receptores A1 y A2b causa una inhibición de la lipólisis. El efecto selectivo o combinado de agonistas de A1 y A1/A2b sobre el metabolismo de los lípidos, de este modo, conduce a una disminución de los ácidos grasos libres y los triglicéridos. A su vez, una disminución de los lípidos conduce, en paciente con síndrome metabólico y en diabéticos, a la disminución de la resistencia a insulina y a la mejora de la sintomática.

10 La inhibición de receptores A1 mediante antagonistas específicos de A1 en el ser humano tiene un efecto uricosúrico, natriurético así como diurético con ahorro de potasio sin influencia de la tasa de filtración glomerular y, por tanto, nefroprotector. Los antagonistas selectivos de A1, de este modo, entre otras cosas pueden ser adecuados para el tratamiento de insuficiencia cardiaca aguda descompensada e insuficiencia cardiaca crónica. Además, se pueden usar para la nefroprotección en nefropatía y otras enfermedades renales.

15 La selectividad de receptor que se ha mencionado anteriormente se puede determinar mediante el efecto de las sustancias en líneas celulares que, después de la transfección estable con el ADNc correspondiente, expresan los respectivos subtipos de receptor (véase para esto 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 divulgación se incluye de este modo en su totalidad por referencia).

20 El efecto de las sustancias en tales líneas celulares se puede registrar mediante medición bioquímica del mensajero intracelular AMPc (véase para esto 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 divulgación se incluye de este modo en su totalidad por referencia).

25 En el caso de los ligandos conocidos por el estado de la técnica, considerados "específicos de receptor de adenosina", se trata, sobre todo, de derivados basados en la adenosina natural [S.-A. Poulsen y R. J. Quinn, "Adenosine receptors: New opportunities for future drugs", Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998), páginas 619-641]. Sin embargo, estos ligandos de adenosina conocidos por el estado de la técnica la mayoría de las veces tienen la desventaja de que no tienen un efecto realmente específico de receptor, tienen un efecto más débil que la adenosina natural o, después de la administración oral, tienen un efecto solo muy débil. Por ello se usan sobre todo solo para fines experimentales. Los compuestos de este tipo que se encuentran en desarrollo clínico hasta ahora son adecuados solo para la administración intravenosa.

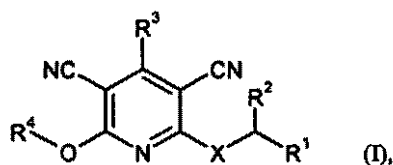
30 En los documentos WO 01/25210, WO 02/070484 y WO 02/070485 se desvelan 2-tio- o 2-oxi-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas como ligandos de receptor de adenosina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En el documento WO 03/053441 se describen 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas específicamente como ligandos selectivos del receptor A1 de adenosina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. No obstante, se mostró que estos compuestos presentan desventajas con respecto a sus propiedades fisicoquímicas tales como, por ejemplo, su solubilidad y/o capacidad de formulación y/o con respecto a sus propiedades *in vivo* tales como, por ejemplo, su comportamiento farmacocinético, su relación dosis-efecto y/o su ruta de metabolización.

35 40 La preparación de 2-tiopiridinas sustituidas se describe en el documento WO 98/54139. El documento WO 99/32117 desvela piridinas sustituidas como moduladores del receptor de acetilcolina para el tratamiento de enfermedades del SNC. Además, en el documento WO 01/62233 se reivindican distintos derivados de piridina y pirimidina así como su uso como moduladores del receptor de adenosina. En el documento EP 1302 463-A1 se desvelan 3,5-dicianopiridinas sustituidas como abridores del canal de potasio dependientes de calcio para el tratamiento de enfermedades urológicas. En el documento WO 03/091246 se describen piridinas y pirimidinas sustituidas con pirrol como inhibidores de cinasa para el tratamiento, por ejemplo, de cáncer. El documento WO 2008/008059 describe el uso de distintos compuestos heterocíclicos para el tratamiento de cáncer. El documento WO 2009/015776 desvela dicianopiridinas sustituidas con oxazol para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

45 El documento WO 2006/027142 desvela 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

50 El objetivo de la presente invención es facilitar nuevos compuestos que actúen como ligandos potentes y selectivos del receptor A1 y /o A2b de adenosina y que, como tales, sean adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares y que presenten un perfil fisicoquímico, farmacocinético y/o terapéutico igual o mejorado con respecto a los compuestos conocidos por el estado de la técnica.

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



en la que

X representa O o S,

5 pudiendo estar sustituidos arilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amina, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, cicloalquil-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminosulfonilo, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminosulfonilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, *N*-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-piperazino, pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, piperazinocarbonilo, *N*-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-piperazinocarbonilo y -L-R<sup>5</sup>

en la que

L representa un enlace, NH u O,

R<sup>5</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

15 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20 R<sup>3</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tetrahydrofuraniloxi, pirrolidiniloxi y -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>,

25 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, aminocarbonilo, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino y di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, y

30 en la que cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tetrahydrofuraniloxi y pirrolidiniloxi pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

en la que

R<sup>A</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

35 en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>B</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo o cicloalquil-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-sulfonilo,

40 en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino y di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino,

y

45 en la que, a su vez, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

o

R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

50 o

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

R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, aminocarbonilo, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

aminocarbonilo, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros, en la que alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y

5 en la que heterociclilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de oxo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y

10 pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxycarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino y di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino.

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

15 Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de las sales y *N*-óxidos, los compuestos comprendidos por fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por fórmula (I), y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos por fórmula (I), mencionados a continuación, no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 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 se pueden aislar, de forma conocida, los constituyentes estereoisoméricamente unitarios.

Ya que los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

25 Como sales se prefieren en el ámbito de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También están comprendidas las sales que no son adecuadas para las propias aplicaciones farmacéuticas, pero que se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

30 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 de 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.

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

40 Se denominan solvatos en el ámbito de la invención las formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren en el ámbito de la presente invención hidratos.

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

En el ámbito de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, tienen el siguiente significado:

50 Alquilo representa en el ámbito de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-etil-propilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

55 Cicloalquilo representa en el ámbito de la invención un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 7 o 5 a 6 átomos de carbono de anillo. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alquilcarbonilo representa en el ámbito de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido en posición 1. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metilcarbonilo, etilcarbonilo, *n*-propilcarbonilo, *iso*-propilcarbonilo, *n*-butilcarbonilo, *iso*-butilcarbonilo y *terc*-butilcarbonilo.

5 Alcoxi representa en el ámbito de la invención un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 o 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 o 2 a 4 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi y *n*-hexoxi.

10 Cicloalcoxi representa en el ámbito de la invención un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono que está unido a través de un átomo de oxígeno. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi.

15 Alcoxicarbonilo representa en el ámbito de la invención un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. Se prefiere un resto alcoxicarbonilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Mono-alquilamino representa en el ámbito de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado que presenta 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquilamino lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *terc*-butilamino, *n*-pentilamino y *n*-hexilamino.

20 Di-alquilamino representa en el ámbito de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo iguales o distintos, lineales o ramificados, que presentan, respectivamente, 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino lineales o ramificados con, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-propilamino, *N-iso*-propil-*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.

25 Cicloalquilamino representa en el ámbito de la invención un grupo amino con un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino y cicloheptilamino.

30 Mono-alquilaminocarbonilo representa en el ámbito de la invención un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta un sustituyente alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto mono-alquilaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilo. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, *iso*-propilaminocarbonilo, *n*-butilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *n*-pentilaminocarbonilo y *n*-hexilaminocarbonilo.

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

40 Cicloalquilaminocarbonilo representa en el ámbito de la invención un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo y cicloheptilaminocarbonilo.

45 Mono-alquilaminosulfonilo representa en el ámbito de la invención un grupo amino que está enlazado a través de un grupo sulfonilo y que presenta un sustituyente alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, *n*-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, *n*-butilaminosulfonilo y *terc*-butilaminosulfonilo.

50 Di-alquilaminosulfonilo representa en el ámbito de la invención un grupo amino que está enlazado a través de un grupo sulfonilo y que presenta dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados, iguales o distintos, con, respectivamente, 1 a 6 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilaminosulfonilo, *N,N*-dietilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-metil-*N-n*-propilaminosulfonilo, *N-n*-butil-*N*-metilaminosulfonilo y *N-terc*-butil-*N*-metilaminosulfonilo.

55 Alquilsulfonilo representa en el ámbito de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono que está unido a través de un grupo sulfonilo. De forma ilustrativa y preferentemente se

mencionan: metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo.

5 Cicloalquilsulfonilo representa en el ámbito de la invención un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono que está unido a través de un grupo sulfonilo. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo y cicloheptilsulfonilo.

10 Alquilsulfonilamino representa en el ámbito de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilsulfonilo lineal o ramificado que presenta 1 a 6 átomos de carbono y que está enlazado con el átomo de N a través del grupo sulfonilo. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, *n*-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, *n*-butilsulfonilamino, *terc*-butilsulfonilamino, *n*-pentilsulfonilamino y *n*-hexilsulfonilamino.

Arilo representa en el ámbito de la invención un carbociclo aromático con 6 o 10 átomos de carbono de anillo. Son restos arilo preferentes fenilo y naftilo.

15 Heterociclilo representa en el ámbito de la invención un heterociclo saturado con, en total, 4 a 6 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o, eventualmente, un átomo de nitrógeno de anillo. De forma ilustrativa se mencionan: azetidino, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino y tiomorfolino. Se prefieren azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

20 Heteroarilo representa en el ámbito de la invención un heterociclo aromático (heteroaromático) monocíclico o eventualmente bicíclico con, en total, 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 que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente a través de un átomo de nitrógeno de anillo. De forma ilustrativa se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridino, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridino. Se prefieren restos heteroarilo de 5 o 6 miembros monocíclicos con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S tales como, por ejemplo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, piridazinilo, pirazinilo.

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

Un grupo oxo representa en el ámbito de la invención un átomo de oxígeno que está unido a través de un doble enlace a un átomo de carbono.

35 Cuando están sustituidos restos en los compuestos de acuerdo con la invención, los restos, a menos que se especifique de otro modo, pueden estar sustituidos una o varias veces. En el ámbito de la presente invención se cumple que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy particularmente la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o distintos.

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

X representa S,

40 R<sup>1</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo, cicloalquil-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino, morfolino, piperazino, *N'*-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-piperazino y -L-R<sup>5</sup>,  
45 en la que

L representa un enlace o NH,

R<sup>5</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

50 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo,

55 R<sup>3</sup> representa fenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo, pudiendo estar sustituidos fenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxi,

alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>,  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo,  
 amino, metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino y *N,N*-dietilamino,

5 y  
 en la que  
 R<sup>A</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de  
 hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 10 R<sup>B</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo de hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e hidroxycarbonilo,

R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 5 o 6 miembros,  
 15 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí  
 del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo,  
 metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, amino, metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino y  
 heterociclilo de 5 o 6 miembros,  
 en la que, a su vez, heterociclilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado  
 del grupo de oxo y metilo,  
 20 y  
 pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí del grupo de metilo, hidroxilo, metoxi, hidroxycarbonilo,  
 metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, amino, metilamino y *N,N*-dimetilamino,

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

25 En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

X representa O o S,  
 R<sup>1</sup> representa fenilo, tiazolilo, oxazolilo o piridilo,  
 estando sustituidos fenilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del  
 grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo,  
 30 aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo y *N,N*-  
 dietilaminocarbonilo,

y  
 estando sustituidos tiazolilo y oxazolilo con un sustituyente-L-R<sup>5</sup>,  
 en el que

35 L representa un enlace o NH,  
 R<sup>5</sup> representa fenilo,  
 en el que, a su vez, fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo y  
 pudiendo estar sustituidos tiazolilo y oxazolilo con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, metilo,  
 40 etilo, metoxi, hidroxycarbonilo y metoxycarbonilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo,

R<sup>3</sup> representa fenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo,  
 pudiendo estar sustituidos fenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo con 1  
 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo,  
 45 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>,  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo,  
 amino, metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino y *N,N*-dietilamino,

y  
 en la que  
 R<sup>A</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de  
 hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 50 R<sup>B</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo de hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e hidroxycarbonilo,

R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>),  
 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí  
 del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, metoxi y etoxi,  
 60 y



pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de metilo, hidroxi y metoxi,

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

En el ámbito de la presente invención se prefieren particularmente compuestos de fórmula (I) en la que

- 5 X representa S,  
 R<sup>1</sup> representa fenilo, tiazolilo, oxazolilo o piridilo,  
 estando sustituidos fenilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del  
 grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,  
 10 aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo y *N,N*-  
 dietilaminocarbonilo,  
 y  
 estando sustituidos tiazolilo y oxazolilo con un sustituyente-L-R<sup>5</sup>,  
 en el que  
 L representa un enlace o NH,  
 15 R<sup>5</sup> representa fenilo,  
 en el que, a su vez, fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo y  
 pudiendo estar sustituidos tiazolilo y oxazolilo con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, metilo,  
 etilo, metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,
- 20 R<sup>2</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>3</sup> representa fenilo o tiazolilo,  
 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del  
 grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 25 independientemente entre sí del grupo de hidroxi y metoxi,  
 y  
 pudiendo estar sustituido tiazolilo con un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo de hidroxi y metoxi,
- 30 R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 pudiendo estar sustituido alquilo con 1 o 2 sustituyentes hidroxi,

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

En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

- 35 R<sup>1</sup> representa fenilo o piridilo,  
 estando sustituidos fenilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del  
 grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,  
 aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, ciclopropilaminocarbonilo, *N,N*-  
 dimetilaminocarbonilo y *N,N*-dietilaminocarbonilo.

En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

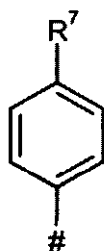
- 40 R<sup>1</sup> representa tiazolilo u oxazolilo,  
 estando sustituidos tiazolilo y oxazolilo con un sustituyente -L-R<sup>5</sup>,  
 en el que  
 L representa un enlace o NH,  
 R<sup>5</sup> representa fenilo,  
 45 en el que, a su vez, fenilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo y  
 pudiendo estar sustituidos tiazolilo y oxazolilo con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, metilo,  
 metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo.

En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

- 50 R<sup>3</sup> representa fenilo,  
 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del  
 grupo de hidroxi, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo de hidroxi y metoxi.

En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>3</sup> representa un grupo de la fórmula



representando

- 5 # el punto de enlace a la posición 4 de la piridina,  
 R<sup>7</sup> hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxilo y metoxi.

En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

- 10 R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 5 o 6 miembros,  
 pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino y heterociclilo de 5 o 6 miembros,  
 15 en la que, a su vez, etoxi puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y metoxi,  
 y  
 pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de metilo, hidroxilo, metoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amino, metilamino y *N,N*-dimetilamino.  
 20

En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que X representa O o S.

En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que X representa S.

En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que X representa O.

- 25 En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> representa hidrógeno.

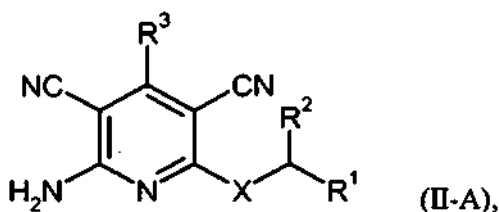
En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> representa metilo.

En el ámbito de la presente invención se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

- 30 R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 pudiendo estar sustituido alquilo con 1 o 2 sustituyentes hidroxilo.

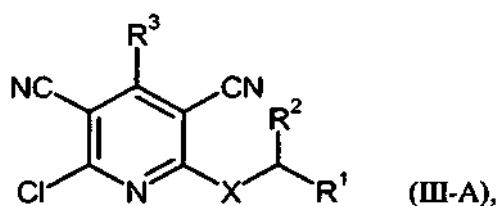
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), caracterizado porque

[A] se convierte un compuesto de fórmula (II-A)

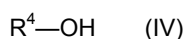


- 35 en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente

en primer lugar con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en un compuesto de fórmula (III-A)

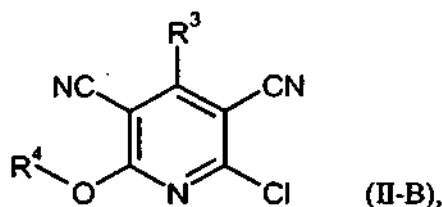


- 5 en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente, y a continuación se hace reaccionar el mismo en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (IV)

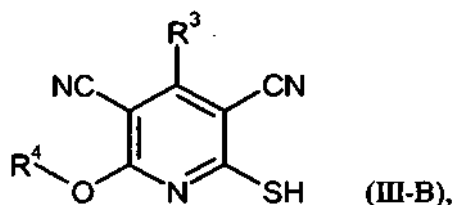


en la que R<sup>4</sup> tiene el significado que se ha indicado anteriormente  
o

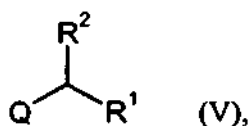
- 10 [B] en el caso de que X represente S, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II-B)



en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen respectivamente los significados que se han indicado anteriormente en un disolvente inerte con un sulfuro de metal alcalino hasta dar un compuesto de fórmula (III-B)



- 15 en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente, y a continuación se hace reaccionar el mismo en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados que se han indicado anteriormente y

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

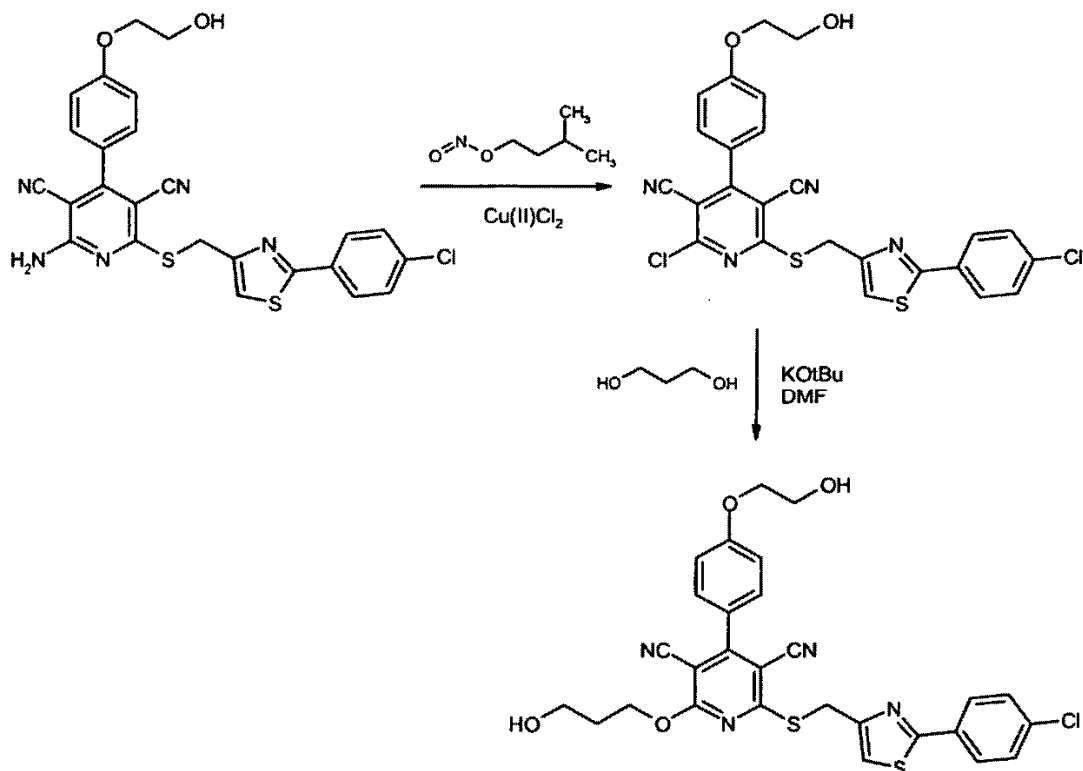
a continuación se escinden grupos protectores eventualmente presentes y los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten eventualmente con los correspondientes disolventes (i) y/o bases o ácidos (ii) hasta dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 25 Los grupos funcionales eventualmente presentes en los compuestos de fórmulas (II-A) y (II-B) o en los restos R<sup>3</sup> y/o R<sup>4</sup> –tales como, particularmente, grupos amino, hidroxilo y carboxilo– pueden estar presentes en este procedimiento, en caso de que sea apropiado o necesario, también en una forma temporalmente protegida. La introducción y retirada de tales grupos protectores, en este caso, se realiza según procedimientos habituales conocidos por el experto [véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín, 1984].  
30 Con presencia de varios grupos protectores se puede llevar a cabo la retirada eventualmente de forma simultánea en una reacción de un solo recipiente o en etapas independientes de reacción.

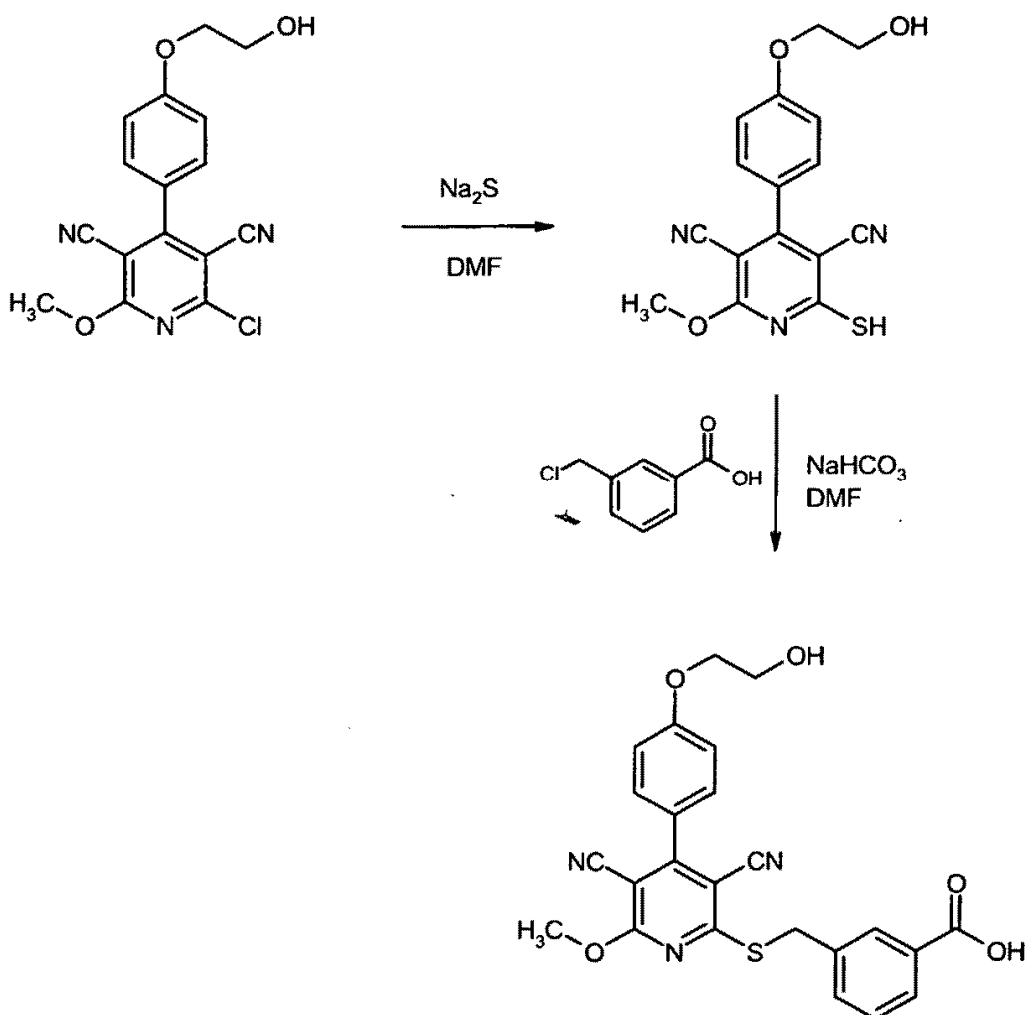
- 5 Como grupo protector amino se usa preferentemente *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxycarbonilo (Z). Para la protección de grupos carboxilo son particularmente adecuados los correspondientes ésteres de metilo, etilo o *tert*-butilo. Para una función hidroxilo se usa como grupo protector preferentemente bencilo o un grupo sililo, tal como trimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo o dimetilfenilsililo. Con presencia de una agrupación 1,2- o 1,3-diol se usa preferentemente un acetal (1,3-dioxolano o 1,3-dioxano) derivado de cetonas simétricas tales como acetona o ciclohexanona como grupo protector común.

El procedimiento que se ha descrito anteriormente se puede explicar de forma ilustrativa mediante los siguientes esquemas de reacción 1 y 2:

Esquema 1



Esquema 2



- Como disolventes para la reacción (III-A) + (IV) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como éter de dietilo, *terc*-butiléter de metilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico de ácido acético o éster butílico de 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 posible usar mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente. Preferentemente se usa dimetilformamida.
- 5
- 10 Como bases para esta reacción son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen preferentemente hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos de metales 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 disiisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butillitio o fenillitio 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) así como bases de fosfazeno (las denominadas "bases de Schwesinger") tales como, por ejemplo, P2-*t*-Bu o P4-*t*-Bu. Se prefieren carbonato de cesio, *terc*-butilato de potasio, hidruro de sodio y P4-*t*-Bu.
- 15
- 20 En este caso, la base puede usarse en una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 5 moles, particularmente de 1 a 3 moles con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

La reacción (III-A) + (IV) generalmente se realiza en un intervalo de temperaturas de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+140\text{ }^\circ\text{C}$ ,

preferentemente en el intervalo de -20 °C a +100 °C, particularmente de 100 °C a +60 °C, eventualmente en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Generalmente se trabaja a presión normal.

5 La etapa del procedimiento (B-A) → (III-A) se realiza generalmente en una proporción molar de 2 a 12 moles de cloruro de cobre (II) y de 2 a 12 moles de nitrito de isoamilo con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (II-A).

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

15 La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de -78 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +100 °C, particularmente de +20 °C a +60 °C, eventualmente en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Generalmente se trabaja a presión normal.

20 Como disolvente para la reacción (III-B) + (V) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como éter de dietilo, *terc*-butiléter de metilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico de ácido acético o éster butílico de 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*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o piridina. También es posible usar mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente. Preferentemente se usa dimetilformamida.

25 Como bases para esta reacción son adecuadas todas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen preferentemente hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos de metales 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 disiisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butillitio o pentillitio o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiltilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Preferentemente se usa hidrogenocarbonato de sodio.

En este caso, la base por norma general se usa en una cantidad de 1 a 1,25 moles, preferentemente en una cantidad equimolar, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (V).

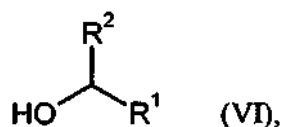
35 La reacción (III-B) + (V) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +120 °C, preferentemente de +20 °C a +100 °C, eventualmente en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Generalmente se trabaja a presión normal.

40 Durante la reacción (II-B) → (III-B) se usa como sulfuro de metal alcalino preferentemente sulfuro de sodio en una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 8 moles, particularmente de 1 a 5 moles con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (II-B).

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

50 La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +120 °C, particularmente de +40 °C a +100 °C, eventualmente en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Generalmente se trabaja a presión normal.

55 Como alternativa se pueden obtener compuestos de fórmula (I) en la que X representa O partiendo de compuestos de fórmula (II-B) mediante reacción con compuestos de fórmula (VI)



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados que se han indicado anteriormente.

5 Como disolventes inertes para la reacción (II-B) + (VI) → (I) son adecuados particularmente éteres acíclicos y cíclicos tales como éter de dietilo, *tert*-butiléter de metilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP) y piridina. Asimismo es posible usar mezclas de estos disolventes. Preferentemente se usa dimetilformamida.

10 Como bases para esta reacción son adecuados particularmente alcoholatos de metales alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *tert*-butilato de sodio o potasio, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, sodio o potasio, amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o disiisopropilamida de litio o compuestos organometalicos tales como butillitio o pentillitio. Preferentemente se usa *tert*-butilato de potasio.

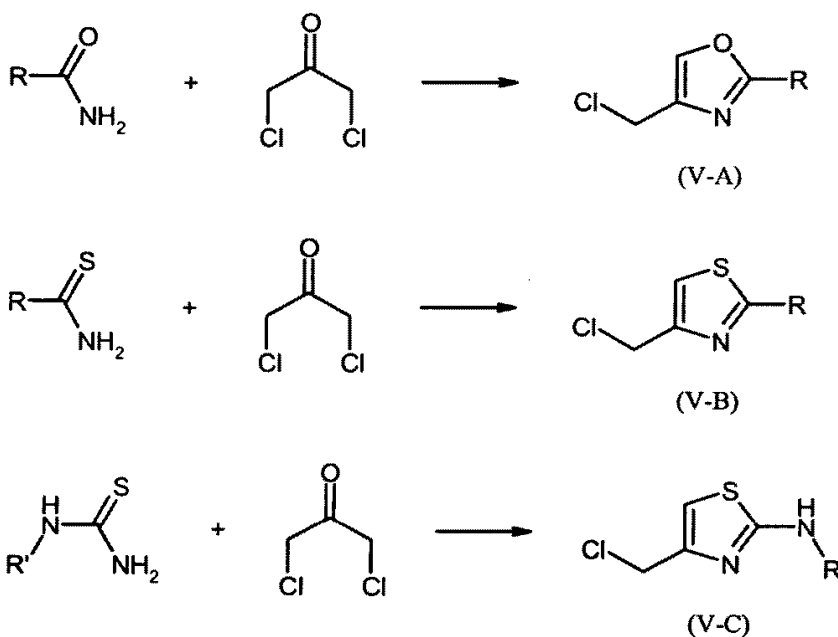
En este caso, la base se usa por norma general con una cantidad de 1 a 1,25 moles, preferentemente en cantidad equimolar, con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (VI).

15 Las reacciones (II-B) + (VI) → (I) se realizan generalmente en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +120 °C, preferentemente de +20 °C a +100 °C, dado el caso en el microondas. Las reacciones se pueden llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Generalmente se trabaja a presión normal.

20 Los compuestos de fórmula (IV) y (VI) están disponibles en el mercado, son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar según procedimientos conocidos por la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (V) están disponibles en el mercado, son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar según procedimientos conocidos por la bibliografía. De este modo, por ejemplo, mediante reacción de amidas, tioamidias o derivados de tiourea con 1,3-dihaloacetona se pueden obtener derivados de oxazol y tiazol sustituidos en posición 2 de fórmula (V-A), (V-B) o (V-C) (véase el esquema 3):

Esquema 3



25

En el caso de los compuestos (V-C), los mismos se pueden preparar y aislar de forma análoga a la bibliografía [compárese, por ejemplo, con I. Simiti y col., Chem. Ber. 95, 2672-2679 (1962)], o se pueden generar *in situ* y se pueden hacer reaccionar de forma adicional directamente. Se prefiere la generación *in situ* mediante el uso de 1,3-dicloroacetona en dimetilformamida o etanol como disolvente. La representación se realiza generalmente en un

intervalo de temperaturas de 0 °C a +140 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +120 °C, particularmente de +60 °C a +100 °C.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (II-A) en la que X representa S en analogía con procedimientos conocidos por la bibliografía, por ejemplo, haciendo reaccionar aldehídos de fórmula (VII)

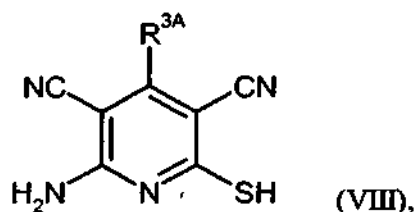


en la que

R<sup>3A</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros unido a C,

pudiendo estar sustituido fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros unidos a C en el alcance del significado que se ha indicado anteriormente,

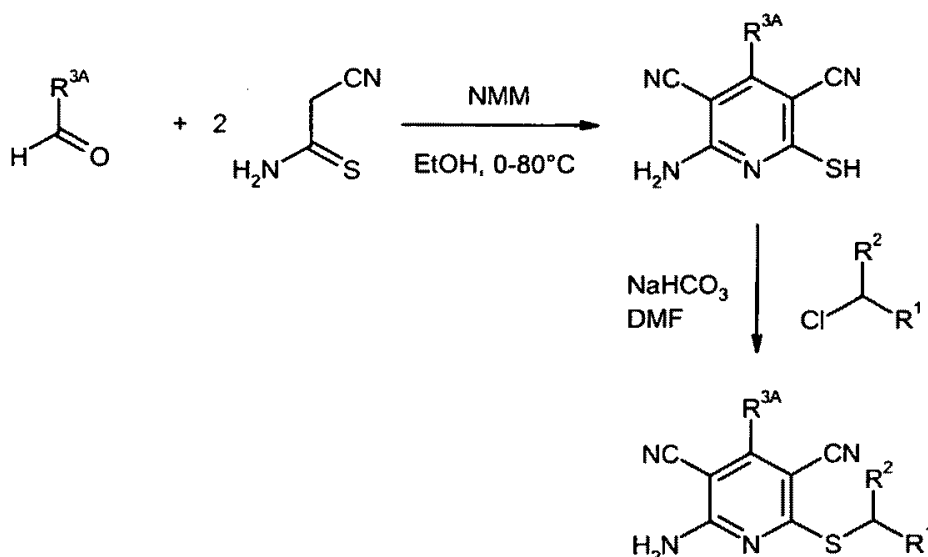
10 en presencia de una base con dos equivalentes de cianotioacetamida hasta dar compuestos de fórmula (VIII)



en la que R<sup>3A</sup> tiene el significado que se ha indicado anteriormente,

15 y a continuación haciendo reaccionar los mismos en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V) [véase el esquema 4; compárese, por ejemplo, con Dyachenko y col., Russ. J. Chem. 33 (7), 1014-1017 (1997), 34 (4), 557-563 (1998); Dyachenko y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds 34 (2), 188-194 (1998); Qintela y col., Eur. J. Med. Chem. 33, 887-897 (1998); Kandeel y col., Z. Naturforsch. 42b, 107-111 (1987); Reddy y col., J. Med. Chem. 49, 607-615 (2006); Evdokimov y col., Org. Lett. 8, 899-902 (2006)].

#### Esquema 4

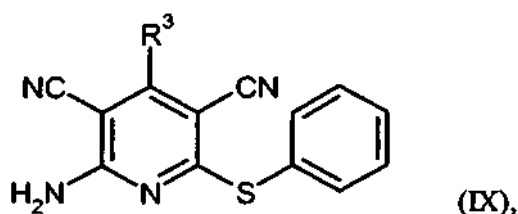


20 Los compuestos de fórmula (VII) están disponibles en el mercado, son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar según procedimientos conocidos por la bibliografía.

Para la reacción (VIII) → (II-A) se usan las condiciones mencionadas para la etapa del procedimiento (III-B) + (V) → (I).

Se pueden obtener compuestos de fórmula (II-A) en la que X representa O partiendo de compuestos de fórmula (IX)





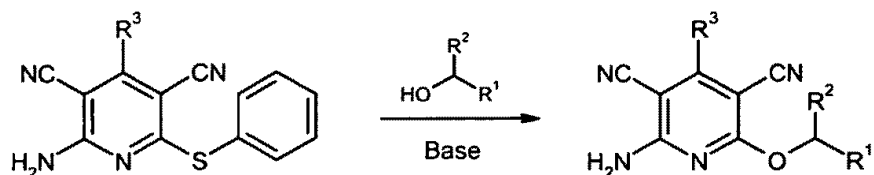
en la que R<sup>3</sup> tiene el significado que se ha indicado anteriormente

mediante reacción en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (VI).

Para esta etapa del procedimiento se usan las condiciones mencionadas para la reacción (II-B) + (VI) → (I).

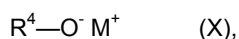
- 5 Este procedimiento de preparación se explica mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 5



- 10 Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar en analogía con procedimientos descritos en la bibliografía [compárese, por ejemplo, con Kambe y col., *Synthesis*, 531-533 (1981); Elnagdi y col., *Z. Naturforsch.* 47b, 572-578 (1991); Reddy y col., *J. Med. Chem.* 49, 607-615 (2006); Evdokimov y col., *Org. Lett.* 8, 899-902 (2006)] o mediante reacción de compuestos de fórmula (II) en la que X representa S en analogía con procedimientos descritos en la bibliografía [compárese, por ejemplo, con Fujiwara, H. y col., *Heterocycles* 1993, 36 (5), 1105-1113, Su y col., *J. Med Chem.* 1988, 31, 1209-1215].

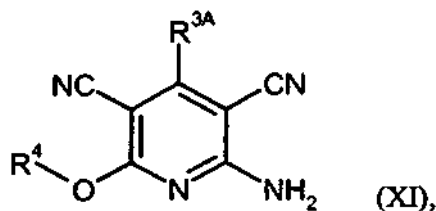
- 15 Se pueden preparar compuestos de fórmula (II-B) convirtiendo compuestos de fórmula (VII) en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada con 2 equivalentes de dinitrilo de ácido malónico y compuestos de fórmula (X)



en la que R<sup>4</sup> tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

M<sup>+</sup> representa un ión de metal alcalino, preferentemente un ión de sodio o potasio,

- 20 hasta dar compuestos de fórmula (XI)

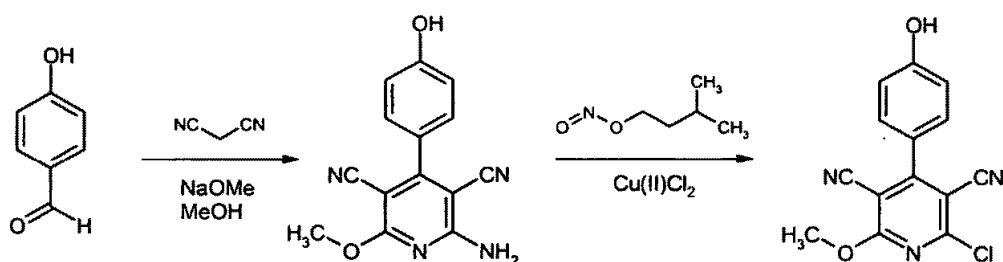


en la que R<sup>3A</sup> y R<sup>4</sup> tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

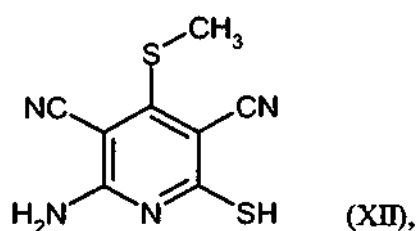
y haciendo reaccionar los mismos a continuación con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado.

- 25 El procedimiento descrito se explica de forma ilustrativa mediante el siguiente esquema de reacción:

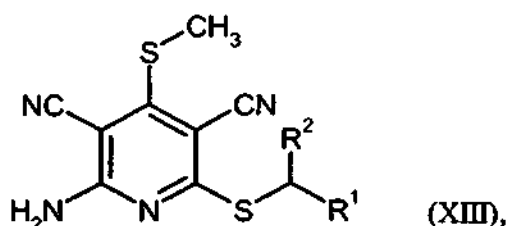
Esquema 6



Se pueden preparar otros compuestos de fórmula (II-A) en la que X representa S convirtiendo el compuesto de fórmula (XII)

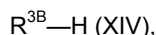


- 5 en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V) hasta dar un compuesto de fórmula (XIII)



en la que  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados que se han indicado anteriormente,

- 10 y haciendo reaccionar el mismo entonces en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de fórmula (XIV)



en la que

$R^{3B}$  representa heteroarilo de 5 o 6 miembros unidos a N,

- 15 pudiendo estar sustituido heteroarilo de 5 o 6 miembros unido a N en el alcance del significado indicado para  $R^3$ .

La reacción (XII) + (V)  $\rightarrow$  (XIII) se realiza en las condiciones mencionadas para la etapa del procedimiento (III-B) + (V)  $\rightarrow$  (I).

- 20 Como disolventes para la etapa del procedimiento (XIII) + (XIV) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol y *tert*-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como éter de dietilo, *tert*-butiléter de metilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico de ácido acético o éster butílico de ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano o clorobenceno u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. El agua también
- 25 es adecuada como disolvente. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente. Eventualmente, la reacción se puede llevar a cabo ventajosamente también en presencia de un exceso del compuesto (XIV) sin adición de otro disolvente. Preferentemente se lleva a cabo la reacción en acetona o *N*-metilpirrolidinona como disolvente.

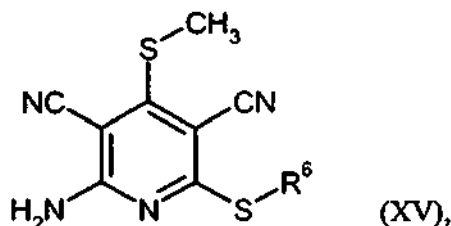
La etapa del procedimiento (XIII) + (XIV) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +180 °C,

preferentemente en el intervalo de +20 °C a +100 °C, particularmente de +60 °C a +100 °C, eventualmente en el microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Generalmente se trabaja a presión normal.

5 Los compuestos de fórmula (XIV) están disponibles en el mercado, son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar en analogía con procedimientos conocidos por la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (XII) se pueden obtener de forma sencilla mediante reacción de [bis(metil-tio)metilen]malononitrilo con cianotioacetamida en presencia de una base tal como trietilamina.

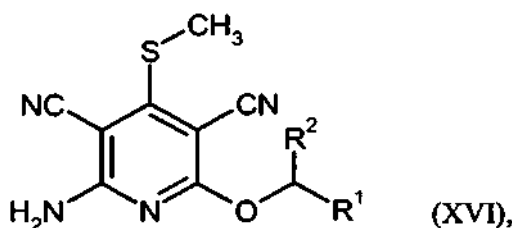
Se pueden preparar otros compuestos de fórmula (II-A) en la que X representa O convirtiendo el compuesto de fórmula (XV)



en la que

R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o fenilo

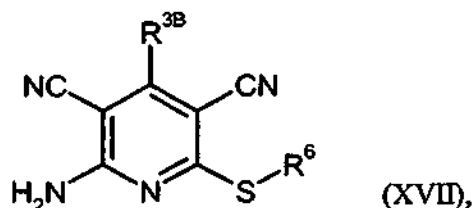
en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VI) hasta dar un compuesto de fórmula (XVI)



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tiene los significados que se han indicado anteriormente,

y haciendo reaccionar el mismo entonces en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de fórmula (XIV)

20 como alternativa, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV) en primer lugar en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de fórmula (XIV) hasta dar compuestos de fórmula (XVII)



en la que R<sup>3B</sup> y R<sup>6</sup> tienen, respectivamente, los significados que se han indicado anteriormente,

y haciendo reaccionar los mismos a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (VI).

25 Los compuestos de fórmula (XV) en la que R<sup>6</sup> representa fenilo se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (XII) en analogía con el procedimiento descrito en Fujiwara, H. y col., Heterocycles 1993, 36 (5), 1105-1113.

Los compuestos de fórmula (XV) en la que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (XII) en analogía con el procedimiento descrito en Su y col., J. Med Chem. 1988, 31, 1209-1215.

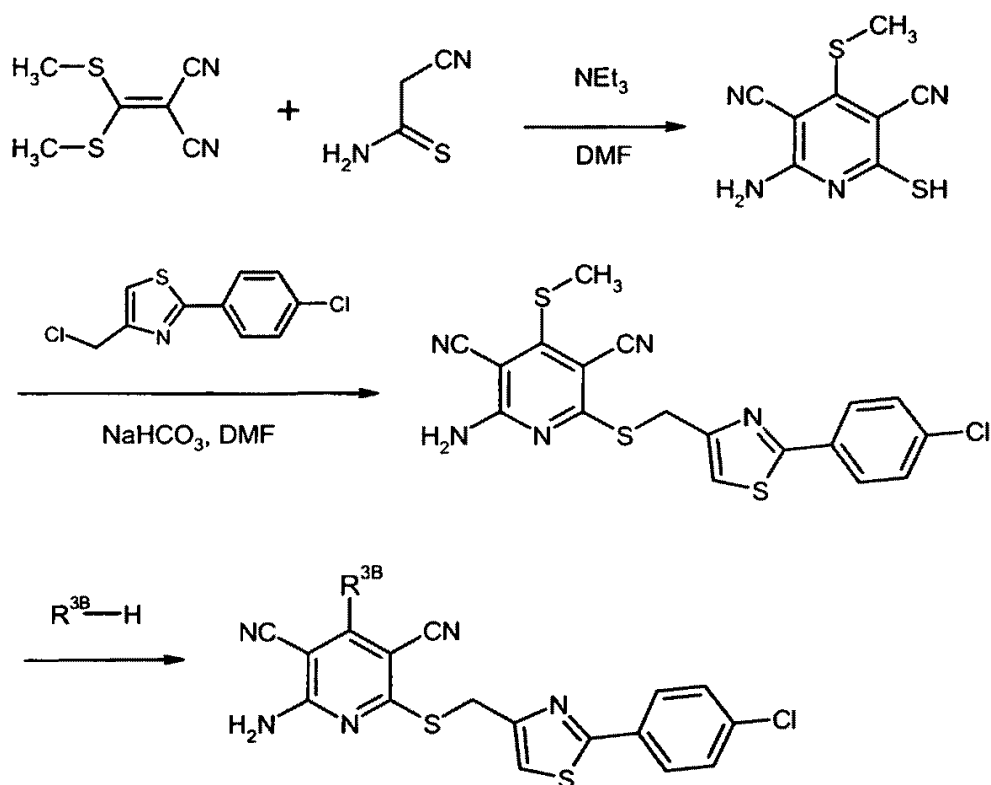
30 La reacción (XV) + (VI) se lleva a cabo en las condiciones mencionadas para la etapa del procedimiento (II-B) + (VI) → (I).

Como disolvente para la etapa del procedimiento (XV) o (XVI) + (XIV) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol y *tert*-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como éter de dietilo, *tert*-butiléter de metilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico de ácido acético o éster butílico de ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano o clorobenceno u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. El agua también es adecuada como disolvente. Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente. Eventualmente se puede llevar a cabo la reacción también ventajosamente en presencia de un exceso del compuesto (XIV) sin adición de otro disolvente. Preferentemente se lleva a cabo la reacción en acetona o *N*-metilpirrolidinona como disolvente.

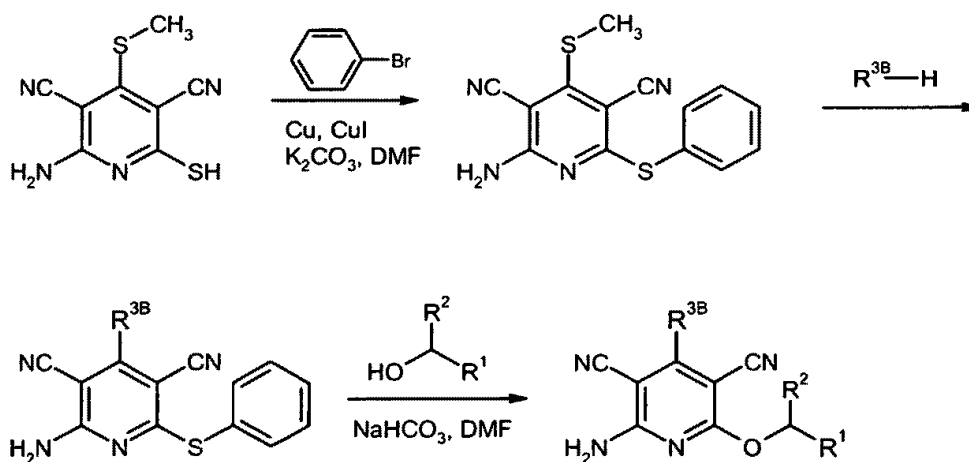
Las etapas del procedimiento (XV) o (XVI) + (XIV) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +100 °C, particularmente de +60 °C a +100 °C, eventualmente en el microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Generalmente se trabaja a presión normal.

Los procedimientos que se han descrito anteriormente se explican en los siguientes esquemas:

Esquema 6



Esquema 7



Otros compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar eventualmente también mediante conversiones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, particularmente de los indicados en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> partiendo de los compuestos de fórmula (I) obtenidos según los anteriores procedimientos. Estas conversiones se llevan a cabo según procedimientos habituales conocidos por el experto y comprenden, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas con metal de transición, eliminaciones, alquilaciones, aminaciones, esterificaciones, escisiones de éster, eterificaciones, escisiones de éter, formación de carboxamidas así como inclusión y retirada de grupos protectores temporales.

Frente a las sustancias conocidas por el estado de la técnica, los compuestos de acuerdo con la invención presentan un perfil de propiedades mejorado tal como, por ejemplo, una solubilidad aumentada en sistemas de disolvente orgánicos acuosos relevantes para la formulación, una semivida farmacocinética más larga después de la administración oral y/o una estabilidad metabólica aumentada.

Se denominan "ligandos selectivos de receptores A1 y/o A2b de adenosina" en el ámbito de la presente invención los ligandos del receptor de adenosina en los que, por un lado, se observa un claro efecto en los subtipos A1 y/o A2b del receptor de adenosina y, por otro lado, ningún efecto o un efecto claramente más débil (un factor 10 o superior) en los subtipos A2a y A3 del receptor de adenosina, haciéndose referencia, con respecto a los procedimientos de ensayo para la selectividad de acción, a los ensayos descritos en la sección B-1..

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

La eficacia farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar gracias a su acción como potentes ligandos selectivos en los receptores A1 y/o A2b de adenosina. En este caso actúan como agonistas selectivos de A1, agonistas duales selectivos de A1/A2b o antagonistas selectivos de A1. Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un perfil fisicoquímico, farmacocinético y/o terapéutico igual o mejorado. Los compuestos de la acuerdo con la invención actúan, sobre todo, como agonistas de adenosina selectivos de A1.

Se denominan "ligandos selectivos de receptores A1 y/o A2b de adenosina" en el ámbito de la presente invención los ligandos del receptor de adenosina en los que, por un lado, se puede observar un claro efecto en los subtipos A1 y/o A2b del receptor de adenosina y, por otro lado, ningún efecto o un efecto claramente más débil (factor 10 o superior) en los subtipos A2a y A3 del receptor de adenosina, haciéndose referencia, con respecto a los procedimientos de ensayo para la selectividad de acción, a los ensayos descritos en las secciones B-1. y B-5.

Los compuestos de acuerdo con la invención, dependiendo de su respectiva estructura, pueden hacer de agonistas del receptor de adenosina completos o parciales o de antagonistas del receptor de adenosina. En este caso, los agonistas parciales del receptor de adenosina se definen como ligandos de receptor que desencadenan una respuesta funcional en los receptores de adenosina que es menor que con agonistas completos (tales como, por ejemplo, la propia adenosina). Como consecuencia, los agonistas parciales presentan una eficacia menor que los agonistas completos con respecto a la activación del receptor.

Los compuestos de fórmula (I) son adecuados, en solitario o en combinación con uno o varios principios activos adicionales, para la prevención y/o el tratamiento de distintas enfermedades, de este modo, por ejemplo, enfermedades del sistema cardiovascular (enfermedades cardiovasculares), para la cardioprotección después de lesiones en el corazón así como de enfermedades metabólicas y renales.

En el sentido de la presente invención se han de entender por enfermedades del sistema cardiovascular o enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, las siguientes enfermedades: hipertensión, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, cardiopatía coronaria, reestenosis coronaria, tal como, por ejemplo, reestenosis después de dilatación con globo de vasos sanguíneos periféricos, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, síndrome coronario agudo con elevación de ST, síndrome coronario agudo sin elevación de ST, angina de pecho estable e inestable, debilidad del músculo cardíaco, angina de Prinzmetal, disfunción isquémica persistente (miocardio hibernado), disfunción post-isquémica temporal (miocardio aturdido), insuficiencia cardíaca, taquicardias, taquicardia auricular, arritmias, fibrilación auricular y ventricular, fibrilación auricular persistente, fibrilación auricular permanente, fibrilación auricular con función normal del ventrículo izquierdo, fibrilación auricular con función limitada del ventrículo izquierdo, síndrome de Wolff-Parkinson-White, alteraciones de la perfusión periférica, nivel aumentado de fibrinógeno y de LDL de baja densidad así como concentraciones aumentadas del inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), particularmente cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca comprende manifestaciones tanto agudas como crónicas de la insuficiencia cardíaca al igual que cuadros clínicos más específicos o relacionados, tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía por dilatación, defectos cardíacos innatos, defectos de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca con defectos de las válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos combinados de las válvulas cardíacas, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica alcohólica, enfermedades de almacenamiento cardíacas, insuficiencia cardíaca diastólica así como sistólica. Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la reducción de la zona del miocardio afectada por un infarto así como para la prevención de infartos secundarios.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, lesiones por reperfusión después de isquemia, lesiones micro- y macrovasculares (vasculitis), trombosis arteriales así como venosas, edemas, isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía y accidentes isquémicos transitorios, para la cardioprotección en revascularizaciones coronarias (CABG), PTCA primarias, PTCA después de trombolisis, PTCA de urgencia, trasplantes de corazón y operaciones a corazón abierto así como para la protección de órganos en trasplantes, revascularizaciones quirúrgicas, cateterismos cardíacos y otras intervenciones quirúrgicas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales, particularmente de insuficiencia renal. En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia renal comprende manifestaciones tanto agudas como crónicas de la insuficiencia renal, al igual que enfermedades renales de base o relacionadas, tales como hipoperfusión renal, uropatía obstructiva, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria e innata, inflamación renal, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía diabética, pielonefritis, quistes renales y nefrosclerosis que diagnósticamente se pueden caracterizar, por ejemplo, por una excreción de creatinina y/o agua disminuida de forma anómala, concentraciones en sangre aumentadas de forma anómala de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales tales como, por ejemplo glutamil sintetasa, osmolaridad de la orina o cantidad de orina modificada, microalbuminuria aumentada, macroalbuminuria, lesiones en los glomérulos y las arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención también comprende el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de saecuelas de una insuficiencia renal, tal como, por ejemplo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, alteraciones electrolíticas (por ejemplo, hiperpotasemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo óseo y de los hidratos de carbono.

Otros campos de indicación para los cuales se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención son, por ejemplo, la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de la zona urogenital, tales como, por ejemplo, vejiga irritable, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina, sin embargo, además también la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como, por ejemplo, dermatosis inflamatorias (psoriasis, acné, eccemas, neurodermitis, dermatitis, queratitis, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), de enfermedades del sistema nervioso central y alteraciones neurodegenerativas (ictus, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), de estados de dolor, enfermedades cancerosas (cáncer cutáneo, liposarcomas, carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, páncreas, pulmón, riñón, uréteres, próstata y del aparato genital) así como de náuseas y vómitos relacionados con terapias contra el cáncer.

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

Finalmente, los compuestos de acuerdo con la invención se consideran también para la prevención y/o el tratamiento de diabetes, particularmente diabetes mellitus, diabetes gestacional, diabetes dependiente de insulina y diabetes no dependiente de insulina, de secuelas de la diabetes tales como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía, de enfermedades metabólicas (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, intolerancia a glucosa, obesidad (adiposidad)) así como de arteriosclerosis y dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones aumentadas de los triglicéridos plasmáticos post-prandiales, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemias combinadas), particularmente de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar también para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de la glándula tiroidea (hipertiroidismo), enfermedades del páncreas (pancreatitis), fibrosis hepática, enfermedades virales (VPH, CMVH, VIH), caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia así como para la cicatrización de heridas y la angiogénesis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

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 prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en solitario 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, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Como principios activos de combinación adecuados se mencionan, de forma ilustrativa y preferentemente: principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, antidiabéticos, hipotensores, agentes que favorecen la perfusión y/o de efecto antitrombótico, antioxidantes, antagonistas del receptor de quimiocina, inhibidores de p38-cinasa, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos (inhibidores de COX, antagonistas del receptor de LTB<sub>4</sub>), analgésicos tales como, por ejemplo, aspirina, antidepresivos y otros psicofármacos.

Son objeto de la presente invención, en particular, combinaciones de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención con al menos un principio activo que modifica el metabolismo de las grasas, un antidiabético, un principio activo hipotensor y/o un agente de efecto antitrombótico.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden combinar, preferentemente, con uno o varios

- principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, de forma ilustrativa y preferentemente del grupo de los inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la expresión de 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 de ácido biliar, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, activadores de LpL, fibratos, niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  y/o PPAR- $\delta$ , moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, inhibidores de la ATP-citrato-liasa, antagonistas de Lp(a), antagonistas del receptor de cannabinoide 1, agonistas del receptor de leptina, agonistas del receptor de bombesina, agonistas del receptor de histamina así como de los antioxidantes/capturadores de radicales;
- antidiabéticos que están mencionados en la Rote Liste 2004/II, capítulo 12 así como, de forma ilustrativa y preferentemente, los del grupo de las sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), oxadiazolidinonas, tiazolidindionas, agonistas del receptor de GLP 1, antagonistas de glucagón, sensibilizadores a insulina, agonistas del receptor de CCK 1, agonistas del receptor de leptina, inhibidores de enzimas hepáticas que intervienen en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa así como de los abridores del canal de calcio tales como, por ejemplo, los que están desvelados en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861;
- principios activos hipotensores, de forma ilustrativa y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores beta, bloqueantes de receptores alfa, antagonistas de aldosterona, antagonistas del receptor de

mineralocorticoides, inhibidores de ECE, inhibidores de ACE/NEP así como de los inhibidores de vasopeptidasa; y/o

- agentes de efecto antitrombótico, de forma ilustrativa y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria o de los anticoagulantes
- 5 • diuréticos;
- antagonistas del receptor de vasopresina;
- nitratos orgánicos y donadores de NO;
- compuestos con efecto de inotropismo positivo;
- 10 • compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), tales como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, particularmente inhibidores de PDE 5 tales como sildenafilo, vardenafil o tadalafilo así como inhibidores de PDE 3 tales como milrinona;
- 15 • péptidos natriuréticos tales como, por ejemplo, "péptido natriurético auricular" (ANP, anaritida), "péptido natriurético de tipo B" o "péptido natriurético cerebral" (BNP, nesiritida), "péptido natriurético de tipo C" (CNP) así como urodilatina;
- agonistas del receptor de prostaciclina (receptor de IP), tales como, por ejemplo, iloprost, beraprost, cicaprost;
- inhibidor del canal I<sub>f</sub> (canal funny) tales como, por ejemplo, ivabradina;
- sensibilizadores al calcio, tales como, de forma ilustrativa y preferentemente, levosimendan;
- 20 • complementos de potasio;
- activadores independientes de NO y hemo de la guanilato ciclasa tales como, particularmente, cinaciguat así como los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- 25 • estimuladores independientes de NO, sin embargo, dependientes de hemo de la guanilato ciclasa, tales como, particularmente, riociguat así como los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- inhibidores de la elastasa humana de neutrófilos (HNE), tales como, por ejemplo, sivelestat y DX-890 (reltran);
- 30 • compuestos inhibidores de la cascada de la transducción de señal tales como, por ejemplo, inhibidores de tirosin cinasa, particularmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib; y/o
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como, por ejemplo, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina y trimetazidina.

35 Por principios activos que cambian el metabolismo de las grasas se entienden, preferentemente, compuestos del grupo de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, agonistas del receptor de niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- $\alpha$ , agonistas de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\delta$ , adsorbedor polimérico de ácido biliar, inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, antioxidantes/capturadores de radicales así como los antagonistas del receptor de cannabinoide 1.

40 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, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

45 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, de forma ilustrativa 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, de forma ilustrativa y preferentemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.



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, de forma ilustrativa y preferentemente, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

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 MTP, tal como, de forma ilustrativa 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 lipasa, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, orlistat.

10 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 un mimético tiroideo, tal como, de forma ilustrativa 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, de forma ilustrativa y preferentemente, niacina, acipimox, acifran o radecol.

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 CETP, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETi-1).

20 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- $\gamma$ , por ejemplo, de la clase de las tiazolidindionas, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona.

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- $\delta$ , tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, GW-501516 o BAY 68-5042.

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

30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antioxidante/capturador de radicales, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, probucol, AGI-1067, BO-653 o AEOL-10150.

35 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 de cannabinoide 1, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, rimonabant o SR-147778.

40 Por antidiabéticos se entienden preferentemente insulina y derivados de insulina así como principios activos hipoglucemiantes de efecto oral. En este caso, la insulina y los derivados de insulina comprenden tanto insulina de origen animal, humano o biotecnológico como mezclas de esto. Los principios activos hipoglucemiantes de efecto oral comprenden, preferentemente, sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa y agonistas de PPAR-gamma.

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

45 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, de forma ilustrativa y preferentemente, tolbutamida, glibenclamida, glimepirid, glipizid o gliclazid.

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, de forma ilustrativa y preferentemente, metformina.

50 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, de forma ilustrativa y preferentemente, repaglinid o nateglinid.

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

acarbosa.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de DPP-IV, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, sitagliptina y vildagliptina.

- 5 Por agentes hipotensores se entienden preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, bloqueantes de receptores beta, bloqueantes de receptores alfa y diuréticos.

10 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, de forma ilustrativa y preferentemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

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, de forma ilustrativa y preferentemente, losartan, valsartan, candesartan, embusartan, olmesartan o telmisartan.

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 ACE, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueante de receptores alfa, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, prazosina.

25 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, de forma ilustrativa y preferentemente, furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclofometiazida, clortalidona, indapamid, metolazon, quinetazon, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerina, isosorbid, manitol, amilorid o triamtereno.

30 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 de aldosterona o de mineralocorticoides, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, espironolactona o eplerrenona.

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 de vasopresina, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, conivaptan, tolvaptan, lixivaptan o SR-121463.

35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un nitrato orgánico o donador de NO, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbid, dinitrato de isosorbid, molsidomina o SIN-1 o en combinación con NO inhalado.

40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un compuesto de efecto de inotropismo positivo, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, glucósidos cardiacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina.

45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con antisimpaticotónicos tales como reserpina, clonidina o alfa-metil-dopa, con agonistas del canal de potasio tales como minoxidil, diazóxido, dihidralazina o hidralazina o con sustancias que liberan óxido de nitrógeno, tales como nitrato de glicerina o nitroprusiato de sodio.

Por agentes de efecto antitrombótico se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria 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 plaquetaria, tal como, de forma ilustrativa 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 trombina, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, ximelagatran,

melagatran, dabigatran, bivalirudina o clexane.

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, de forma ilustrativa 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 de factor Para, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, 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 vitamina K, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, cumarina.

15 En el ámbito de la presente invención se prefieren particularmente combinaciones que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención así como uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (estatinas), diuréticos, bloqueantes de receptores beta, nitratos orgánicos y donadores de NO, inhibidores de ACE, antagonistas de angiotensina AII, antagonistas del receptor de aldosterona y de mineralocorticoides, antagonistas del receptor de vasopresina, inhibidores de la agregación plaquetaria y anticoagulantes así como su uso para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

20 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 que se han mencionado anteriormente.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

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

30 Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica, que liberan los compuestos según la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos sin recubrir o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, 35 emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

40 La administración parenteral puede producirse evitando una etapa de resorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracárdica, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una resorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

45 Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o prótesis endovasculares.

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

50 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración citadas. Esto puede producirse de una manera conocida en sí mezclando con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y 55 correctores del sabor y/o el olor.

5 Generalmente se ha visto que es ventajoso administrar durante la administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. Con la administración oral la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de forma particularmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

10 A pesar de esto, eventualmente puede requerirse apartarse de las cantidades mencionadas y, de hecho, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de la preparación y el momento o intervalo en el que se realiza la administración. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente trabajar con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos se tiene que superar el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir las mismas en varias administraciones individuales a lo largo del día.

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

15 Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos, a menos que se indique de otro modo, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, las proporciones de dilución y las indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren, respectivamente, al volumen.

### A. Ejemplos

#### Abreviaturas usadas:

ac.	acuoso
ej.	ejemplo
c	concentración
d	doblete (en RMN)
dd	doblete de doblete (en RMN)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
CF	cromatografía en capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del valor teórico (en el rendimiento)
ee	exceso de enantiómeros
IIE	ionización por impacto de electrones(en EM)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
Et	etilo
p. f.	punto de fusión
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
cat.	catalítico
conc.	concentrado
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
bib.	(pasaje) de bibliografía
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear
c	cuarteto (en RMN)
rac.	racémico
RP-HPLC	HPLC de fase inversa
TA	temperatura ambiente
R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (en RMN)
s a	singlete ancho (en RMN)
t	triplete (en RMN)
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano  
dil. diluido

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

5 Procedimiento 1 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; tipo de aparato de HPLC: serie Agilent 1100; columna : Thermo Hypersil GOLD 3  $\mu$  20 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  $\rightarrow$  3,0 min 10 % de A  $\rightarrow$  4,0 min 10 % de A  $\rightarrow$  4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml)  $\rightarrow$  5,00 min 100 % de A; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

10 Procedimiento 2 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: serie HP 1100; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3  $\mu$  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; caudal: 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.

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

20 Procedimiento 4 (EM-CL): instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9  $\mu$  50 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  $\rightarrow$  0,1 min 90 % de A  $\rightarrow$  1,5 min 10 % de A  $\rightarrow$  2,2 min 10 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

25 Procedimiento 5 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2  $\mu$  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; caudal: 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.

30 Procedimiento 6 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 x 4,6 mm; eluyente A: 1 l agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 10 % de B  $\rightarrow$  7,0 min 95 % de B  $\rightarrow$  9,0 min 95 % de B; horno: 35 °C; caudal: 0,0 min 1,0 ml/min  $\rightarrow$  7,0 min 2,0 ml/min  $\rightarrow$  9,0 min 2,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (HPLC preparativa): columna: Grom-Sil C18, 10  $\mu$ m, 250 mm x 30 mm, eluyente A: Wasser + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo. Caudal: 50 ml/min. Programa: 0-5 min: 10 % de B; 5-38 min: gradiente hasta 95% de B, detección UV: 210 nm.

35 Procedimiento 8 (EM-CL): instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2  $\mu$  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; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección W: 208- 400 nm.

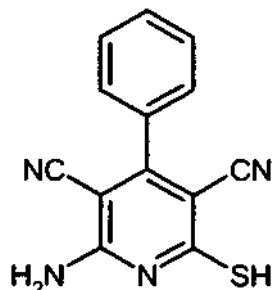
40 Procedimiento 9 (EM-CL): instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm. Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2 min 65 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A  $\rightarrow$  6 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 208- 400 nm.

45 Procedimiento 10 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 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; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.

50 Procedimiento 11 (EM-CL): MHZ-Q-GEM-1 tipo de aparato de EM: Micromass Quattro LCZ; tipo de aparato de HPLC: serie HP 1100; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3  $\mu$  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; caudal: 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.

**Compuestos de partida e intermedios:****Ejemplo 1A**

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

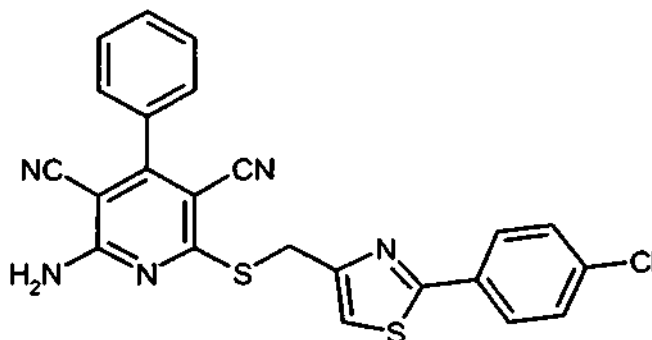


5 La representación se realizó como se ha descrito en el documento WO 03/053441 para el Ejemplo 6.

EM (IENpos):  $m/z = 253 [M+H]^+$

**Ejemplo 2A**

2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-fenilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



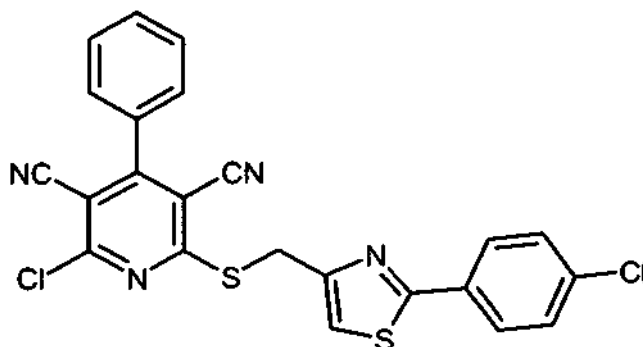
10 Se dispusieron 2 g (7,927 mmol) de 2-amino-4-fenil-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo en 15 ml de DMF, se mezclaron con 2,13 g (8,720 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 1,99 g (23,781 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua, se retiró mediante filtración el sólido precipitado, se lavó con MTBE y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 3,87 g (100 % d. t.) del compuesto objetivo.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,14$  (s a, 2H), 7,97-7,92 (m, 3H), 7,59-7,50 (m, 7H), 4,64 (s, 2H).

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t = 1,49$  min; EM (IENpos):  $m/z = 460 [M+H]^+$ .

**Ejemplo 3A**

2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-fenilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



20 Se dispusieron 9 g (19,762 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-fenilpiridin-3,5-dicarbonitrilo en 200 ml de acetonitrilo, se mezclaron con 7,98 ml (59,285 mmol) de nitrito de isoamilo y 7,97 g

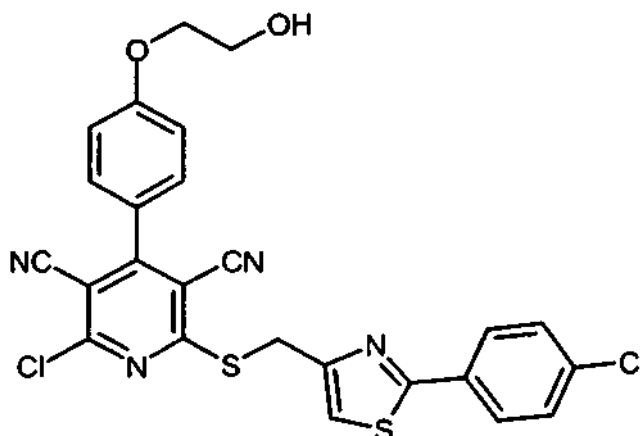
(59,285 mmol) de cloruro de cobre (II) y se agitaron durante 4 horas a 60 °C. La preparación se mezcló con ácido clorhídrico 1 N y se retiró mediante filtración el sólido precipitado. Este se purificó a través de una columna de gel de sílice (eluyente: tolueno). Se obtienen 5,98 g (63 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,96 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 5H), 7,57 (d, 2H), 4,78 (s, 2H).

- 5 EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t$  = 2,82 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 4A

2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo

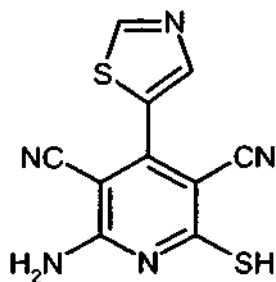


La representación se realizó en analogía con el Ejemplo 3A a partir de los compuestos de partida correspondientes.

- 10 EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t$  = 2,93 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 5

2-amino-6-sulfanil-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



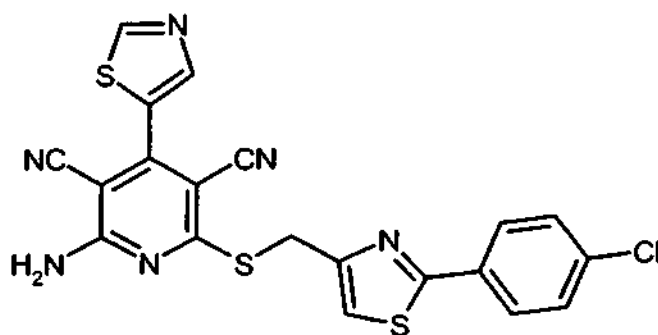
- 15 Se dispusieron 1,14 g (9,539 mmol) de 5-tiazolcarboxialdehído con 1,91 g (19,077 mmol) de cianotioacetamida en 20 ml de etanol, se mezclaron con 2,097 ml (19,077 mmol) de 4-metilmorfolina y se sometieron a reflujo durante 4 horas. A continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó el residuo en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol 100:0  $\rightarrow$  10:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron y se retiró por agitación el residuo con acetonitrilo. El sólido se retiró mediante filtración y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 920 mg (37 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,31 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,50-6,99 (s a, 2H).

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t$  = 1,29 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 260  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 6A

2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



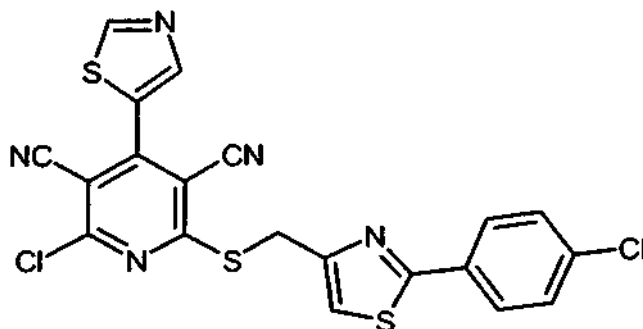
5 Se agitaron 370 mg (1,427 mmol) de 2-amino-6-sulfanil-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo con 383 mg (1,570 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 359 mg de hidrogenocarbonato de sodio durante 1 hora en 7 ml de DMF. La mezcla de reacción se mezcló con 150 ml de acetonitrilo y 100 ml de agua, el sólido precipitado se retiró mediante filtración y se secó con alto vacío. Se obtienen 569 mg (85 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19-8,03 (s a, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,62 (s, 2H).

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t$  = 2,67 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 467  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 7A

10 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



15 Se disolvieron 569 mg (1,218 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, se enfriaron a 0 °C y se mezclaron a esta temperatura con 252 mg (3,655 mmol) de nitrito de sodio. Se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90  $\rightarrow$  95: 5). Se obtienen 445 mg (68 % d. t.) del compuesto objetivo.

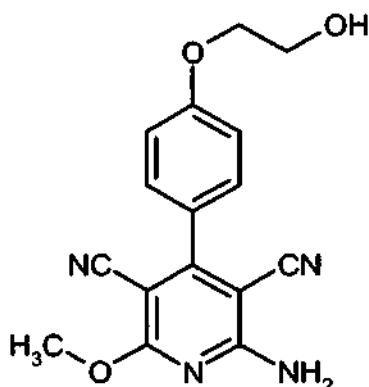
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 4,78 (s, 2H).

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t$  = 2,99 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 486  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 20 Ejemplo 8A

2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo





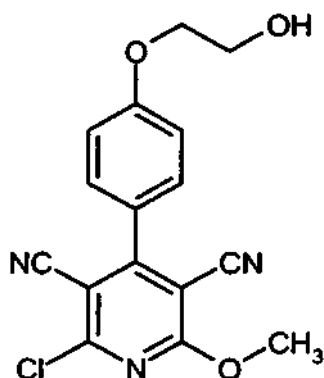
En atmósfera de argón se disolvieron 10 g (60,176 mmol) de 4-(2-hidroxiethoxy)benzaldehído en 125 ml de metanol, se mezclaron con 8,15 g (123,362 mmol) de dinitrilo de ácido malónico y 19,506 g (361,058 mmol) de metilato de sodio y se agitaron durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se concentró la mezcla de reacción, se recogió el residuo en éster etílico de ácido acético, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se retiró por agitación con metanol, se retiró mediante filtración el sólido precipitado y se secó con alto vacío. Se obtienen 5,2 g (22% d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,14-7,80 (s a, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,75 (c, 2H).

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t$  = 0,86 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 311  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 9A

2-cloro-4-[4-(2-hidroxiethoxy)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



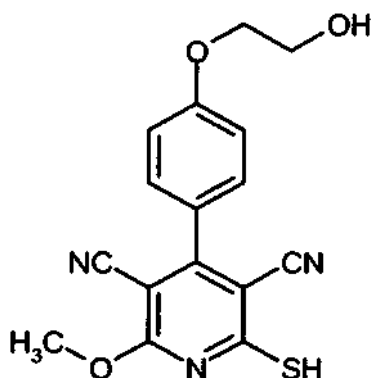
Se dispusieron 3,3 g (10,634 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxiethoxy)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo en 300 ml de acetonitrilo, se mezclaron con 8,578 g (63,806 mmol) de cloruro de cobre (II) y 8,59 ml (63,806 mmol) de nitrito de isoamilo y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90  $\rightarrow$  95:5). Se obtuvieron 2,11 g (58% d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,60 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 3,75 (t, 2H).

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t$  = 2,13 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 330  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 10A

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



5 Se disolvieron 4,0 g (12,1 mmol) de 2-cloro-4-[4-(2-hidroxiecto)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo en 16 ml de DMF sin agua, se mezclaron con 1,42 g (18,2 mmol) de sulfuro de sodio sin agua y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. Se mezclaron con 36 ml de agua y la solución se añadió gota a gota con agitación lentamente a una mezcla caliente a 50 °C de 61 ml de ácido clorhídrico 1 M y 20 ml de metanol. La suspensión amarilla se agitó a TA durante 1 h, se aspiró, el precipitado se lavó con agua y se secó al vacío a 45 °C durante una noche.

Rendimiento: 3,27 g (82 % d. t., pureza 29 %)

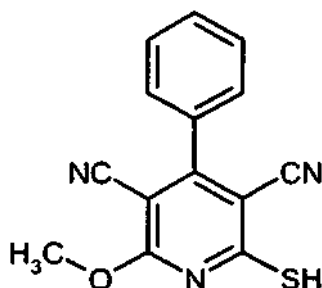
EM-CL (Procedimiento 6):  $R_t = 3,27$  min (29,4 F1 %); EM (IENpos):  $m/z = 328$  [M+H]<sup>+</sup>

10 El producto se siguió haciendo reaccionar sin purificación adicional. Con fines analíticos se purificó una pequeña muestra mediante HPLC preparativa (Procedimiento 7):

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 7,59-7,48$  (m, 2H), 7,20- 7,10 (m, 2H), 4,75-4,35 (a), 4,10 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,65 (t, 2H).

### Ejemplo 11A

2-mercapto-6-metoxi-4-fenilpiridin-3,5-dicarbonitrilo

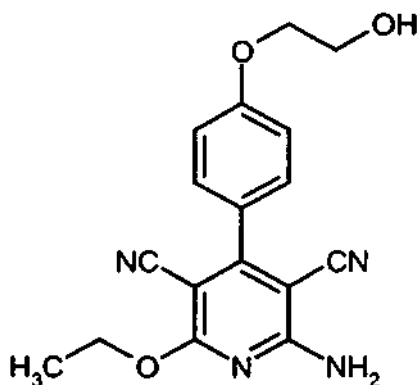


15 La representación se realiza en analogía con el Ejemplo 10A a partir de los compuestos de partida correspondientes.

EM-CL (Procedimiento 6):  $R_t = 5,72$  min; EM (IENneg):  $m/z = 266$  [M-H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12A

2-amino-6-etoxi-4-[4-(2-hidroxiecto)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



20

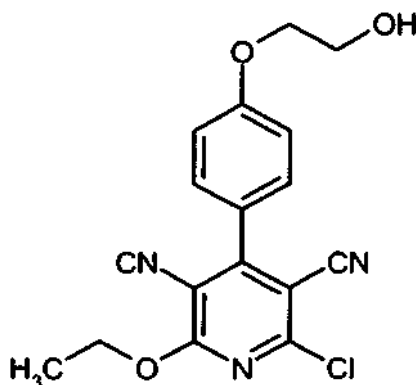
Se dispusieron 40 g (240,705 mmol) de 4-(2-hidroxietoxi)benzaldehído en 500 ml de etanol y se mezclaron con 35,6 g (493,445 mmol) de dinitrilo de ácido malónico. A continuación se añadieron gota a gota 539 ml (1444,232 mmol) de una solución al 21 % de etilato de sodio en etanol. Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La preparación se concentró, el residuo se recogió en éster acético, se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en etanol, se aplicó sobre gel de sílice y se purificó en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/etanol 200:1 → 50:1). El producto obtenido se suspendió en 200 ml de etanol, se mezcló paso a paso con 1000 ml de agua y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se retiró mediante filtración, se lavó con agua/etanol 1:1 y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 15,4 g (19 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,05-7,72 (s a, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,94 (t, 1H), 4,44 (c, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,75 (c, 2H), 1,34 (t, 3H).

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t$  = 2,02 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 325  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 13A

2-cloro-6-etoxi-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



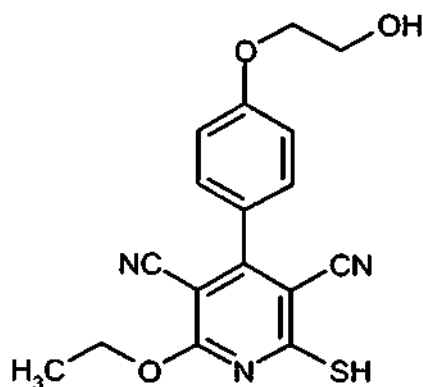
15 Se dispusieron 14,8 g (45,631 mmol) de 2-amino-6-etoxi-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo en 830 ml de acetonitrilo, se mezclaron con 32,07 g (273,785 mmol) de nitrito de isoamilo y 36,81 g (273,785 mmol) de cloruro de cobre (II) y se agitaron durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se mezcló con 800 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se retiró por agitación con etanol, se retiró mediante filtración el sólido, se lavó con etanol y se secó con alto vacío. Ya que en la lejía madre está contenido todavía producto, el mismo se aplicó sobre 35 g de gel de sílice y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 2:1 → 1:1). En total se obtuvieron 11,9 g (72 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,59 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,94 (s a, 1H), 4,57 (c, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 1,41 (t, 3H).

EM-CL (Procedimiento 8):  $R_t$  = 2,30 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 14A

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

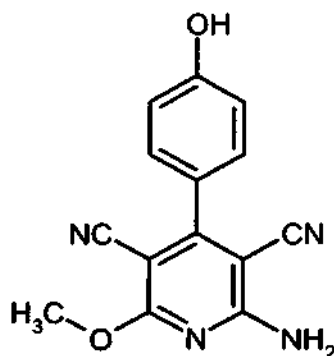


- 5 Se dispuso 1 g (2,909 mmol) de 2-cloro-6-etoxi-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo en 7,5 ml de DMF, se mezclaron con 454 mg (5,818 mmol) de sulfuro de sodio y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La preparación se concentró, se retiró por agitación el residuo con acetonitrilo, se retiró mediante filtración el sólido y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 230 mg (24% d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t = 0,79$  min; EM (IENpos):  $m/z = 342$   $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 15A

2-amino-4-(4-hidroxifenil)-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo

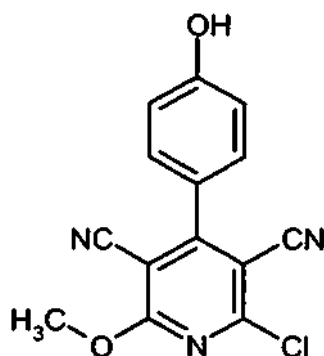


- 10 Se dispusieron 500 mg (4,094 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y 554 mg (8,393 mmol) de dinitrilo de ácido malónico en 5 ml de metanol y se mezclaron con 4,42 g (24,565 mmol) de metilato de sodio, al 30 % en metanol. A continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se retiró mediante filtración, se lavó con metanol y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 613 mg (76 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t = 1,33$  min; EM (IENpos):  $m/z = 267$   $[M+H]^+$ .

#### 15 Ejemplo 16A

2-cloro-4-(4-hidroxifenil)-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



- 20 Se dispusieron 7,98 g (15,285 mmol) de 2-amino-4-(4-hidroxifenil)-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo en 120 ml de acetonitrilo, se mezclaron con 6,175 ml (45,855 mmol) de nitrito de isoamilo y 6,165 g (45,855 mmol) de cloruro de

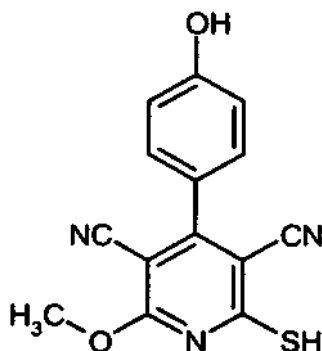
5 cobre (II) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se mezcló con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (eluyente: tolueno/éster etílico de ácido acético 2:1). Se obtienen 1,3 g (23 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,29 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,12 (s, 3H).

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t$  = 2,04 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 17A

4-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo

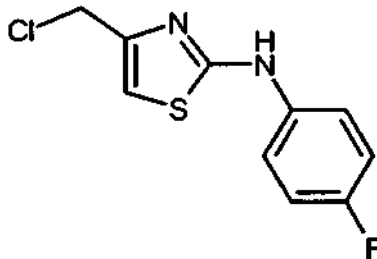


10 Se dispusieron 1,3 g (4,550 mmol) de 2-cloro-4-(4-hidroxifenil)-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo en 10 ml de DMF, se mezclaron con 426 mg (5,460 mmol) de sulfuro de sodio y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se continuó haciendo reaccionar sin purificación adicional.

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t$  = 0,74 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 284  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 15 Ejemplo 18A

4-(clorometil)-*N*-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-amina



20 Procedimiento A: A una suspensión de 202 g (1,19 mol) de tiourea de 4-fluorofenilo en 660 ml de acetona se dosificó en el intervalo de 1,5 h una solución caliente de 160 g (1,26 mol) de 1,3-dicloroacetona en 480 ml de acetona y se agitó durante 4,5 h a 40 °C y durante una noche a TA. Los cristales se aspiraron, se lavó con acetona y se secó a 50 °C al vacío.

Rendimiento: 328 g de cristales incoloros (93% d. t.)

25 Después de la RMN, el producto obtenido estaba compuesto en aproximadamente el 22% del compuesto del título deseado mezclado con aproximadamente el 78% del paso intermedio no deshidratado 4-(clorometil)-2-[(4-fluorofenil)amino]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-4-ol. Este producto se continuó usando como tal sin separación adicional.

30 Procedimiento B: 600 mg (4,7 mmol) de 1,3-dicloroacetona y 768 mg (4,5 mmol) de tiourea de 4-fluorofenilo se disolvieron en 10 ml de DMF y se agitaron durante 4 h a 80 °C. Se mezcló con 200 ml de agua y se extrajo tres veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta dar un aceite oscuro. Este residuo se cromatografió en 150 g de gel de sílice con i-hexano  $\rightarrow$  i-hexano / éster etílico de ácido acético (10:1). El producto se continuó usando directamente.

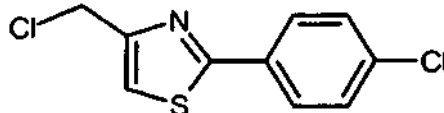
Rendimiento: 714 mg (60% d. t.)

EM-CL (Procedimiento 5):  $R_t$  = 2,14 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 243  $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,28 (s, 1H); 7,69-7,62 (m, 2H); 7,20-7,12 (m, 2H); 6,94 (s, 1H); 4,67 (s, 2H).

#### Ejemplo 19A

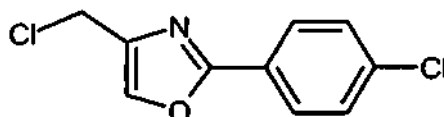
4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol



5 La representación se realizó como se describe en el documento WO 03/053441 para el ejemplo 6.

#### Ejemplo 20A

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



10 1 g (6,43 mmol) de 4-clorobenzamida se calentó junto 816 mg de 1,3-dicloroacetona (6,43 mmol) durante 1 h a 135 °C. Se deja enfriar a TA, se añade 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y se agita la mezcla durante 5 min. Después se vertió sobre hielo y se aspiró el precipitado (946 mg). Este precipitado se purificó en 100 g de gel de sílice mediante cromatografía en columna con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 20:1 a 5:1.

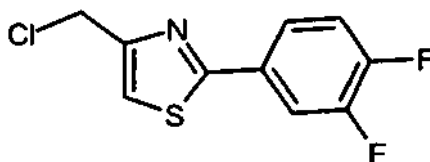
Rendimiento: 532 mg (36% d. t.)

15 EM-CL (Procedimiento 5):  $R_t$  = 2,35 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 228  $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,31(s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 4,75 (s, 2H).

#### Ejemplo 21A

4-(clorometil)-2-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol



20 Se cocieron 3,3 g (26 mmol) de 1,3-dicloroacetona y 4,5 g mg (26 mmol) de tiourea de 3,4-difluorofenilo en 45 ml de etanol durante una noche con reflujo. El disolvente se evaporó con vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía doble en gel de sílice (ciclohexano/éster etílico de ácido acético 4:1 e i-hexano/éster etílico de ácido acético 10:1).

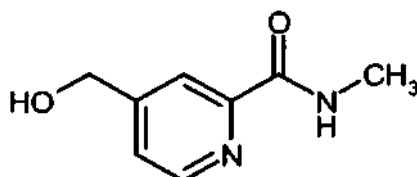
Rendimiento: 1,94 g (30% d. t.)

25 EM-CL (Procedimiento 8):  $R_t$  = 3,26 min; EM (IENpos): ninguna ionización

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,03-7,94 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 4,89 (s, 2H).

#### Ejemplo 22A

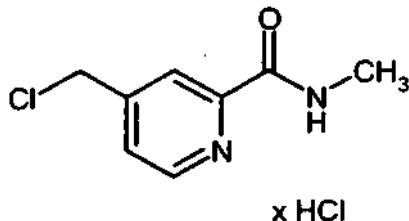
4-(hidroximetil)-*N*-metilpiridin-2-carboxamida



La representación se llevó a cabo tal como está descrito en el documento US 6.689.883 para los intermedios H.

### Ejemplo 23A

Clorhidrato de 4-(clorometil)-*N*-metilpiridin-2-carboxamida



- 5 Se suspendieron 10 g (45,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 22A en 160 ml de diclorometano y se enfriaron a 0 °C. Después de adición de 16,18 g (135,96 mmol) de cloruro de tionilo de calentó a TA la mezcla de reacción y se agitó a TA durante una noche. Después se concentró mediante evaporación la preparación y se secó con alto vacío el residuo.

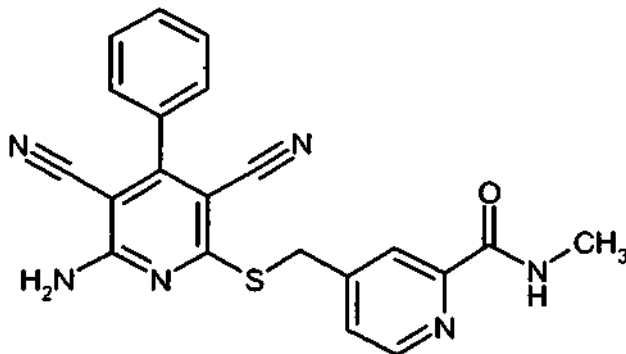
Rendimiento: 10 g (cuant.)

- 10 EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t = 0,71$  min; EM (IENpos):  $m/z = 185$   $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8,85-8,78$  (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,83 (d, 3H).

### Ejemplo 24A

4-[[[6-amino-3,5-diciano-4-fenilpiridin-2-il)sulfanil]metil]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida



- 15 Se disolvieron 1 g (3,96 mmol) de 2-amino-4-fenil-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, 0,96 g (4,36 mmol) de clorhidrato de 4-(clorometil)-*N*-metilpiridin-2-carboxamida y 1,33 g (15,84 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 20 ml de DMF y se agitaron a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se mezcló con 500 ml de agua. El precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con agua.

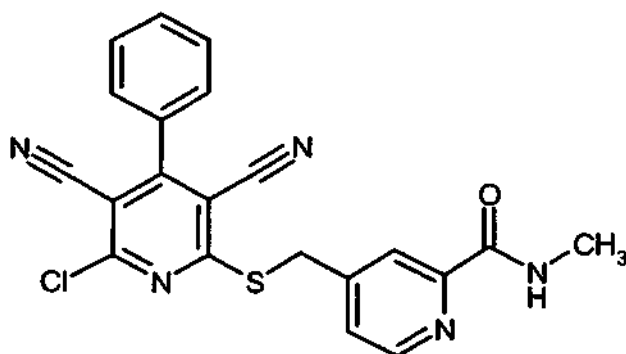
- 20 Rendimiento: 1,42 g (90% d. t.)

EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t = 1,74$  min; EM (IENpos):  $m/z = 401$   $[M+H]^+$ .

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (400 MHz) = 8,74 (c, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30-7,96 (s a, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 2,81 (d, 3H).

### Ejemplo 25A

- 25 4-[[[6-cloro-3,5-diciano-4-fenilpiridin-2-il)tio]metil]-*N*-metilpiridin-2-carboxamida



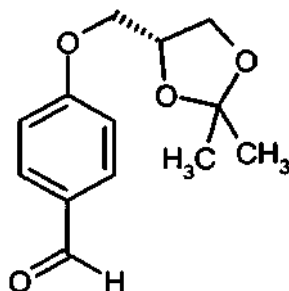
- Se dispusieron 1,42 g (3,55 mmol) del compuesto del Ejemplo 24A en 30 ml de acetonitrilo, se mezclaron con 0,96 ml (7,10 mmol) de isopentilnitrito y 0,95 g (7,10 mmol) de cloruro de cobre (II) y se agitaron a 60 °C durante 5 horas. A continuación se añadió de nuevo la misma cantidad de cloruro de cobre (II) y se agitó a 60 °C durante una noche.
- 5 La preparación se mezcló con 7 ml de ácido clorhídrico 1 N, se extrajo tres veces con éster etílico de ácido acético y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (adición TFA al 0,1%).

Rendimiento: 1,31 g (87 % d. t.)

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t = 2,46$  min; EM (IENpos):  $m/z = 420$   $[M+H]^+$ .

#### 10 Ejemplo 26A

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



- Se agitaron 2 g (16,38 mmol) de *p*-metoxibenzaldehído junto con 3,7 g (24,57 mmol) de (*4S*)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano y 15,8 g (114,64 mmol) de carbonato de potasio durante una noche a 130 °C en 10 ml de DMF.
- 15 A continuación se puso la preparación sobre agua y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster acético 5:1). Se obtuvieron 2,42 g (61 % d. t.) del compuesto objetivo.

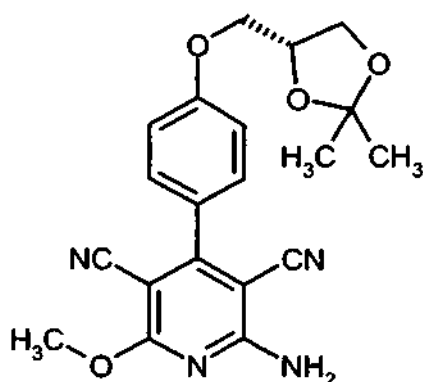
- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 9,87$  (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t = 1,00$  min; EM (IENpos):  $m/z = 237$   $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 27A

2-amino-4-(4-[[*(4R)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil)-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo





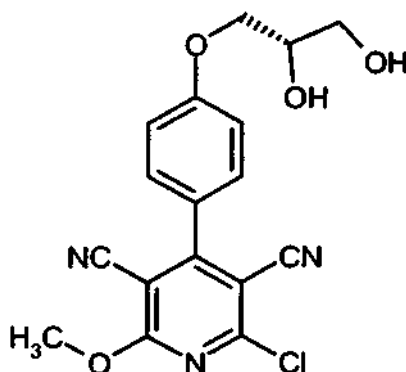
5 Se dispusieron 1,2 g (5,08 mmol) de 4-[[4R]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]benzolcarbaldehído y 688 mg (10,41 mmol) de dinitrilo de ácido malónico en 10 ml de metanol, se mezclaron con 1,65 g (30,47 mmol) de metilato de sodio (disueltos al 30 % en metanol) y se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido precipitado se retiró mediante filtración, se lavó con metanol y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 451 mg (23 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,92 (s, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t$  = 2,19 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 Ejemplo 28A

2-cloro-4-(4-[[2S]-2,3-dihidroxi]oxi]fenil)-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



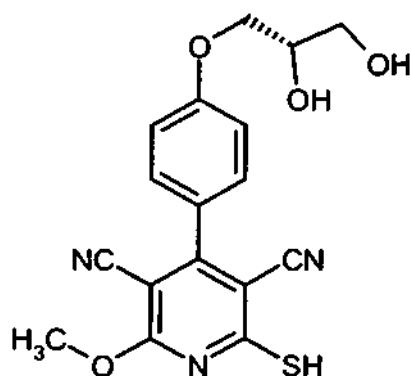
15 Se agitaron 450 mg (1,18 mmol) de 2-amino-4-(4-[[4R]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil)-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo junto con 478  $\mu\text{l}$  (3,55 mmol) de nitrito de isoamilo y 477 mg (3,55 mmol) de cloruro de cobre (II) durante 4 horas a 65  $^{\circ}\text{C}$  en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90  $\rightarrow$  95:5). Se obtuvieron 202 mg (44 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,59 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,09 (d, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,47 (d, 2H).

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t$  = 1,02 min; EM (IENneg):  $m/z$  = 340  $[\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ .

#### 20 Ejemplo 29A

4-(4-[[2S]-2,3-dihidroxi]oxi]fenil)-2-metoxi-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo

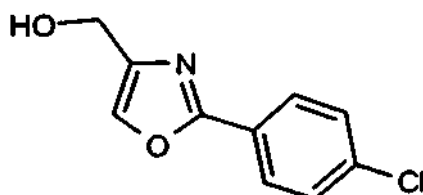


Se dispusieron 100 mg (0,278 mmol) de 2-cloro-4-(4-((2S)-2,3-dihidropropil)oxi)fenil)-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo en 5 ml de DMF, se mezclaron con 26 mg (0,334 mmol) de sulfuro de sodio y se agitaron durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se continuó haciendo reaccionar sin purificación adicional.

- 5 EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t = 0,69$  min; EM (IENpos):  $m/z = 358$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 30A

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



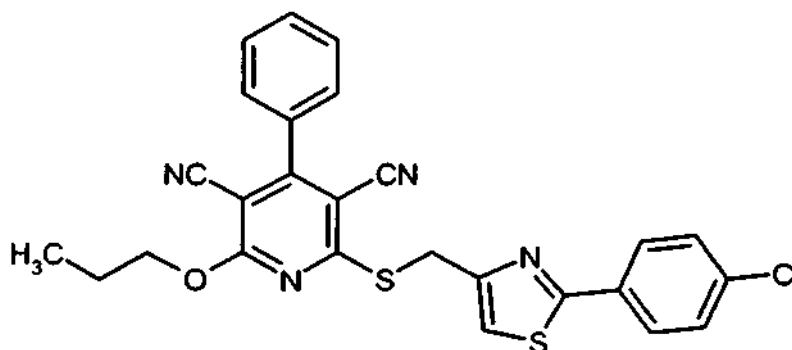
- 10 Se calentaron 6 g (26,307 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol en 3 h en 526 ml (52,613 mmol) de hidróxido de sodio 0,1 N con reflujo. A continuación se enfrió a temperatura ambiente, se retiró mediante filtración en sólido precipitado, se lavó con hidróxido de sodio 0,1 N y se secó con alto vacío. Se obtuvieron 4,79 g (85 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t = 0,94$  min; EM (IENpos):  $m/z = 210$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplos de realización:

- 15 **Ejemplo 1**

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-fenil-6-propoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



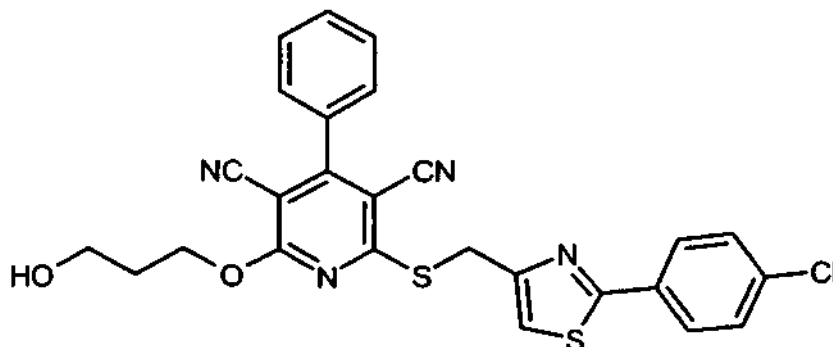
- 20 Se dispusieron 37  $\mu$ l (0,501 mmol) de 1-propanol en 2 ml de DMF, se mezclaron con 20 mg (0,184 mmol) de *terc*-butilato de potasio y se agitó durante 15 minutos antes de que se añadieran 100 mg (0,167 mmol) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-fenilpiridin-3,5-dicarbonitrilo, disueltos en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90  $\rightarrow$  95:5, adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 13 mg (15 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,95$  (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 7H), 4,79 (s, 2H), 4,53 (t, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t = 3,07$  min; EM (IENpos):  $m/z = 503$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 2

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-(3-hidroxiopropoxi)-4-fenilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



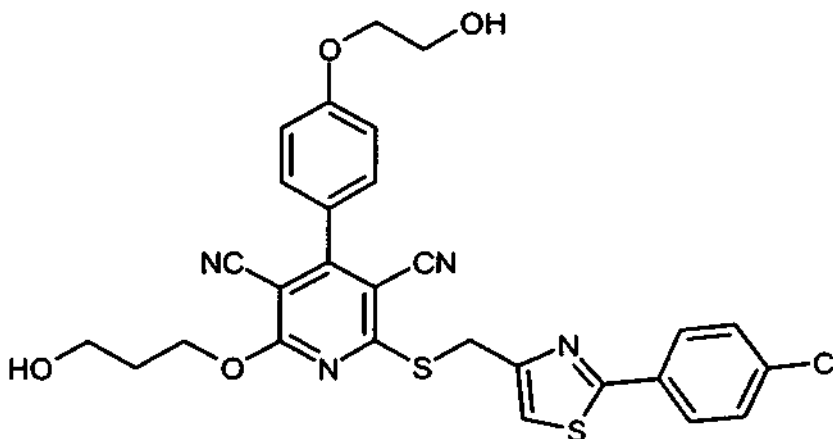
- 5 Se dispusieron 68  $\mu$ l (0,939 mmol) de 1,3-propanodiol en 2 ml de DMF, se mezclaron con 38 mg de *tert*-butilato de potasio y se agitó durante 15 minutos antes de que se añadieran 150 mg (0,313 mmol) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-fenilpiridin-3,5-dicarbonitrilo disueltos en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90  $\rightarrow$  95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 98 mg (59 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,96$  (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 7H), 4,78 (s, 2H), 4,68 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H).

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t = 2,90$  min; EM (IENpos):  $m/z = 519$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 3

- 15 2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxiétoxi)fenil]-6-(3-hidroxiopropoxi)piridin-3,5-dicarbonitrilo



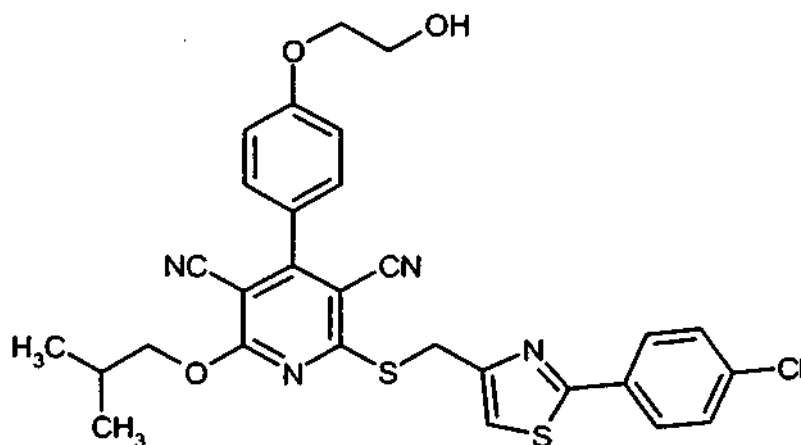
La representación se realiza en analogía con el Ejemplo 2 del Ejemplo 4A.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,97$  (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 4,91 (a s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,70-4,58 (m, 3H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 1,90 (quinteto, 2H).

- 20 EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t = 1,36$  min; EM (IENpos):  $m/z = 579$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 4

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxiétoxi)fenil]-6-(2-metilpropoxi)piridin-3,5-dicarbonitrilo



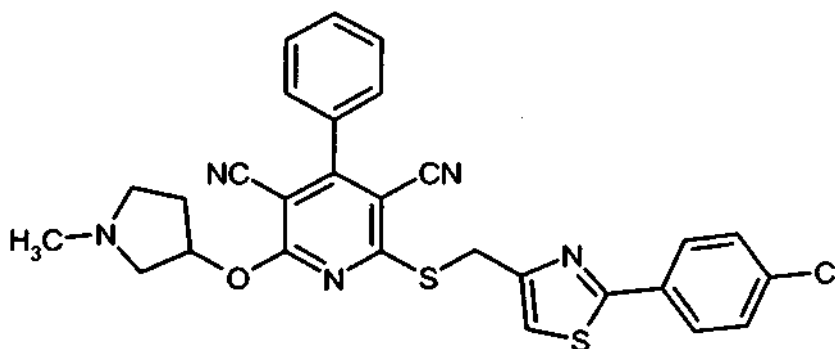
La representación se realiza en analogía con el Ejemplo 2 del Ejemplo 4A.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,97 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (c, 2H), 2,05 (septeto, 1H), 0,91 (d, 6H).

- 5 EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t$  = 2,76 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 577  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 5

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-4-fenilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



- 10 Se dispusieron 25  $\mu\text{l}$  (0,229 mmol) de 3-hidroxi-*N*-metilpirrolidina en 0,5 ml de THF, se enfriaron a 0  $^\circ\text{C}$  y se mezclaron con 249  $\mu\text{l}$  (0,249 mmol) de base de fosfaceno P(4)-*t*-Bu (1 M en THF) y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. A continuación se añadieron 120 mg (0,208 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A y se agitó a TA durante una noche. A continuación se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (adición del 0,15% de ácido clorhídrico). Se obtuvieron 38 mg del compuesto objetivo impurificado. Este se disolvió con diclorometano, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N, una vez con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después del secado sobre sulfato de sodio se sometió a evaporación rotativa la fase orgánica y se purificó el producto bruto de nuevo a través de HPLC preparativa (adición del 0,15 % de ácido clorhídrico).
- 15

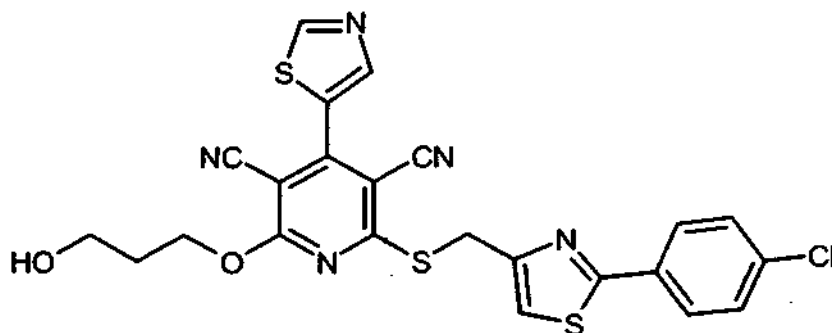
Rendimiento: 7 mg (6 % d. t.)

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,40 (a s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,65-7,58 (m, 7H), 5,96-5,87 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,10-3,83 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,30-3,09 (m, 1H), 2,89 (d, 3H), 2,44-2,18 (m, 2H).

EM-CL (Procedimiento 2):  $R_t$  = 2,00 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 544  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 6

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-(3-hidroxiopropoxi)-4-(1,3-triazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



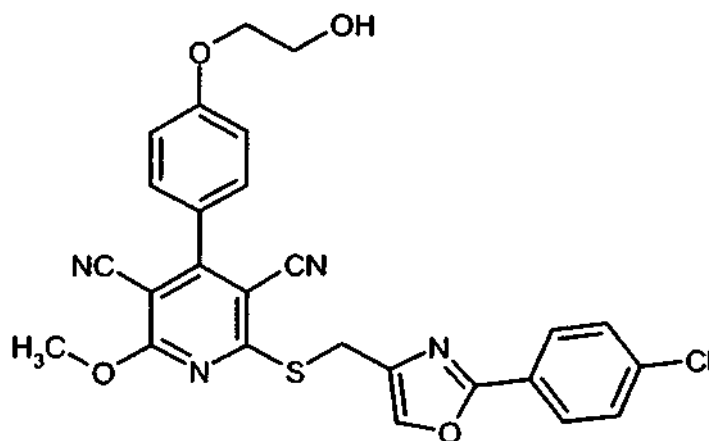
5 Se dispusieron 30  $\mu$ l (0,419 mmol) de 1,3-propanodiol en 2 ml de DMF, se mezclaron con 18 mg (0,154 mmol) de *tert*-butilato de potasio y se agitó durante 15 minutos antes de que se añadieran 75 mg (0,14 mmol) 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo, disueltos en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90  $\rightarrow$  95:5). Se obtuvieron 11 mg (15 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,45 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,68 (t, 2H), 4,64 (t, 1H), 3,53 (c, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H).

EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t$  = 2,22 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 526  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 Ejemplo 7

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



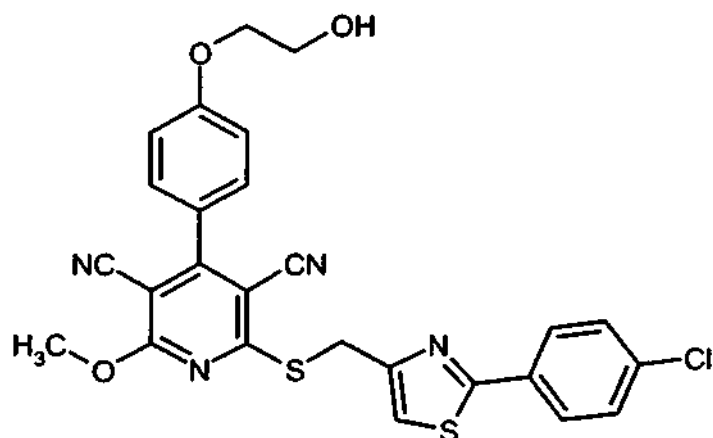
15 Se agitaron 400 mg (1,222 mmol) de 4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-metoxi-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo junto con 306 mg (1,344 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol y 410 mg (4,888 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 8 ml de DMF durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90  $\rightarrow$  95:5). Se obtuvieron 10,4 mg (1,6 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,21 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,87 (t, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (m, 2H).

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t$  = 1,39 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 519  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 20 Ejemplo 8

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



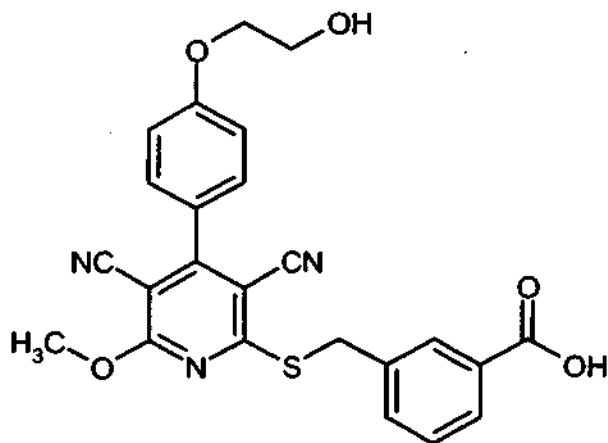
Se agitaron 2,095 g (6,399 mmol) de 4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metoxi-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo junto con 1,875 g (7,679 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 1,613 g (19,197 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 50 ml de DMF durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua y metanol y se puso durante 2 minutos en el baño de ultrasonidos. Se precipitó un sólido blanco que se retiró mediante filtración, se lavó con agua y se secó con alto vacío. Las aguas madre se concentraron a la mitad y se pusieron en el refrigerador durante 30 minutos. El sólido precipitado se retiró mediante filtración, se lavó con metanol y se secó con alto vacío. Los dos sólidos precipitados se concentraron de tal forma que en total se obtuvieron 2,98 g (85 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,95 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (t a, 2H).

EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t$  = 2,45 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 535  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 9

Ácido 3-[(3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-metoxipiridin-2-il)tio]metil]benzoico



15 Se agitaron 50 mg (0,153 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A junto con 29 mg (0,168 mmol) de ácido 3-(clorometil)-benzoico y 38,5 mg (0,458 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 0,6 ml de DMF durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se purificó mediante HPLC preparativa (adición de 0,15 % de ácido clorhídrico).

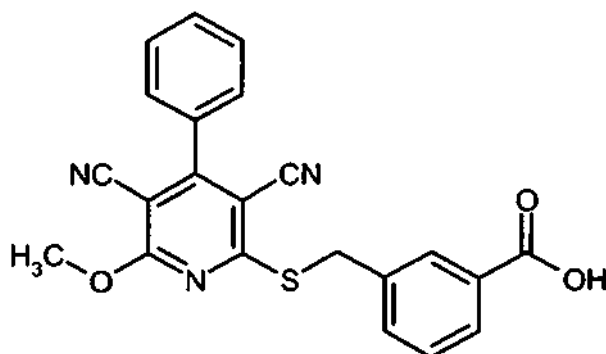
20 Rendimiento: 28 mg (39% d. t.)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,05 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 3,80 (a s, 1H), 3,74 (t, 2H).

EM-CL (Procedimiento 9):  $R_t$  = 3,28 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 462  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 10

25 Ácido 3-[(3,5-diciano-6-metoxi-4-fenilpiridin-2-il)tio]metil]benzoico



5 Se agitaron 75 mg (0,177 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A junto con 33 mg (0,194 mmol) de ácido 3-(clorometil)-benzoico y 44,5 mg (0,530 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 1,0 ml de DMF durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se purificó mediante HPLC preparativa (adición de 0,15 % de ácido clorhídrico).

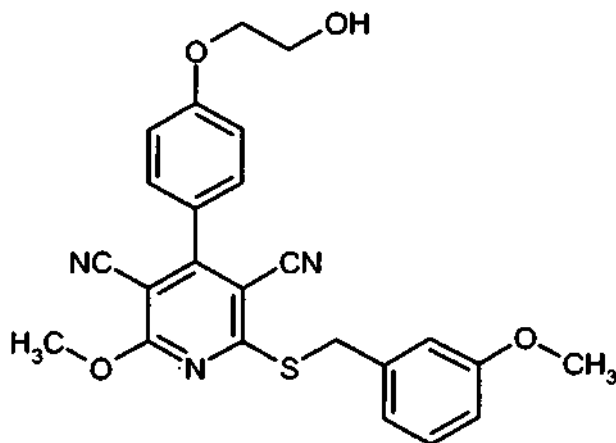
Rendimiento: 67 mg (94% d. t.)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,08 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62-7,56 (m, 5H), 7,50 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,19 (s, 3H).

EM-CL (Procedimiento 10):  $R_t$  = 3,50 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 10 Ejemplo 11

4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metoxi-6-[(3-metoxibencil)sulfanil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



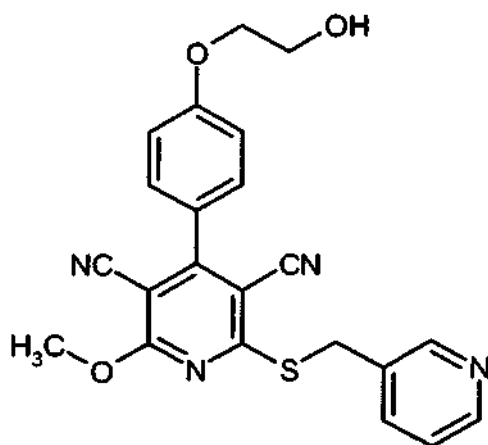
15 Se agitaron 75 mg (0,229 mmol) de 4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metoxi-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo junto con 36  $\mu\text{l}$  (0,253 mmol) de bromuro de 3-metoxibencilo y 52 mg (0,380 mmol) de carbonato de potasio en 1 ml de DMF durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10: 90  $\rightarrow$  95:5, adición de 0,1 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 16 mg (56 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,56 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,07-7,06 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 3,75 (m, 2H).

20 EM-CL (Procedimiento 5):  $R_t$  = 2,39 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 12

4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metoxi-6-[(piridin-3-ilmetil)sulfanil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



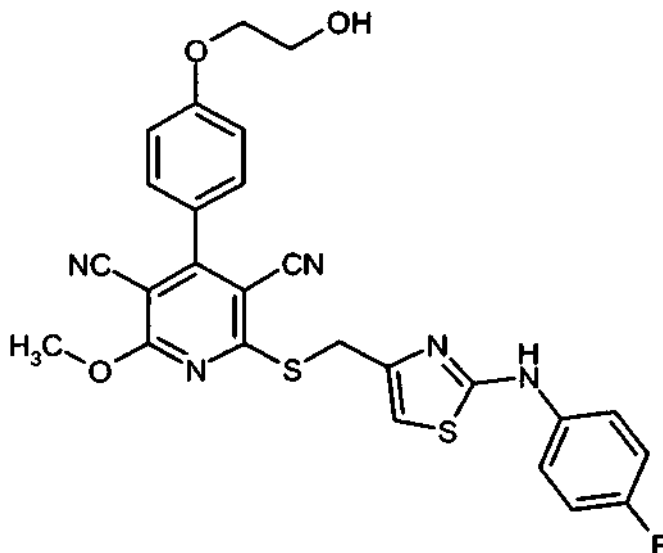
- 5 Se dispusieron 494 mg (1,5 mmol) de 2-cloro-4-[4-(2-hidroxiétoxi)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo en 5 ml de DMF, se mezclaron con 140 mg (1,8 mmol) de sulfuro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se añadieron 311 mg (2,25 mmol) de carbonato de potasio y 307 mg (1,8 mmol) de clorhidrato de 3-picolilcloruro. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante una noche y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición de 0,1 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 255 mg (40 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,71 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 3,75 (m, 2H).

- 10 EM-CL (Procedimiento 5):  $R_t$  = 1,63 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 13

2-[[{2-[(4-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil]-4-[4-(2-hidroxiétoxi)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



- 15 Se disolvieron 122 mg (0,371 mmol) de 4-[4-(2-hidroxiétoxi)fenil]-2-metoxi-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo en 3 ml de DMF y 1 ml de etanol, se mezclaron con 118 mg (0,397 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A (Procedimiento A), 130 mg (0,94 mmol) de carbonato de potasio y 20 mg (0,53 mmol) de borohidruro de sodio y se agitó durante una noche a 50 °C. Después de la adición de 0,4 ml de ácido acético 5 N se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición de 0,1 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 59 mg (30 % d. t.) del compuesto objetivo.

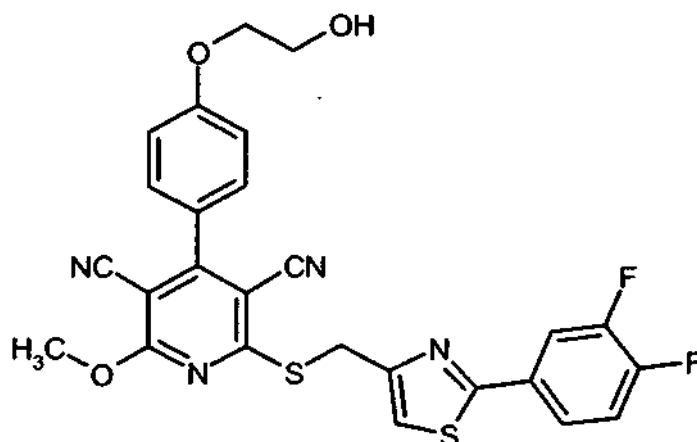
- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,27 (s, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,12 (t, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (c, 2H).

EM-CL (Procedimiento 5):  $R_t$  = 2,42 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



**Ejemplo 14**

2-([2-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



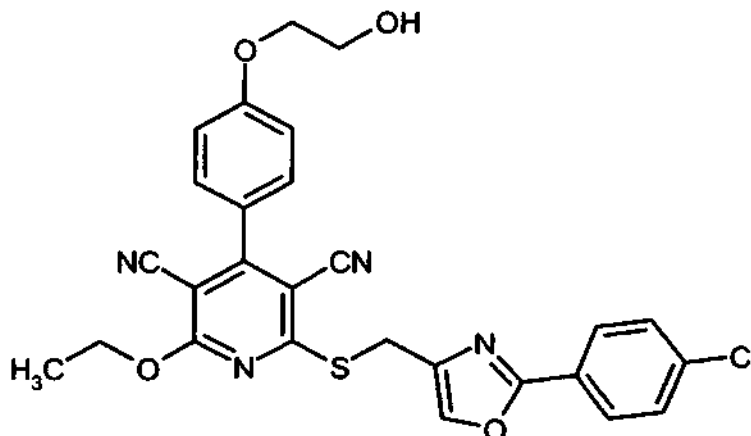
5 Se dispusieron 36 mg (0,111 mmol) de 2-cloro-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo en 1 ml de DMF, se mezclaron con 34 mg (0,138 mmol) 4-(clorometil)-2-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol y 28 mg (0,332 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición de 0,1 % de ácido fórmico). Se obtuvieron 33 mg (48 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,99-7,95 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,93 (t, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (c, 2H).

EM-CL (Procedimiento 11): R<sub>t</sub> = 2,80 min; EM (IENpos): m/z = 537 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15**

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-6-etoxi-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



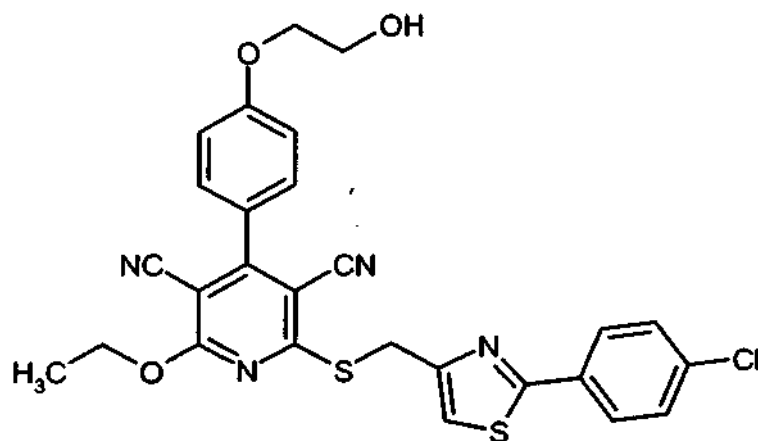
15 Se agitaron 100 mg (0,293 mmol) de 2-etoxi-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo junto con 73 mg (0,322 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol y 98 mg (1,172 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de DMF durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 41,5 mg (26 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,23 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 1,38 (m, 3H).

EM-CL (Procedimiento 4): R<sub>t</sub> = 1,45 min; EM (IENpos): m/z = 533 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16**

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-etoxi-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



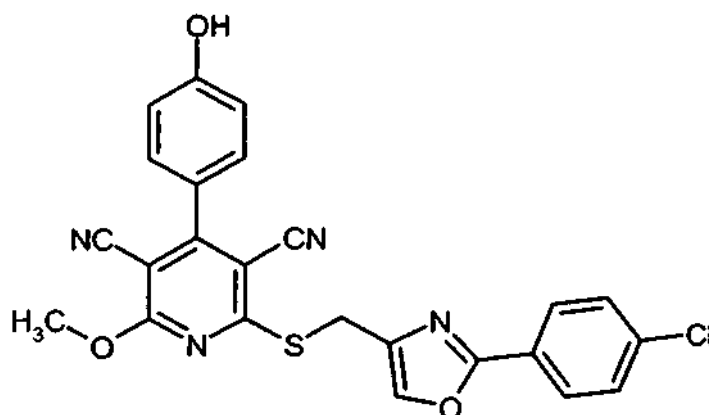
5 Se agitaron 100 mg (0,293 mmol) de 2-etoxi-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo junto con 78 mg (0,322 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 98 mg (1,172 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de DMF durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 77 mg (47 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,95 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,63 (c, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (c, 2H), 1,34 (t, 3H).

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t$  = 1,51 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 549  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 17

10 2-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(4-hidroxifenil)-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



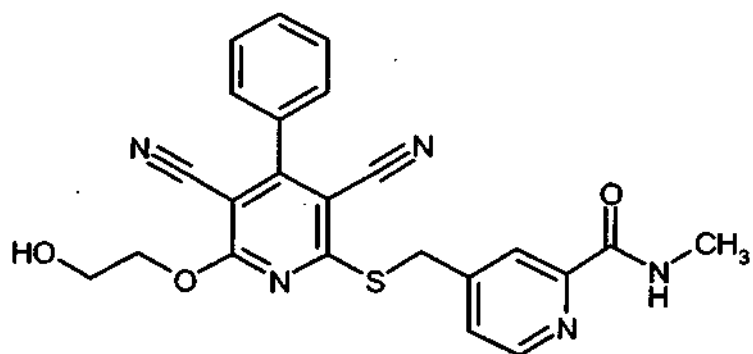
15 Se agitaron 64 mg (0,224 mmol) de 4-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo junto con 88 mg (0,269 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol y 57 mg (0,672 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de DMF durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 44 mg (41 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,2 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,20 (s, 3H).

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t$  = 1,43 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 20 Ejemplo 18

4-([3,5-dician-6-(2-hidroxietoxi)-4-fenilpiridin-2-il]tio)metil)-*N*-metilpiridin-2-carboxamida



5 Se dispusieron 22 mg (0,357 mmol) de 1,2-etanodiol en 0,5 ml de DMF y se mezclaron con 4,8 mg (0,179 mmol) de hidruro de sodio. Después de 15 minutos a TA se añadieron 50 mg (0,119 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A y la preparación de reacción se agitó a 115 °C durante una noche. Después del enfriamiento se purificó la solución de reacción mediante HPLC prep.

Rendimiento: 19 mg (28 % d. t.)

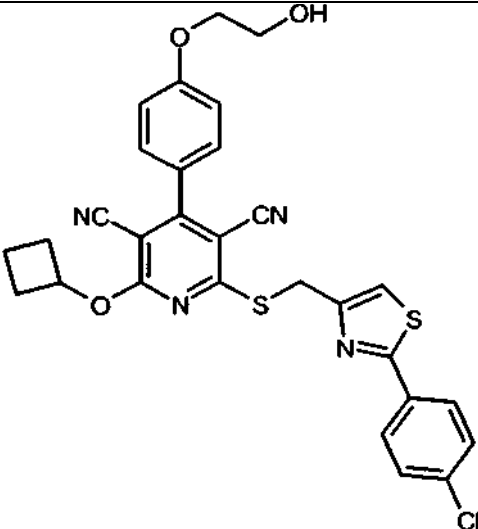
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,79 (q, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,70-7,58 (m, 6H), 4,69 (a s, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,82 (d, 3H).

EM-CL (Procedimiento 1):  $R_t$  = 1,95 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 446  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Los ejemplos indicados en la Tabla 1 se prepararon a partir de los compuestos de partida correspondientes de forma análoga al Ejemplo 18 con purificación posterior:

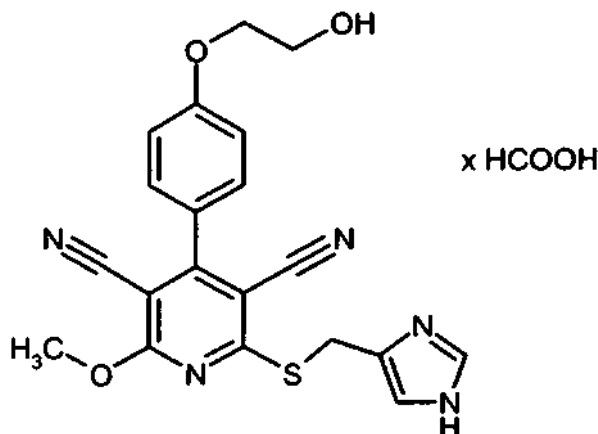
Tabla 1:

Ejemplo N°	Estructura (rendimiento)	EM-CL: $R_t$ [min] (procedimiento e); EM (IEN): $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ):
19	<p>(12% d. t.)</p>	2,12 min (procedimiento 3); $m/z$ = 565	$\delta$ (400 MHz) = 7,97 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 4,98 (t, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,63 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,78-3,70 (m, 4H).

Ejemplo N°	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R <sub>t</sub> [min] (procedimiento e); EM (IEN): m/z [M+H] <sup>+</sup>	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ):
20	 <p>(30% d. t.)</p>	3,17 min (procedimiento 2); m/z = 575	δ (400 MHz) = 7,98 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 4H), 7,14 (d, 2H), 5,37 (quinteto, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H).

**Ejemplo 21**

Ácido fórmico-4-[4-(2-hidroxiétoxi)fenil]-2-[(1*H*-imidazol-4-ilmetil)sulfanil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo (1:1)



- 5 El compuesto se preparó de forma análoga a las instrucciones para el Ejemplo 14 a partir de 2-cloro-4-[4-(2-hidroxiétoxi)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo y 4-clorometilimidazol.

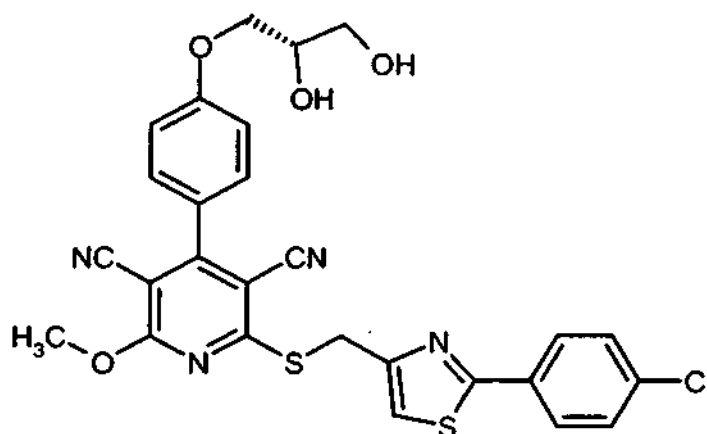
Rendimiento. 3,8 mg (7 % d. t.)

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,12 (s, 1H) 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,18-7,00 (m, 3H), 4,92 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,20 (s, 3H) 4,10 (t, 2H), 3,73 (c, 2H).

- 10 EM-CL (Procedimiento 11): R<sub>t</sub> = 2,24 min; EM (IENpos): m/z = 408 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22**

2-([(2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-4-(4-([(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]oxi)fenil)-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



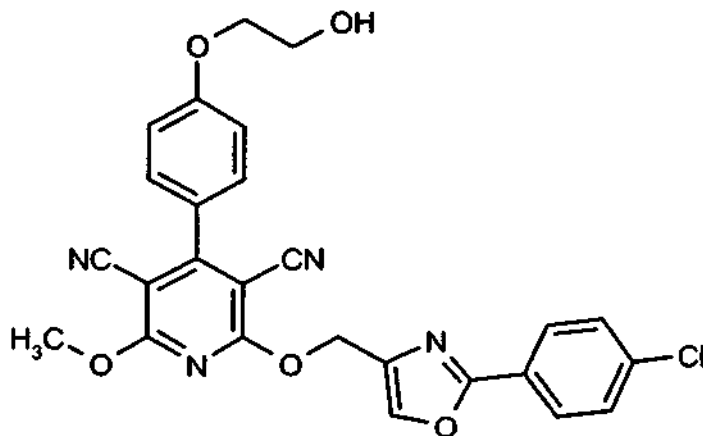
5 La solución del Ejemplo 29A se agitó junto con 75 mg (0,306 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 93 mg (1,112 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición de 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 33 mg (20 % d. t. a través de dos pasos) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,95 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (dd, 4H), 7,14 (d, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,70 (t, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,12-4,08 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,46 (t, 2H).

EM-CL (Procedimiento 4):  $R_t$  = 1,41 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 565  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 23

10 2-[[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metoxi]-4-[4-(2-hidroxiethoxy)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo



15 Se dispusieron 190 mg (0,910 mmol) de [2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metanol en 2 ml de DMF, se mezclaron con 37 mg (0,334 mmol) de 2-metilpropan-2-olato de potasio y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se añadieron 100 mg (0,303 mmol) de 2-cloro-4-[4-(2-hidroxiethoxy)fenil]-6-metoxipiridin-3,5-dicarbonitrilo, disueltos en 1 ml de DMF. Después de que se hubiera agitado a temperatura ambiente durante una noche se aisló el producto mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición del 0,1% de TFA). Se obtuvieron 31 mg (20 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,44 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (t, 2H).

20 EM-CL (Procedimiento 3):  $R_t$  = 2,23 min; EM (IENpos):  $m/z$  = 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### B. Valoración de la eficacia farmacológica y fisiológica

Se puede mostrar el efecto farmacológico y fisiológico de los compuestos de acuerdo con la invención en los siguientes ensayos:

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

25 Se transfectan células de la línea permanente CHO (Ovario de Hámster Chino) de forma estable con el ADNc para los subtipos del receptor de adenosina A1, A2a y A2b. Los receptores de adenosina-A1 están acoplados a través de

proteínas G<sub>i</sub> y los receptores de adenosina A2a y A2b, a través de proteínas G<sub>s</sub> a la adenilatociclasa. De manera correspondiente se inhibe o estimula la formación de AMPc en la célula. Después, a través de un promotor dependiente de AMPc se modula la expresión de la luciferasa. El ensayo de luciferasa se usa con el objetivo de alta sensibilidad y reproducibilidad, reducida varianza y buena adecuación para la realización en un sistema robótico optimizado mediante variación de varios parámetros de ensayo tales como, por ejemplo, densidad celular, duración de la fase de cultivo y la incubación de ensayo, concentración de forskolina y concentración del medio. Para la caracterización farmacológica de las células y para la exploración de sustancias respaldada por robots se usa el siguiente protocolo de ensayo:

Las cepas microbianas se cultivan en medio DMEM/F12 con FCS (suero bovino fetal) al 10% a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5% y se dividen respectivamente después de 2-3 días a 1:10. Los cultivos de ensayo se siembran con 2000 células por cavidad en placas de 384 pocillos y se cultivaron durante aproximadamente 48 horas a 37 °C. Después se sustituye el medio con una solución salina fisiológica (cloruro sódico 130 mM, cloruro potásico 5 mM, cloruro cálcico 2 mM, HEPES 20 mM, hexahidrato de cloruro de magnesio 1 mM, hidrogenocarbonato de sodio 5 mM, pH 7,4). Las sustancias a ensayar disueltas en DMSO se añaden mediante una pipeta en una serie de dilución de 5 x 10<sup>-11</sup> M a 3 x 10<sup>-6</sup> M (concentración final) a los cultivos de ensayo (concentración final de DMSO máxima en la preparación de ensayo: 0,5 %). 10 minutos después se añade forskolina a las células A1 y a continuación se incuban todos los cultivos durante cuatro horas a 37 °C. Después se añaden a los cultivos de ensayo 35 µl de una solución, compuesta en hasta el 50% de reactivo de lisis (hidrogenofosfato de disodio 30 mM, glicerina 10 %, TritonX100, TrisHCl 25 mM, ditiotreititol 2 mM (DTT), pH 7,8) y hasta el 50% de solución de sustrato de luciferasa (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricitina 10 mM, sulfato de magnesio 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8), se agita durante aproximadamente 1 minuto y se mide la actividad de luciferasa con un sistema de cámaras. Se determinan los valores de CE<sub>50</sub>, es decir, las concentraciones a las que la célula A1 inhibe el 50% de la respuesta de luciferasa o a las que las células A2b y A2a alcanzan la máxima estimulabilidad con la correspondiente sustancia. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos el compuesto análogo de adenosina NECA (5-N-etilcarboxamido-adenosina), que se une con elevada afinidad a todos los subtipos del receptor de adenosina y que posee un efecto agonista [Klotz, K. N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B. B., Lohse, M. J., "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357, 1-9 (1998)].

En la siguiente Tabla 1 están indicados los valores de CE<sub>50</sub> de ejemplos de realización representativos para la estimulación del receptor en los subtipos del receptor de adenosina A1, A2a y A2b:

Tabla 6

Ejemplo N°	CE50 A1 [nM] (forskolina 1 µM)	CE50 A2a [nM]	CE50 A2b [nM]
1	1,3	3000	3000
2	0,7	3000	534
3	0,6	689	263
6	5,7	3000	3000
8	0,3	1220	105
11	0,8	1110	3000
12	1,2	547	3000
15	4,8	3000	3000
16	0,8	527	3000
18	0,3	1740	3000
19	0,5	685	177
21	73,2	3000	28,6
22	2,1	1260	142

B-2. Examen en vasos aislados

De ratas anestesiadas se prepara la arteria caudal y se fija en un aparato convencional para la medición de vasos aislados. Los vasos se perfunden en un baño caliente y se contraen con fenilefrina. Se establece el grado de la contracción a través de un medidor de contracción. A los vasos contraídos previamente se añaden sustancias de ensayo y se mide la disminución de la contracción de los vasos. Una disminución de la contracción se corresponde con una dilatación de los vasos. Como valor de  $CE_{50}$  de una sustancia de ensayo con respecto a sus propiedades de relajación se indica la concentración a la que la contracción de los vasos está reducida al 50%.

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

Se administra por vía oral a ratas despiertas SHR (ratas espontáneamente hipertensas), que llevan un emisor interno que puede medir de forma permanente tanto la presión sanguínea como la frecuencia cardiaca (registro telemétrico de parámetros hemodinámicos) sustancias de ensayo con distintas dosificaciones. A continuación a lo largo de 24 horas se registra la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca y sus cambios.

B-4. Mediciones de presión sanguínea y frecuencia cardiaca en monos titi despiertos

Se administran por vía oral a monos titi despiertos que llevan un emisor interno, que puede medir de forma permanente tanto la presión sanguínea como la frecuencia cardiaca (registro telemétrico de parámetros hemodinámicos) sustancias de ensayo en distintas concentraciones. A continuación a lo largo de 6-24 horas se registran la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca y sus cambios.

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

Se transfectan células de la línea permanente CHO K1 (Ovario de Hámster Chino) de forma estable con una construcción indicadora (CRE-luciferasa) y el ADNc para los subtipos de receptor de adenosina A2a o A2b. Los receptores A2a o A2b están acoplados a través de proteínas Gas a la adenilato ciclasa. Mediante activación de receptor se activa la adenilato ciclasa y, con ello, se aumenta el nivel de AMPc en la célula. A través de la construcción indicadora, un promotor dependiente de AMPc, el cambio del nivel de AMPc está acoplado a la expresión de luciferasa.

Para la determinación del antagonismo de adenosina en el subtipo de receptor de adenosina A1 se transfectan de forma estable también células CHO K1, no obstante, esta vez con una construcción indicadora sensible a  $Ca^{2+}$  (NFAT-TA-Luc; Clontech) y una construcción de fusión A1- $G\alpha 16$ . Esta quimera de receptor, a diferencia del receptor de A1 nativo (acoplamiento Gai) está acoplada a la fosfolipasa C. En este caso se expresa la luciferasa dependiendo de la concentración citosólica de  $Ca^{2+}$ .

Las líneas celulares permanentes se cultivan en DMEM/F12 (Cat.-No BE04-687Q; BioWhittaker) con FCS (suero bovino fetal) al 10% y diversos aditivos (20 ml/litro de HEPES 1 M (Cat.-No 15630; Gibco), 20 ml/litro de GlutaMAX (Cat.-No 35050-038, Gibco), 14 ml/litro de piruvato de sodio MEM (Cat.-No 11360-039; Gibco), 10 ml/litro de PenStrep (Cat.-No 15070-063; Gibco)) a 37 °C con dióxido de carbono al 5 % y se dividen dos veces por semana.

Para el ensayo en el formato de placa de 384 pocillos se siembran las células con 2000 células/pocillo en un medio de siembra de 25  $\mu$ l/pocillo y se cultiva hasta el ensayo de sustancias a 37 °C con dióxido de carbono al 5 %. Las células A2a y A2b se siembran 24 horas antes del ensayo se sustancias en medio con adiciones y FCS al 5 %, usándose para las células A2a como medio de base DMEM/F12 y para las células A2b OptiMEM (Cat.-No 31985-047; Gibco). Las células A1- $G\alpha 16$  se siembran 48 h antes del ensayo de sustancias en OptiMEM con FCS dializado 2,5 % y aditivos. El día del ensayo, antes de la adición de las sustancias el medio se sustituye con 25 ml de tampón Cafty (Cat.-No T21-154; PAA) con cloruro cálcico 2 mM y BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1 %. De las sustancias a ensayar disueltas en DMSO se preparan series de dilución en tampón Cafty con cloruro cálcico 2 mM y BSA (albúmina sérica bovina) al 0,1 % y una concentración adecuada del agonista. Las sustancias se añaden mediante pipeta en una concentración final de  $5 \times 10^{-5}$  M a  $2,56 \times 10^{-11}$  M a los cultivos de ensayo, no debiendo superar el contenido de DMSO en las células al 0,5 %. Como agonista se usa para las células A2a y A2b NECA (5-N-etilcarboxamido-adenosina) en una concentración final de 30 nM lo que se corresponde con una concentración de  $CE_{50}$ . Para las células A1- $G\alpha 16$  se usa CPA (N6-ciclopentil-adenosina) 25 nM como agonista lo que se corresponde aproximadamente con la concentración  $CE_{75}$ . Después de la adición de la sustancia se incuban las placas de células durante 3-4 h a 37 °C con dióxido de carbono al 5 %. A continuación se mezclan las células directamente antes de la medición con 25  $\mu$ l de una solución compuesta en hasta el 50 % de reactivo de lisis (hidrogenofosfatodisódico 30 mM, glicerina al 10 %, Triton X-100 al 3 %, TrisHCl 25 mM, ditiotreitól (DTT) 2 mM, pH 7,8) y en hasta el 50 % de solución de sustrato de luciferasa (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricitá 10 mM, sulfato de magnesio 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8). La actividad de luciferasa se detecta con un lector de luminiscencia. Se determinan los valores de  $Cl_{50}$ , es decir, la concentración a la que se inhibe la respuesta de luciferasa causada por el respectivo agonista en hasta el 50 %. Como antagonista de referencia se usa para las células A2a y A2b ZM241385 y para las células A1- $G\alpha 16$ , DPCPX (1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina).

B-6. Determinación de parámetros característicos farmacocinéticos después de la administración intravenosa y oral

La sustancia a ensayar se administra a animales (por ejemplo, ratón, rata, perro) por vía intravenosa como solución, la administración oral se realiza como solución o suspensión a través de una sonda esofágica. Después de la administración de la sustancia se extrae sangre de los animales en momentos fijados. Esta se hepariniza, a continuación se obtiene a partir de la misma plasma mediante centrifugación. Las sustancias se cuantifican analíticamente en el plasma a través de CL/EM-EM. A partir de los desarrollos en el tiempo de las concentraciones en plasma establecidos de este modo se calculan los parámetros característicos farmacocinéticos tales como ABC (área bajo la curva de concentración-tiempo),  $C_{m\acute{a}x}$  (concentración máxima en plasma),  $T_{1/2}$  (semivida) y CL (aclaramiento) mediante un programa de cálculo farmacocinético validado.

10 B-7. Determinación de la solubilidadReactivos necesarios:

- Tampón PBS pH 6,5: 90,00 g de NaCl p.a. (por ejemplo, empresa Merck, N° de artículo 1.06404.1000), 13,61 g de  $KH_2PO_4$  p.a. (por ejemplo, empresa Merck, N° de artículo 1.04873.1000) y 83,35 g de hidróxido de sodio 1 N (por ejemplo, empresa Bernd Kraft GmbH, N° de artículo 01030.4000) se introducen mediante pesada en un matraz de medición de 1 litro, se rellenan hasta 1 litro con agua destilada y se agita durante 1 hora. Después se ajusta con ácido clorhídrico 1 N (por ejemplo, empresa Merck, N° de artículo 1.09057.1000) el valor de pH a 6,5.
- Solución de PEG/agua (70:30 v/v): 70 ml de polietilenglicol 400 (por ejemplo, empresa Merck, N° de artículo 8.17003.1000) y 30 ml de agua destilada se homogeneizan en un matraz de medición de 100 ml.
- Tampón PEG/PBS pH 6,5 (20:80 v/v): 20 ml de polietilenglicol 400 (por ejemplo, empresa Merck, N° de artículo 8.17003.1000) y 80 ml de tampón PBS pH 6,5 se homogeneizan en un matraz de medición de 100 ml.
- Dimetilsulfóxido (por ejemplo, empresa Baker, N° de artículo 7157.2500)
- Agua destilada.

25 Preparación de la solución de partida (solución original):

Al menos 4 mg de la sustancia de ensayo se introducen mediante pesada en un vial de boca ancha de 10 mm de rosca V (empresa Glastechnik Gräfenroda GmbH, N° de artículo 8004-WM-H/V15 $\mu$ ) con una tapa roscada adecuada y un tabique en un robot de pipeteado con DMSO se mezclan hasta una concentración de 50 mg/ml y se agitan durante 10 minutos.

30 Preparación de las soluciones de calibración:

*Preparación de la solución de partida para soluciones de calibración (solución madre):* en una placa de microtitulación se traspasan 10  $\mu$ l de la solución original con ayuda de un robot de pipeteado y se llenan con DMSO hasta una concentración de 600  $\mu$ g/ml. La muestra se agita hasta su completa disolución.

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

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

Preparación de las soluciones de muestra:

*Solución de muestra para la solubilidad hasta 5 g/litro en tampón PBS pH 6,5:* en una placa de microtitulación se transfieren 10  $\mu$ l de solución original y se mezclan con 1000  $\mu$ l de tampón PBS pH 6,5.

*Solución de muestra para solubilidad hasta 5 g/litro en PEG/agua (70:30):* en una placa de microtitulación se transfieren 10  $\mu$ l de solución original y se mezcla con 1000  $\mu$ l de PEG/agua (70:30).

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

Realización:

Las soluciones de muestra preparadas de este modo se agitan durante 24 horas a 1400 rpm mediante un agitador atemperable (por ejemplo, empresa Eppendorf Thermomixer comfort N° de artículo 5355 000.011 con bloque de inversión N° de artículo 5362.000.019) a 20 °C. De estas soluciones se retiran respectivamente 180  $\mu$ l y se



transfieren a tubos de centrifuga de polialómero Beckman (Nº de artículo 343621). Estas soluciones se centrifugan durante 1 hora con aproximadamente 223.000 x g (por ejemplo, empresa Beckman Optima L-90K ultracentrifuga con rotor de tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). De cada solución de muestra se retiran 100 µl del sobrenadante y se diluyen con DMSO hasta 1:5 y 1:100. De toda dilución se realiza un llenado en un recipiente adecuado para la analítica de HPLC.

#### Analítica:

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

#### Procedimiento de HPLC para ácidos:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), automuestreador CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Phenomenex Gemini C 18, 50 mm x 2 mm, 5 µ; temperatura: 40 °C; eluyente A: agua/ácido fosfórico pH 2; eluyente B: acetonitrilo; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 85 % A, 15 % B; incremento: 0,5-3 min 10 % A, 90 % B; 3-3,5 min 10 % A, 90 % B; incremento: 3,5-4 min 85 % A, 15 % B; 4-5 min 85 % A, 15 % B.

#### Procedimiento de HPLC para bases:

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

#### B-8. Determinación de la estabilidad metabólica

Para la determinación de la estabilidad metabólica de compuestos de ensayo, los mismos se incuban *in vitro* con microsomas hepáticos o, preferentemente con hepatocitos frescos primarios de distintas especies animales (por ejemplo, de rata y perro) al igual que de origen humano para obtener perfiles de metabolitos de un metabolismo lo más completo posible hepático de fase I y fase II y para compararlos.

Los compuestos de ensayo se incuban con una concentración de 10-20 µM. Para esto se preparan soluciones madre de las sustancias con una concentración de 1-2 mM en acetonitrilo y después se pipetea con una dilución 1:100 en la preparación de incubación. Los microsomas hepáticos se incuban en tampón fosfato de potasio 50 mM (pH 7,4) con y sin sistema generador de NADPH como el compuesto de NADP<sup>+</sup> 1 mM, glucosa-6-fosfato 10 mM y una unidad de glucosa-6. fosfato-deshidrogenasa a 37 °C. Se incuban hepatocitos primarios en suspensión en medio E de Williams también a 37 °C. Después de un tiempo de incubación de 0-4 horas se detienen las preparaciones de incubación con acetonitrilo (concentración final aproximadamente 30 %) y se retira por centrifugación la proteína a aproximadamente 15000 x g. Las muestras obtenidas de este modo se analizan directamente o se almacenan hasta el análisis a -20 °C.

El análisis se realiza mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección de ultravioleta y por espectrometría de masas (HPLC-EM-UV/EM). Para esto se cromatografían los sobrenadantes de las muestras de incubación con columnas adecuadas de fase inversa C18 y mezclas variables de eluyentes de acetonitrilo y solución acuosa de formiato de amonio 10 mM. Los cromatogramas de UV junto con los datos de espectrometría de masas EM/EM sirven para la identificación y la aclaración de la estructura de los metabolitos.

#### C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir del siguiente modo en preparaciones farmacéuticas:

##### Comprimido

##### Composición:

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

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

##### Preparación:

La mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m)

del PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa habitual de comprimidos (formato del comprimido véase anteriormente). Como valor orientativo para el prensado se usa una fuerza de compresión de 15 kN.

**Suspensión que se puede administrar por vía oral:**

5 **Composición:**

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

10 ml de suspensión oral se corresponden con una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

10 **Preparación:**

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto de acuerdo con la invención se añade a la suspensión. La adición del agua se realiza con agitación. Hasta la finalización del hinchamiento del Rhodigel se agita durante aproximadamente 6 h.

**Solución que se puede aplicar por vía oral:**

15 **Composición:**

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

**Preparación:**

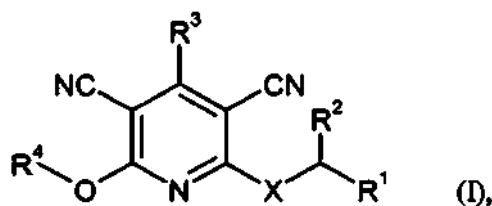
20 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la completa disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

**Solución i.v.:**

25 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, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se somete a filtración estéril y se carga en recipientes para inyección estériles y apirógenos.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 X representa O o S,  
 R<sup>1</sup> representa arilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o heteroarilo de 5 a 10 miembros,  
 pudiendo estar sustituidos arilo-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 o 2 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino,  
 10 hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, di-alquil-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, cicloalquil-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminosulfonilo,  
 di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminosulfonilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-  
 alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-piperazino, pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, piperazinocarbonilo,  
 N'-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-piperazinocarbonilo y -L-R<sup>5</sup>  
 15 en la que  
 L representa un enlace, NH u O,  
 R<sup>5</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 20 trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di-  
 alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo,  
 R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 R<sup>3</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
 pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 25 independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tetrahydrofuraniloxi, pirrolidiniloxi y -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>,  
 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 30 hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, aminocarbonilo, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino y di-alquil-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>)-amino, y  
 en la que cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tetrahydrofuraniloxi y pirrolidiniloxi pueden estar sustituidos con 1 o 2  
 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y alcoxi  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 y  
 35 en la que  
 R<sup>A</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,  
 y  
 en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de  
 40 hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 R<sup>B</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo  
 o cicloalquil-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-sulfonilo,  
 en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 45 hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino y di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino,  
 y  
 en la que, a su vez, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 o  
 50 R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 4 a 7 miembros que  
 puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y que puede estar sustituido con 1 o 2  
 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, oxo y alcoxi  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 o  
 55 en la que dos sustituyentes adyacentes en el fenilo, junto con los átomos de carbono a los que están  
 unidos, pueden formar un 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano o 2,2-difluoro-1,3-dioxolano,

R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxí, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, aminocarbonilo, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros, en la que alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxí y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y

en la que heterociclilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de oxo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y

pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxí, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino y di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino.

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

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

X representa S,

R<sup>1</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminocarbonilo, cicloalquil-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilamino, morfolino, piperazino, *N'*-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-piperazino y -L-R<sup>5</sup>, en la que

L representa un enlace o NH,

R<sup>5</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, a su vez, pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo,

R<sup>3</sup> representa fenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo,

pudiendo estar sustituidos fenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxí, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>,

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxí, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino y *N,N*-dietilamino,

y

en la que

R<sup>A</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxí y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>B</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxí, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e hidroxicarbonilo,

R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o heterociclilo de 5 o 6 miembros,

pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxí, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino y heterociclilo de 5 o 6 miembros,

en la que, a su vez, heterociclilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de oxo y metilo,

y

pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de metilo, hidroxí, metoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, amino, metilamino y *N,N*-dimetilamino,

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

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

X representa O o S,

R<sup>1</sup> representa fenilo, tiazolilo, oxazolilo o piridilo,

estando sustituidos fenilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del

grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo y *N,N*-dietilaminocarbonilo,

y

5 estando sustituidos tiazolilo y oxazolilo con un sustituyente-L-R<sup>5</sup>,

en el que

L representa un enlace o NH,

R<sup>5</sup> representa fenilo,

10 en el que, a su vez, fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo

y

pudiendo estar sustituidos tiazolilo y oxazolilo con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, metilo, etilo, metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo,

15 R<sup>3</sup> representa fenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo,

pudiendo estar sustituidos fenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>,

20 en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxi, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino y *N,N*-dietilamino,

y

en la que

R<sup>A</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>B</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en la que, a su vez, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e hidroxicarbonilo,

30 R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>),

pudiendo estar sustituido alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), hidroxi, metoxi y etoxi,

y

35 pudiendo estar sustituido cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de metilo, hidroxi y metoxi,

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

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en la que

X representa S,

R<sup>1</sup> representa fenilo, tiazolilo, oxazolilo o piridilo,

40 estando sustituidos fenilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo y *N,N*-dietilaminocarbonilo,

y

45 estando sustituidos tiazolilo y oxazolilo con un sustituyente-L-R<sup>5</sup>,

en el que

L representa un enlace o NH,

R<sup>5</sup> representa fenilo,

50 en el que, a su vez, fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo

y

pudiendo estar sustituidos tiazolilo y oxazolilo con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, metilo, etilo, metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

55 R<sup>3</sup> representa fenilo o tiazolilo,

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxi y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en la que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxi y metoxi,

60 y

pudiendo estar sustituido tiazolilo con un sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

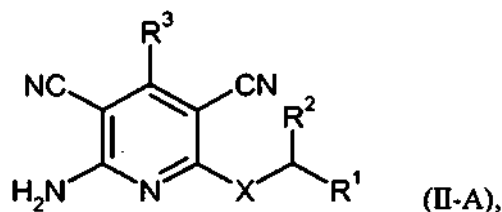
en el que alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxi y metoxi,

R<sup>4</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
pudiendo estar sustituido alquilo con 1 o 2 sustituyentes hidroxilo,

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

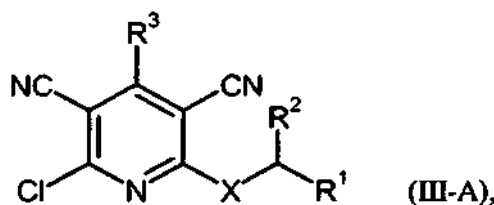
5 5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque**

[A] se convierte un compuesto de fórmula (II-A)



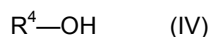
en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen respectivamente los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4,

10 en primer lugar con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en un compuesto de fórmula (III-A)



en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen respectivamente los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4, y a continuación se hace reaccionar el mismo en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (IV)

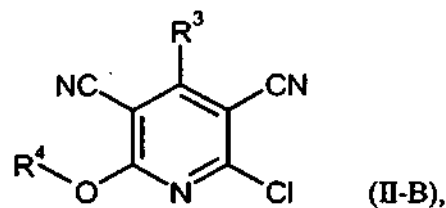
15



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

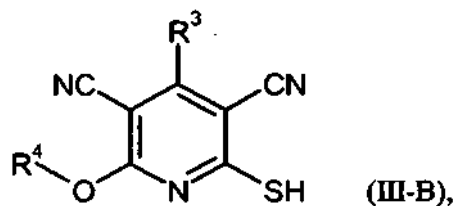
o

[B] en el caso de que X represente S, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II-B)



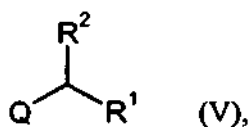
20

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen respectivamente los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4, en un disolvente inerte con un sulfuro de metal alcalino hasta dar un compuesto de fórmula (III-B)



25

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen, respectivamente, los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4, y a continuación se hace reaccionar el mismo en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y

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

- 5 a continuación se escinden grupos protectores dado el caso presentes y los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.
6. Compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 10 7. Compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 4, para el uso en un procedimiento 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.
8. Compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 4, para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.
- 15 9. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión, cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.
10. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.
- 20 11. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados entre el grupo compuesto por principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, antidiabéticos, principios activos que disminuyen la presión sanguínea y agentes de efecto antitrombótico.
- 25 12. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión, cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.
13. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 para el tratamiento y/o la prevención de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.