

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 441**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2008** **E 08784986 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014** **EP 2185552**

54 Título: **Profármacos dipeptoides y su uso**

30 Prioridad:

**01.08.2007 DE 102007036076**

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

**09.05.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LERCHEN, HANS-GEORG;  
KRENZ, URSULA;  
KELDENICH, JÖRG;  
DIEDRICHS, NICOLE;  
KRAHN, THOMAS;  
HIRTH-DIETRICH, CLAUDIA y  
ALBRECHT-KÜPPER, BARBARA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 459 441 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

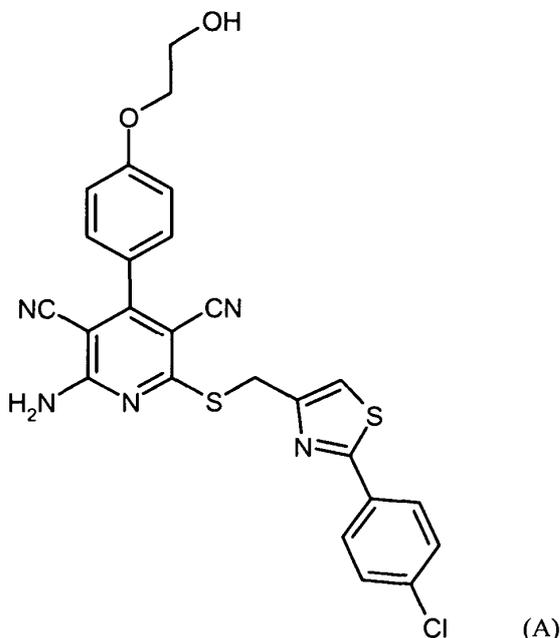
Profármacos dipeptoides y su uso

La presente solicitud se refiere a derivados profármacos de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

Los profármacos son derivados de un principio activo que atraviesa una biotransformación *in vivo* de una o varias etapas de tipo enzimático y/o químico, antes de liberar el propio principio activo. Generalmente, un resto profármaco sirve para mejorar el perfil de propiedades del principio activo subyacente [P. Ettmayer y col., J. Med. Chem. 47, 2393-2404 (2004)]. Para alcanzar un perfil activo óptimo, debe ajustarse así muy exactamente el diseño del resto profármaco, al igual que el mecanismo de liberación pretendido, al principio activo individual, a la indicación, al sitio de acción y a la vía de administración. Un gran número de medicamentos se administra en forma de profármacos que presentan una biodisponibilidad mejorada frente al principio activo subyacente, por ejemplo conseguida mediante una mejora del perfil fisicoquímico, especialmente de la solubilidad, de las propiedades de absorción activa o pasiva o de la distribución específica de tejido. Se cita, por ejemplo, de la considerable bibliografía sobre profármacos: H. Bundgaard (Ed.), "Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities", Elsevier Science Publishers B.V., 1985.

La adenosina, un nucleósido de purina, está presente en todas las células y se libera bajo una multiplicidad de estímulos fisiológicos y patofisiológicos. La adenosina se genera intracelularmente por la degradación de 5'-monofosfato de adenosina (AMP) y S-adenosilhomocisteína como producto intermedio, pero puede liberarse también de las células y ejercer entonces acciones como sustancia similar a hormona o neurotransmisor mediante unión a receptores específicos. Mediante los receptores de adenosina A1, se influye en funciones esenciales sobre todo en células excitables y/o operativas de distintos tejidos [véase K. A. Jacobson y Z.-G. Gao, Nat. Rev. Drug Discover. 5, 247-264 (2006)].

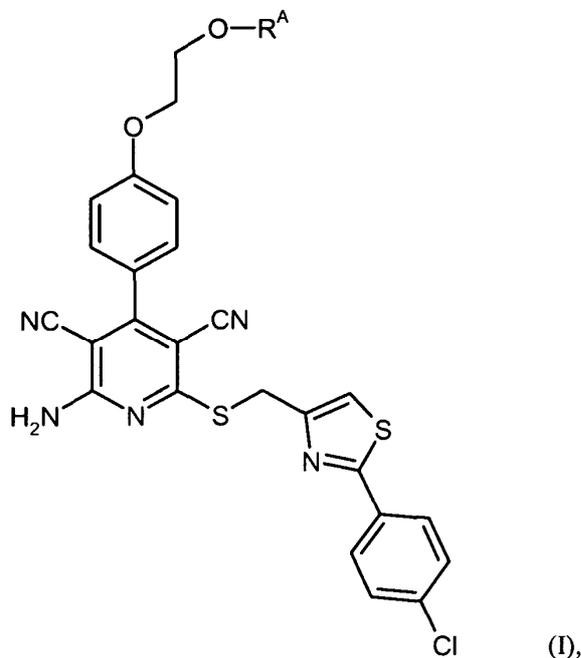
El compuesto 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [compuesto (A)] es un agonista de receptor A1 de adenosina eficaz por vía oral y se encuentra actualmente inmerso en un ensayo clínico como posible nuevo principio activo medicamentoso para la prevención y la terapia particularmente de enfermedades cardiovasculares ["WHO Drug Information" Vol. 20, Nº 2 (2006); para la preparación y uso, véase el documento WO 03/053441, ejemplo 6].



El compuesto (A) presenta sin embargo sólo una solubilidad limitada en agua, medios fisiológicos y disolventes orgánicos, así como sólo una biodisponibilidad baja después de administración oral de una suspensión de material cristalino. Esto permite por un lado una administración intravenosa del principio activo sólo a dosificaciones muy bajas; las disoluciones de infusión basadas en disoluciones salinas fisiológicas son sólo difícilmente preparables con solubilizadores comunes. Por otro lado, la formulación en forma de comprimidos es complicada. Era por tanto objetivo de la presente invención la identificación de derivados o profármacos del compuesto (A) que poseyeran una mejor solubilidad en los citados medios y/o una biodisponibilidad mejorada después de administración oral y al mismo tiempo que permitieran después de la administración una liberación controlada del principio activo (A) en el cuerpo del paciente. Mediante una capacidad de administración intravenosa mejorada, podrían desarrollarse además otros campos de aplicación terapéutica para este principio activo.

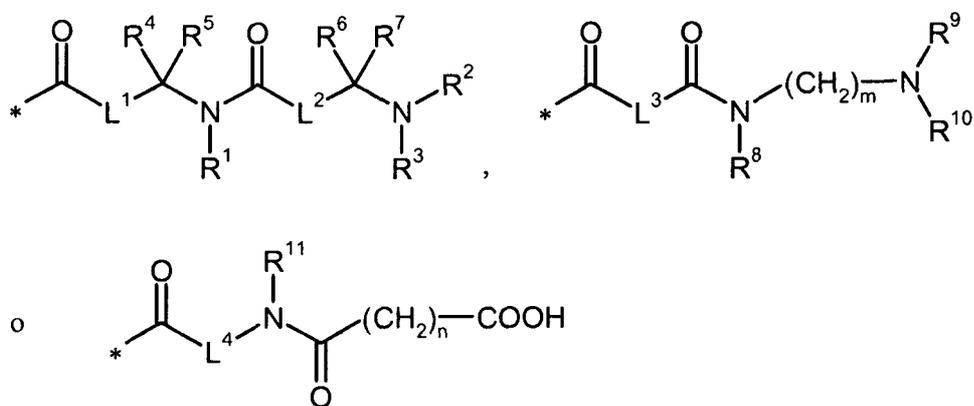
Se da una recapitulación de los derivados profármacos basados en ésteres de ácidos carboxílicos y las posibles propiedades de dichos compuestos, por ejemplo, en K. Beaumont y col., Curr. Drug Metab. 4, 461-485 (2003).

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



5 en la que

R<sup>A</sup> representa un grupo de fórmula



en las que

\* significa el sitio de unión con el átomo de O,

10 L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> significan independientemente entre sí un enlace o -CH<sub>2</sub>-,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

15 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), propan-1-ilo (norvalina), 2-metil-propan-1-ilo (leucina), 1-metil-propan-1-ilo (isoleucina), butan-1-ilo (norleucina), *terc*-butilo (2-*terc*-butilglicina), fenilo (2-fenilglicina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), indol-3-ilmetilo (triptófano), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 2-hidroxietilo (homoserina), 1-hidroxietilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), metiltiometilo (S-metilcisteína), 2-mercaptoetilo (homocisteína), 2-metiltoetilo (metionina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), 2-carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 4-amino-3-hidroxi-butan-1-ilo (hidroxilisina), 3-amino-propan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-

diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidino-propan-1-ilo (arginina), 3-ureido-propan-1-ilo (citrulina),

R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

L<sup>3</sup> significa alcano C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-diilo de cadena lineal o ramificada que está sustituido además con amino,

5 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

m significa el número 2, 3, 4, 5 ó 6,

L<sup>4</sup> significa alcano C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-diilo de cadena lineal o ramificada que está sustituido además con carboxilo,

R<sup>11</sup> significa hidrógeno o metilo

y

10 n significa el número 1, 2, 3 ó 4,

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

Son compuestos según la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

En caso de que los compuestos según la invención puedan presentarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Se prefieren como sales en el marco de la presente invención las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención. Además de monosales, se incluyen en la presente invención también dado el caso las sales múltiples posibles como disales o trisales.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales 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.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, como por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérricas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilidiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, colina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, piperidina y *N*-metilpiperidina.

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

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique otra cosa:

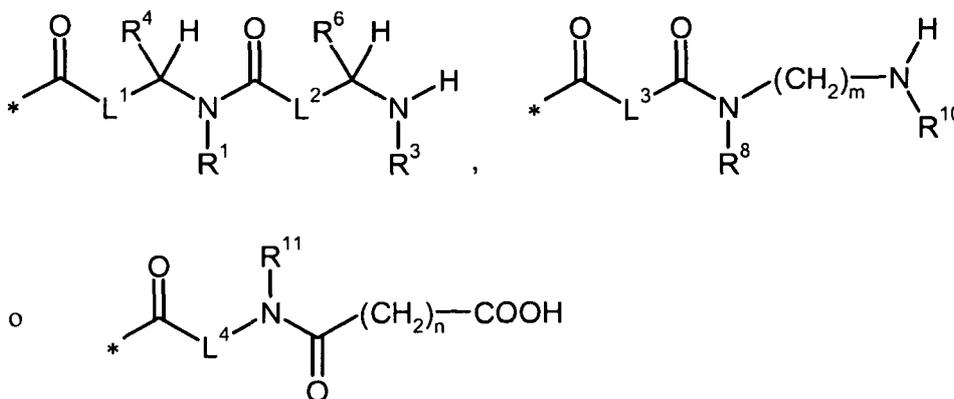
45 Alcano C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-diilo representa en el marco de la invención un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificado de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcanodiilo de 2 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: etano-1,2-diilo (1,2-etileno), etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo (1,3-propileno), propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo (1,4-butileno), butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo. El resto alcanodiilo está sustituido además en el caso del grupo L<sup>3</sup> con un grupo amino o en el caso del grupo L<sup>4</sup> con un grupo carboxilo.

Los grupos laterales de un α-aminoácido en el significado de R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> comprenden tanto los grupos laterales de α-aminoácidos de origen natural como los grupos laterales de homólogos e isómeros de estos α-aminoácidos. El α-aminoácido puede presentarse a este respecto tanto en la configuración L como en la D o también como mezcla de las formas L y D. Se citan, por ejemplo, como grupos laterales: metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), propan-1-ilo (norvalina), 2-metil-propan-1-ilo (leucina), 1-metil-propan-1-ilo (isoleucina), butan-1-ilo (norleucina), *terc*-butilo (2-*terc*-butilglicina), fenilo (2-fenilglicina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), indol-3-ilmetilo (triptófano),

5 imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 2-hidroxi-etilo (homoserina), 1-hidroxi-etilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), metiltiometilo (S-metilcisteína), 2-mercaptoetilo (homocisteína), 2-metiltioetilo (metionina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), 2-carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 4-amino-3-hidroxi-butan-1-ilo (hidroxilisina), 3-amino-propan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidino-propan-1-ilo (arginina), 3-ureido-propan-1-ilo (citrulina). Son grupos laterales de  $\alpha$ -aminoácidos preferidos en el significado de  $R^4$  metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), propan-1-ilo (norvalina), 2-metil-propan-1-ilo (leucina), 1-metil-propan-1-ilo (isoleucina), butan-1-ilo (norleucina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 1-hidroxi-etilo (treonina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina). Son grupos laterales de  $\alpha$ -aminoácidos preferidos en el significado de  $R^6$  imidazol-4-ilmetilo (histidina), 4-amino-butan-1-ilo (lisina), 3-amino-propan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidino-propan-1-ilo (arginina). Se prefiere respectivamente la configuración L.

Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

$R^A$  representa un grupo de fórmula



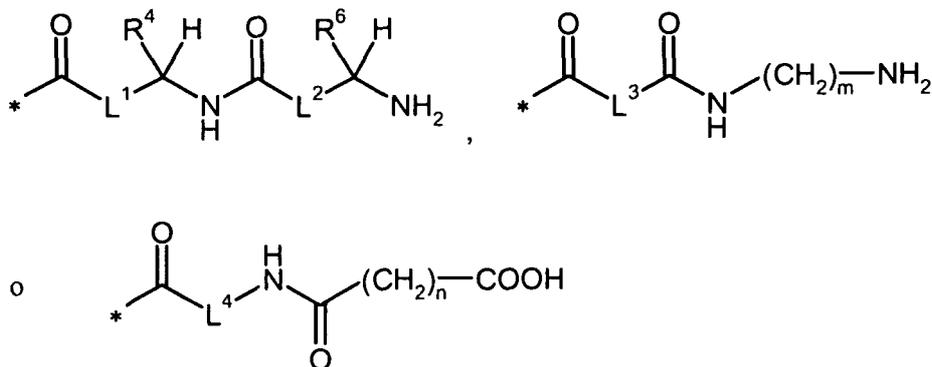
15 en las que

- \* significa el punto de unión con el átomo de O,
- $L^1$  significa un enlace,
- $L^2$  significa un enlace o  $-CH_2-$ ,
- 20  $R^1$  y  $R^3$  significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
- $R^4$  significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, butan-1-ilo, bencilo, p-hidroxibencilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo, carbamoilmetilo o 2-carbamoiletilo,
- $R^6$  significa hidrógeno, imidazol-4-ilmetilo, 4-amino-butan-1-ilo, 3-amino-propan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidino-propan-1-ilo,
- 25  $L^3$  significa alcano  $C_2-C_4$ -diilo de cadena lineal que está sustituido además con amino,
- $R^8$  y  $R^{10}$  significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
- m significa el número 2, 3 ó 4,
- $L^4$  significa alcano  $C_2-C_4$ -diilo de cadena lineal que está sustituido además con carboxilo,
- $R^{11}$  significa hidrógeno o metilo
- 30 y
- n significa el número 2, 3 ó 4,

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

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

$R^A$  representa un grupo de fórmula



en las que

\* significa el punto de unión con el átomo de O,

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> significan respectivamente un enlace,

5 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 1-metil-propan-1-ilo, butan-1-ilo, bencilo, p-hidroxibencilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, carbamoilmetilo o 2-carbamoiletilo,

R<sup>6</sup> significa imidazol-4-ilmetilo, 4-amino-butan-1-ilo, 3-amino-propan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

10 L<sup>3</sup> significa un grupo de fórmula -CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-,

m significa el número 2, 3 ó 4,

L<sup>4</sup> significa un grupo de fórmula \*\* -CH<sub>2</sub>-CH(COOH)- o \*\* -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(COOH)- en las que

\*\* representa el punto de unión con el grupo carbonilo adyacente,

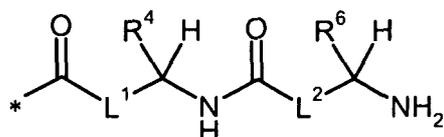
y

15 n significa el número 2 ó 3,

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

Se prefieren muy especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>A</sup> representa un grupo de fórmula



20 en la que

\* significa el punto de unión con el átomo de O,

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> significan respectivamente un enlace,

R<sup>4</sup> significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, bencilo, hidroximetilo o 1-hidroxietilo

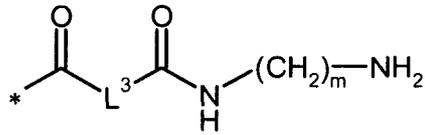
y

25 R<sup>6</sup> significa imidazol-4-ilmetilo, 4-amino-butan-1-ilo, 3-amino-propan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

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

Se prefieren también muy especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>A</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

\* significa el punto de unión con el átomo de O,

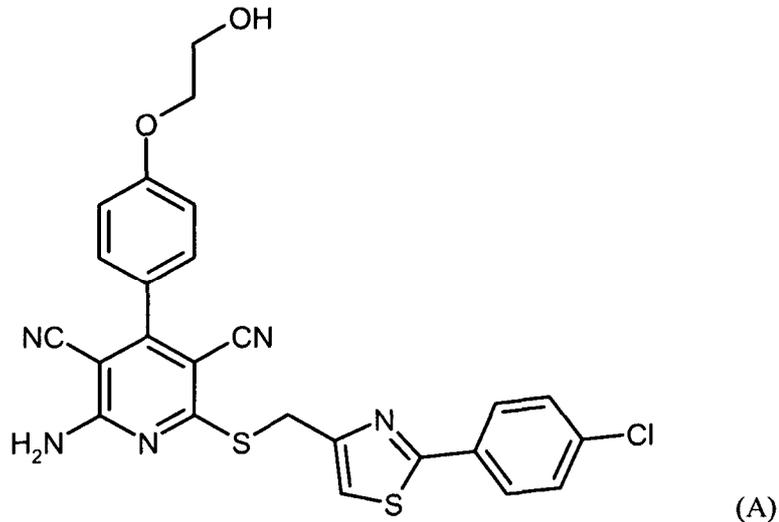
5 L<sup>3</sup> significa un grupo de fórmula -CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-, -CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-

y

m significa el número 2 ó 3,

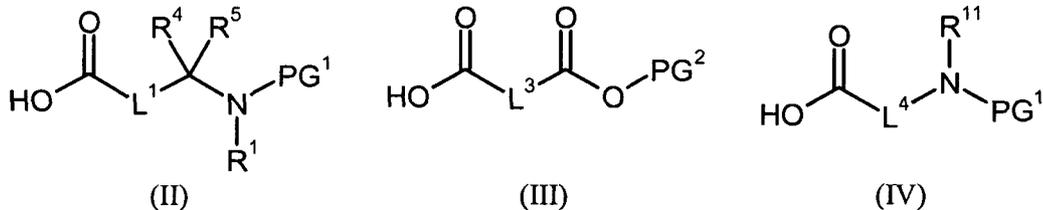
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Es otro objeto de la invención un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la invención, caracterizado porque el compuesto (A)



o bien

[A] se esterifica en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación en primer lugar con un ácido carboxílico de fórmula (II), (III) o (IV)



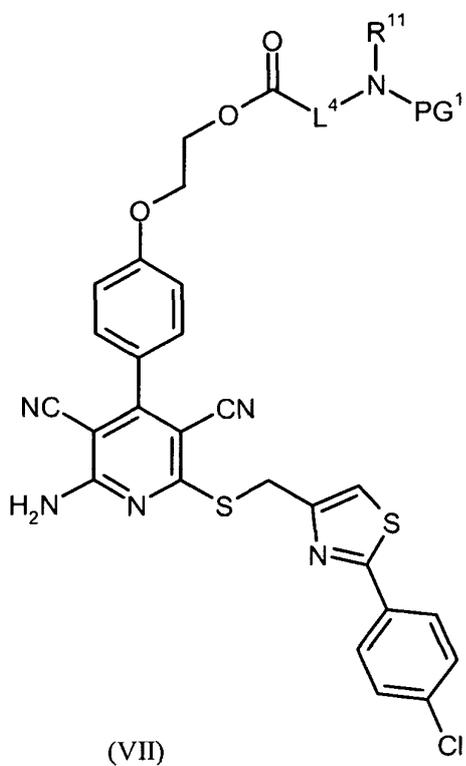
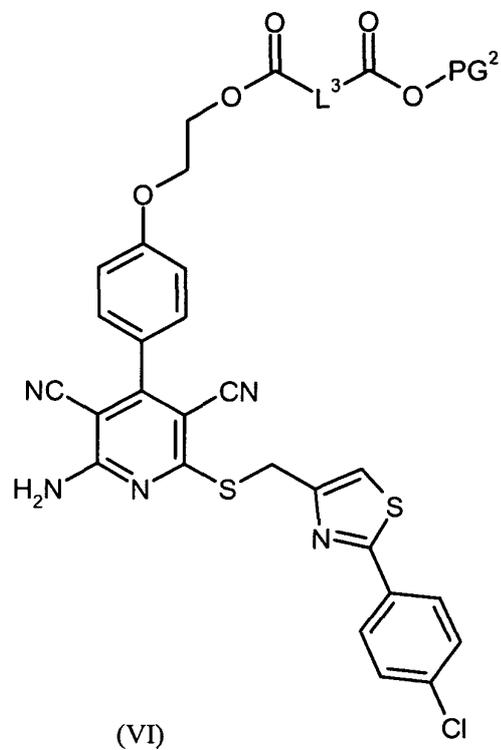
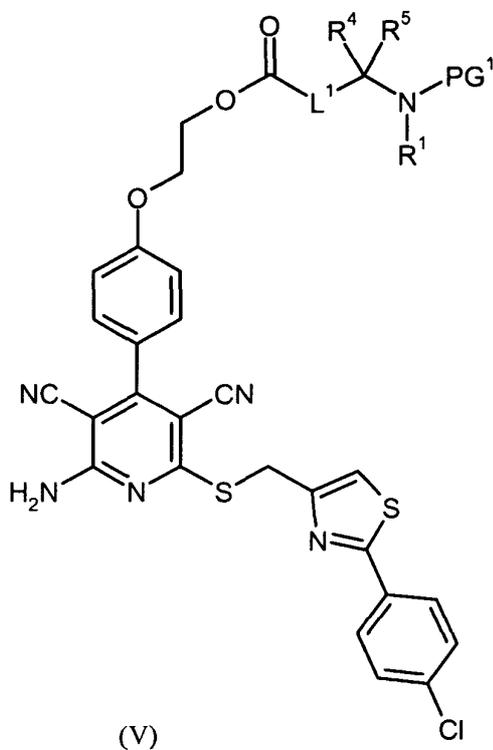
15

en las que L<sup>1</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>11</sup> tienen respectivamente los significados anteriormente dados y

PG<sup>1</sup> representa un grupo protector de amino temporal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo

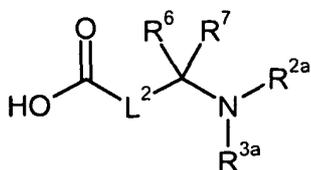
y

PG<sup>2</sup> representa un grupo protector de carboxilo temporal como, por ejemplo, *tert*-butilo, dando compuestos de fórmulas (V), (VI) o (VII)

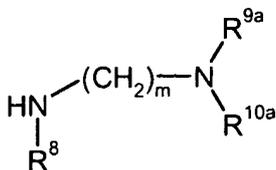


en las que L<sup>1</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>11</sup>, PG<sup>1</sup> y PG<sup>2</sup> tienen respectivamente los significados anteriormente dados,

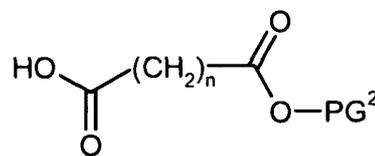
después de la escisión del grupo protector PG<sup>1</sup> o PG<sup>2</sup>, se acoplan entonces en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación en el caso del compuesto (V) con un compuesto de fórmula (VIII), en el caso del compuesto (VI) con un compuesto de fórmula (IX) y en el caso del compuesto (VII) con un compuesto de fórmula (X)



(VIII)



(IX)



(X)

5

en las que L<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, PG<sup>2</sup>, m y n tienen respectivamente los significados anteriormente dados,

y

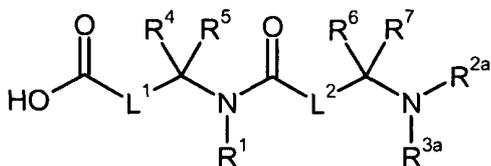
R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup>, así como R<sup>9a</sup> y R<sup>10a</sup>, son respectivamente iguales o distintos y tienen los significados anteriormente dados para R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup> o representan un grupo protector de amino temporal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo,

10

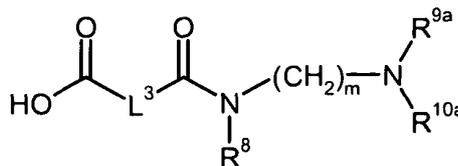
y a continuación se vuelven a eliminar los grupos protectores presentes dado el caso

o

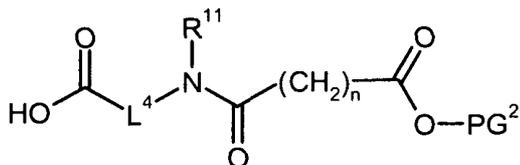
[B] se acopla en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación con un compuesto de fórmula (XI), (XII) o (XIII)



(XI)



(XII)



(XIII)

15

en las que L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup>, m y n tienen respectivamente los significados anteriormente dados,

R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup>, así como R<sup>9a</sup> y R<sup>10a</sup>, son respectivamente iguales o distintos y tienen los significados anteriormente dados para R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup> o representan un grupo protector de amino temporal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo

20

y

PG<sup>2</sup> representa un grupo protector de carboxilo temporal como, por ejemplo, *tert*-butilo,

y a continuación se vuelven a eliminar los grupos protectores presentes dado el caso

25

y los compuestos resultantes de fórmula (I) se transforman dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La transformación (A) → (I) se realiza por tanto mediante acoplamiento secuencial de los componentes de ácido carboxílico o amina individuales dado el caso adecuadamente protegidos (variante de procedimiento [A]) o mediante

acilación directa con un derivado dipeptido protegido adecuado (variante de procedimiento [B]). Las reacciones de acoplamiento (formación de éster o amida) se llevan a cabo a este respecto según procedimientos conocidos en la química de péptidos [véanse, por ejemplo, M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Ed. Springer, Berlín, 1993; H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, 1982].

- 5 Son disolventes inertes para las reacciones de acoplamiento, por ejemplo, éteres como dietiléter, *tert*-butilmetiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes como acetona, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, *N,N*-dimetilpropileno urea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o acetonitrilo.
- 10 Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefieren diclorometano, dimetilformamida o mezclas de ambos de estos disolventes.

- 15 Son adecuados como agentes de condensación en estas reacciones de acoplamiento, por ejemplo, carbodiimidas como *N,N*-dietil-, *N,N*-dipropil-, *N,N*-diisopropil-, *N,N*-diclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno como *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*tert*-butil-5-metilisoxazolio, compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina o cloroformiato de isobutilo, anhídrido del ácido propanofosfónico, éster dietílico del ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), así como bases carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Para la formación de éster, se utiliza preferiblemente clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC) en combinación con 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Para la formación de amida, se utiliza preferiblemente clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC) en combinación con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu) y dado el caso una base como *N,N*-diisopropiletilamina.

- 20
- 25 Los acoplamientos se llevan a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0°C a +60°C, preferiblemente a +20°C a +40°C. Las reacciones pueden realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) pueden generarse también en la preparación según los procedimientos anteriormente descritos directamente en forma de sales. Estas sales pueden transformarse dado el caso mediante tratamiento con una base o ácido en un disolvente inerte, mediante procedimientos cromatográficos o mediante resinas de intercambio iónico en las respectivas bases o ácidos libres. Pueden prepararse otras sales de los compuestos según la invención dado el caso también mediante intercambio de contraiones con la ayuda de cromatografía de intercambio iónico, preferiblemente con resinas de Amberlite®.

- 35 En los restos R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, L<sup>3</sup> y/o L<sup>4</sup>, los grupos funcionales presentes dado el caso, como particularmente grupos amino, guanidino, hidroxilo, mercapto y carboxilo, pueden presentarse en las secuencias de reacción anteriormente descritas, en caso recomendable o necesario, también en forma protegida temporalmente. La introducción y eliminación de dichos grupos protectores se realiza a este respecto según procedimientos habituales conocidos en la química de péptidos [véanse, 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].

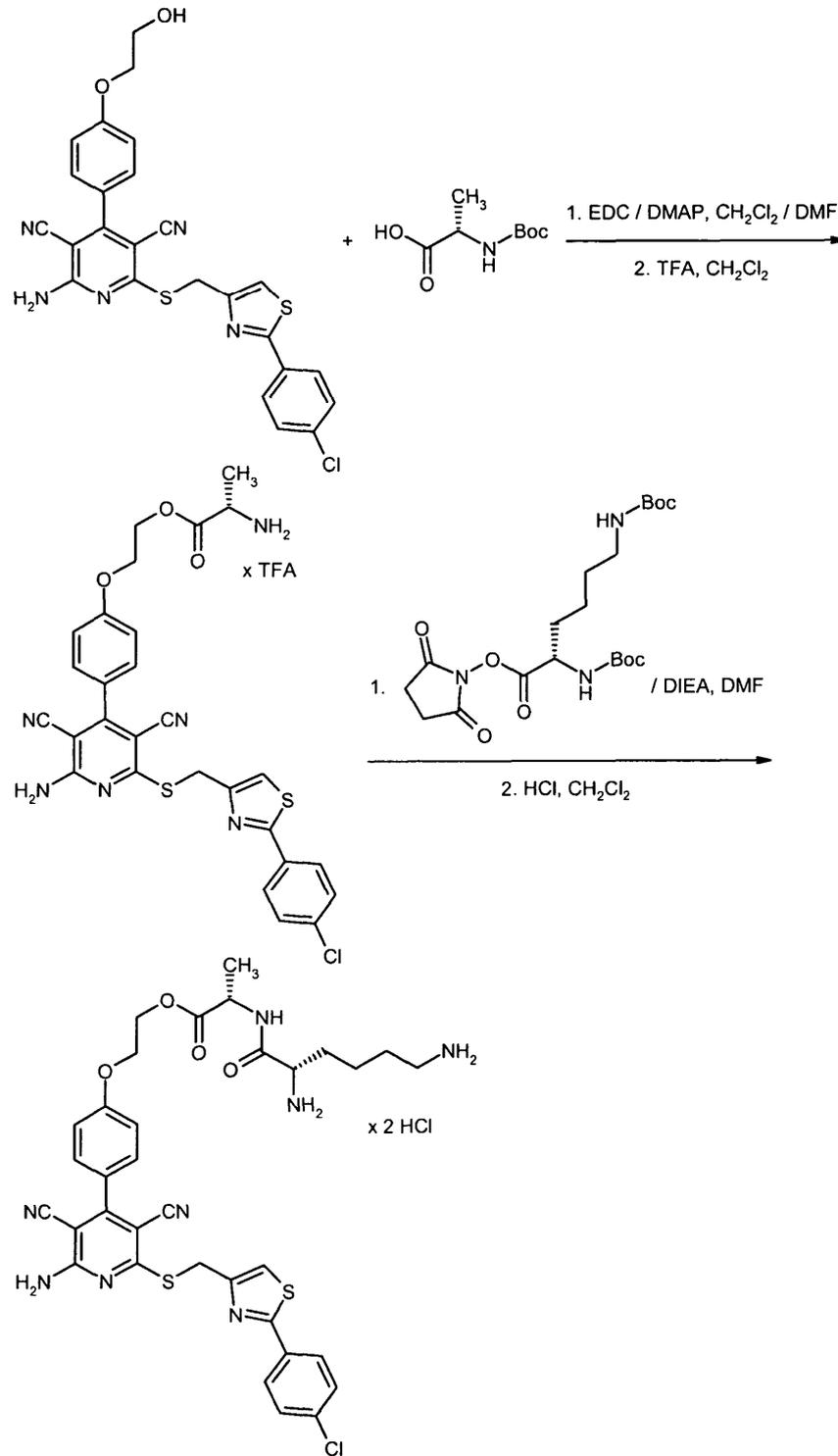
- 40 Se usan preferiblemente como grupos protectores de amino y guanidino *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Z). Se utilizan preferiblemente como grupo protector para una función hidroxilo o carboxilo *tert*-butilo o bencilo. La escisión de estos grupos protectores se lleva a cabo según procedimientos habituales, preferiblemente mediante reacción con un ácido fuerte como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente inerte como dioxano, diclorometano o acetato de etilo; dado el caso, puede realizarse la escisión también sin un disolvente inerte adicional. En el caso de bencilo y benciloxicarbonilo como grupos protectores, pueden eliminarse estos también mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio. La escisión de los grupos protectores citados puede emprenderse dado el caso simultáneamente en una reacción en un recipiente o en etapas de reacción separadas.

- 45 Los compuestos de fórmulas (II), (III), (IV), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) y (XIII) son comercialmente obtenibles, conocidos en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos habituales en la bibliografía. Así, pueden obtenerse, por ejemplo, compuestos de fórmulas (II) y (VIII), en las que L<sup>1</sup> o L<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-, según procedimientos conocidos para el alargamiento de cadena de ácidos carboxílicos como, por ejemplo, la reacción de Arndt-Eistert [Eistert y col., Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 1364-1370 (1927); Ye y col., Chem. Rev. 94, 1091-1160 (1994); Cesar y col., Tetrahedron Lett. 42, 7099-7102 (2001)] o la reacción con *N*-hidroxi-2-tiopiridona [véase Barton y col., Tetrahedron Lett. 32, 3309-3312 (1991)], a partir de los correspondientes compuestos en los que L<sup>1</sup> o L<sup>2</sup> representa un enlace.

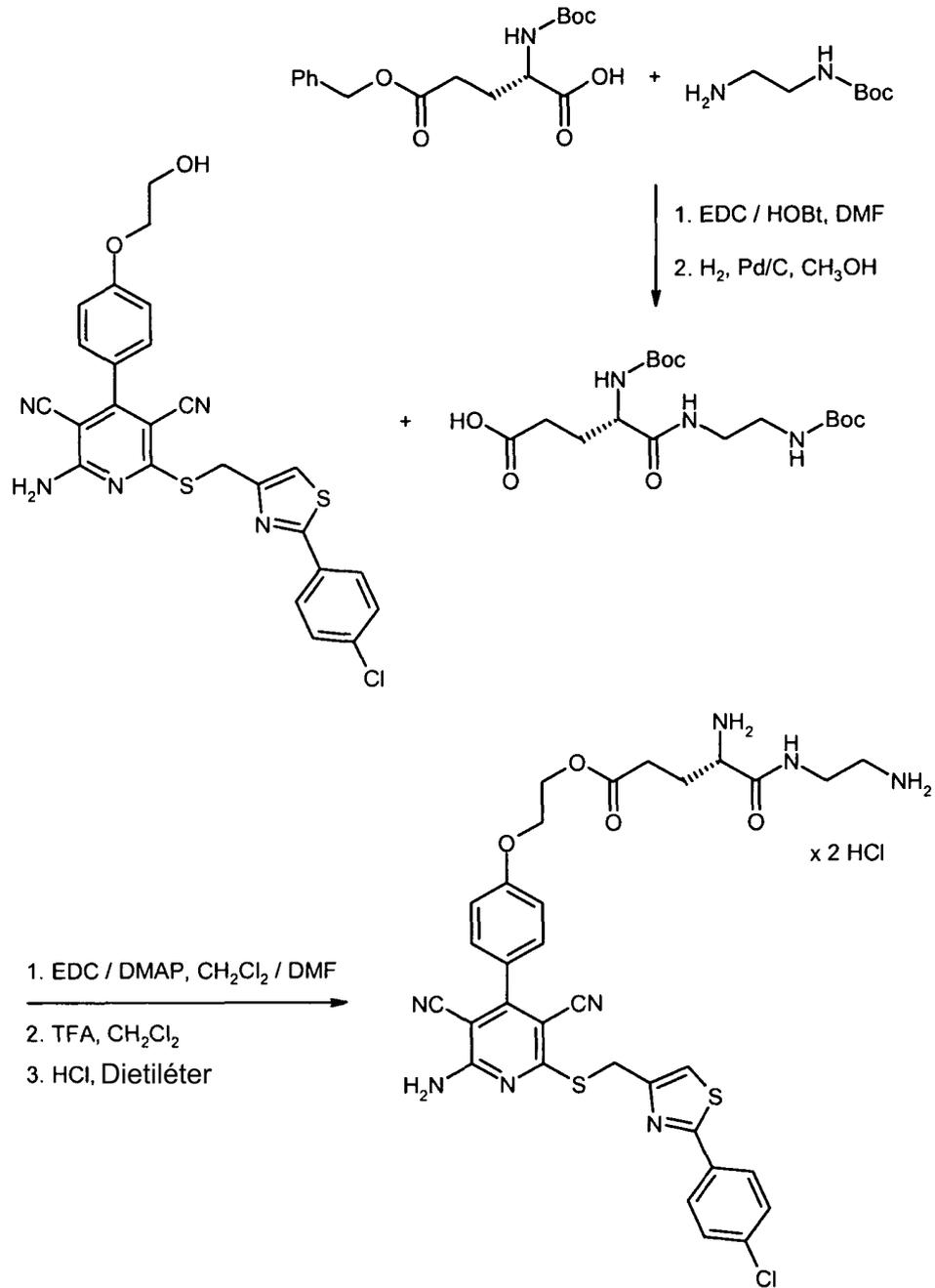
La preparación del compuesto (A), 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo, se describe en el documento WO 03/053441 como ejemplo 6.

- 65 La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis:

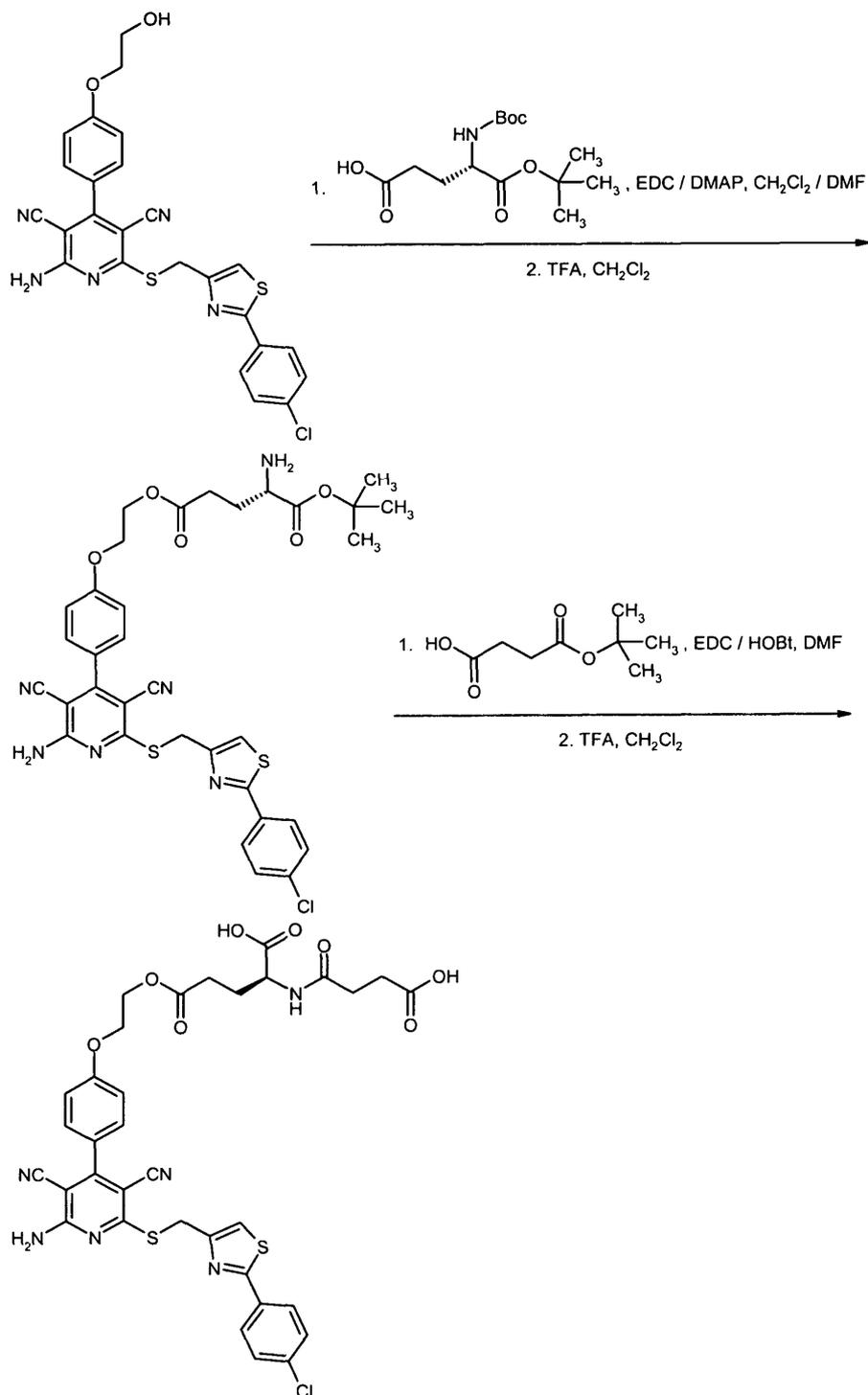
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



5

Los compuestos según la invención y sus sales representan profármacos provechosos del principio activo-compuesto (A). Presentan por un lado una buena estabilidad a distintos valores de pH y muestran por otro lado una conversión eficaz en el principio activo-compuesto (A) a un valor de pH fisiológico y particularmente *in vivo*. Además, los compuestos según la invención poseen solubilidades mejoradas en medios acuosos u otros fisiológicamente compatibles, lo que los hace adecuados para aplicación terapéutica, particularmente en administración intravenosa. Además, mejora la biodisponibilidad en suspensión después de administración oral frente a la sustancia madre (A).

Los compuestos de fórmula (I) son adecuados solos o en combinación con uno o varios principios activos

adicionales para la profilaxis y/o el tratamiento de distintas enfermedades, así por ejemplo, particularmente de enfermedades del sistema cardiocirculatorio (enfermedades cardiovasculares), para cardioprotección después de daños del corazón, así como de enfermedades metabólicas.

5 En el sentido de la presente invención, se entiende por enfermedades del sistema cardiocirculatorio o cardiovascular, por ejemplo, las siguientes enfermedades: hipertensión (presión sanguínea alta), enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, cardiopatía coronaria, reestenosis coronaria como, por ejemplo, reestenosis después de dilatación con globo de vasos sanguíneos periféricos, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, síndrome coronario agudo con elevación del ST, síndrome coronario agudo sin elevación del ST, angina de pecho estable e inestable, debilidad muscular cardíaca, angina de Prinzmetal, disfunción isquémica persistente ("miocardio hibernado"), disfunción postisquémica 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 circulación sanguínea periférica, nivel elevado de fibrinógeno y de LDL de baja densidad, así como concentraciones elevadas de inhibidor de activador de plasminógeno (PAI-1), particularmente hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

20 En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia cardíaca comprende tanto manifestaciones agudas y crónicas de la insuficiencia cardíaca como formas patológicas más específicas o relacionadas como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia del hemicardio derecho, insuficiencia del hemicardio izquierdo, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, defectos cardíacos congénitos, defectos de válvulas sanguíneas, insuficiencia cardíaca en defectos de válvulas cardíacas, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de válvula tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos de válvula cardíaca combinados, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, enfermedades de almacenamiento cardíaco así como insuficiencia diastólica y sistólica.

Además, los compuestos según la invención son adecuados particularmente también para la reducción del área de miocardio afectada en un infarto, así como para la profilaxis de infartos secundarios.

30 Además, los compuestos según la invención son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, daños por reperfusión después de isquemia, daños micro- y macrovasculares (vasculitis), trombosis arteriales y venosas, edemas, isquemias como infarto de miocardio, apoplejía cerebral y ataques isquémicos transitorios, para cardioprotección en operaciones de derivación aortocoronaria (CABG), angioplastias coronarias transluminares percutáneas (PTCA), PTCA después de trombólisis, PTCA de rescate, trasplantes de corazón y operaciones a corazón abierto, así como para la protección de órganos en trasplantes, operaciones de derivación, cateterismos y otras intervenciones quirúrgicas.

40 Son otros campos de indicación para los que pueden usarse los compuestos según la invención, por ejemplo, la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades del tracto urogenital como, por ejemplo, insuficiencia renal aguda, vejiga irritada, incontinencia urogenital, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina, pero además también para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias como, por ejemplo, dermatosis inflamatorias y artritis, particularmente artritis reumática, de enfermedades del sistema nervioso central y alteraciones neurodegenerativas (estados después de apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, corea de Huntington, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), de estados de dolor y migraña, fibrosis hepática y cirrosis hepática, de enfermedades cancerosas y de náuseas y vómitos en relación con terapias del cáncer, así como para la curación de heridas.

45 Es otro campo de indicación, por ejemplo, la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio como, por ejemplo, asma, enfermedades obstructivas crónicas del tracto respiratorio (EPOC, bronquitis crónica), enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrosis quística (mucoviscidosis) e hipertensión pulmonar, particularmente hipertensión arterial pulmonar.

50 Finalmente, los compuestos según la invención se tienen en consideración también para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades metabólicas como, por ejemplo, diabetes, particularmente diabetes sacarina, diabetes de gestación, diabetes insulino dependiente y diabetes no insulino dependiente, secuelas diabéticas como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía, enfermedades metabólicas como, por ejemplo, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, intolerancia a glucosa y obesidad (adiposidad), así como arteriosclerosis y dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de triglicéridos plasmáticos postprandiales, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemias combinadas), particularmente de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

Es otro objeto de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

60 Es otro objeto de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

Es otro objeto de la presente invención un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. Son otro objeto de la presente invención medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o más principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente citadas.

- 5 Se citan como principios activos de combinación adecuados, por ejemplo y preferiblemente: principios activos modificadores del metabolismo de grasas, antidiabéticos, hipotensores, agentes de acción potenciadora de la circulación y/o antitrombóticos, antiarrítmicos, antioxidantes, antagonistas de receptor de quimiocina, inhibidores de cinasa p38, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos (inhibidores de COX, antagonistas del receptor LTB<sub>4</sub>), así como analgésicos como, por ejemplo, aspirina.
- 10 Son objeto de la presente invención particularmente combinaciones de al menos uno de los compuestos según la invención con al menos uno de los principios activos modificadores del metabolismo de grasas, un antidiabético, un principio activo hipotensor, un antiarrítmico y/o un agente de acción antitrombótica.

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

- 15 • principios activos modificadores del metabolismo de grasas, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la expresión de HMG-CoA reductasa, inhibidores de escualeno, inhibidores de ACAT, inductores de receptor de LDL, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, activadores de LpL, fibratos, niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  y/o PPAR- $\delta$ , moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, inhibidores de ATP-citrato liasa, antagonistas de Lp(a), antagonistas de receptor 1 de cannabinoides, agonistas de receptor de leptina, agonistas de receptor de bombesina, agonistas de receptor de histamina, así como antioxidantes/captadores de radicales;
- 20 • antidiabéticos que se citan en el vademécum alemán (Rote Liste) 2004/11, capítulo 12, así como, por ejemplo y preferiblemente, aquellos del grupo de sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), oxadiazolidinonas, tiazolidindionas, agonistas del receptor GLP 1, antagonistas de glucagón, sensibilizadores de insulina, agonistas del receptor CCK 1, agonistas de receptor de leptina, inhibidores de enzimas hepáticas que participan en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa así como de la apertura de los canales de potasio como, por ejemplo, aquellos que se dan a conocer en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861;
- 25 • principios activos hipotensores, por ejemplo y preferiblemente del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, antagonistas de adrenoceptor beta, antagonistas de adrenoceptor alfa, diuréticos, antagonistas de aldosterona, antagonistas de receptor de mineralocorticoides, inhibidores de ECE así como inhibidores de vasopeptidasa;
- 30 • agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos o de anticoagulantes;
- 35 • antiarrítmicos, particularmente aquellos para el tratamiento de arritmias supraventriculares y taquicardias;
- sustancias para la profilaxis y el tratamiento de daños por isquemia y reperfusión;
- antagonistas de receptor de vasopresina;
- 40 • nitratos orgánicos y donantes de NO;
- compuestos de acción inotrópica positiva;
- 45 • compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como, por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, particularmente inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil, así como inhibidores de PDE 3 como milrinona;
- péptidos natriuréticos 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 de receptor de prostaciclina (receptor IP) como, por ejemplo, iloprost, beraprost y cicaprost;
- 50 • sensibilizadores de calcio como, por ejemplo y preferiblemente, levosimendano;
- suplementos de potasio;
- activadores de guanilatociclasa independientes de NO y hemo como, particularmente, 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;
- 55 • estimulantes de guanilatociclasa independientes de NO pero dependientes de hemo como, particularmente, los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;

- inhibidores de elastasa neutrófila humana (HNE) como, por ejemplo, sivelestat y DX- 890 (reltrán);
- compuestos inhibidores de la cascada de transducción de señal como, por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa, particularmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib;
- 5     • compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón como, por ejemplo, etoximir, dicloroacetato, ranolazina y trimetazidina;
- analgésicos; y/o
- sustancias para la profilaxis y el tratamiento de náuseas y vómitos.

10     Se entiende preferiblemente como principios activos modificadores del metabolismo de grasas compuestos del grupo de inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, agonistas de receptor de niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- $\alpha$ , agonistas de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\delta$ , adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la resorción de ácidos biliares, antioxidantes/captadores de radicales, así como antagonistas de receptor 1 de cannabinoides.

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

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

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

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

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

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

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

50     En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de receptor de niacina como, por ejemplo y preferiblemente, niacina, acipimox, acifrán o radecol.

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

60     En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR- $\gamma$  como, por ejemplo y preferiblemente, pioglitazona o rosiglitazona.

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

70     En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácidos biliares poliméricos como, por ejemplo y preferiblemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

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

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

85     En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor 1 de cannabinoides como, por ejemplo y preferiblemente, rimonabant o

SR- 147778.

5 Se entiende preferiblemente por antidiabéticos insulina y derivados de insulina, así como principios activos hipoglucémicos eficaces por vía oral. Insulina y derivados de insulina comprende a este respecto tanto insulinas de orígenes animal, humano o biotecnológico, como mezclas de ellas. Los principios activos hipoglucémicos eficaces por vía oral comprenden preferiblemente sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de DPP-IV y agonistas de PPAR- $\gamma$ .

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

10 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con una sulfonilurea como, por ejemplo y preferiblemente, tolbutamida, glibenclamida, glicempirida, glipizida o gliclazida.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con una biguanida como, por ejemplo y preferiblemente, metformina.

15 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un derivado de meglitinida como, por ejemplo y preferiblemente, repaglinida o nateglinida.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de glucosa como, por ejemplo y preferiblemente, miglitol o acarbosa.

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

20 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR- $\gamma$ , por ejemplo de la clase de tiazolidindionas como, por ejemplo y preferiblemente, pioglitazona o rosiglitazona.

25 Se entiende preferiblemente por hipotensores compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina All, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, antagonistas de adrenoceptor beta, antagonistas de adrenoceptor alfa y diuréticos.

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

30 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina All como, por ejemplo y preferiblemente, losartán, valsartán, candesartán, embusartán, olmesartán o telmisartán.

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

35 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina como, por ejemplo y preferiblemente, alisquireno, SPP-600 o SPP-800.

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

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de adrenoceptor alfa como, por ejemplo y preferiblemente, prazosina.

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

50 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con antagonista de receptor de aldosterona o mineralocorticoide como, por ejemplo y preferiblemente, espironolactona o eplerenona.

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de vasopresina como, por ejemplo y preferiblemente, conivaptán, tolvaptán, lixivaptán o SR-121463.

55 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un nitrato orgánico o donante de NO como, por ejemplo y preferiblemente, nitroprusiato de sodio,

nitrate de glicerina, mononitrate de isosorbida, dinitrate de isosorbida, molsidomina o SIN-1, o en combinaci3n con NO inhalado.

5 En una forma de realizaci3n preferida de la invenci3n, los compuestos seg3n la invenci3n se administran en combinaci3n con un compuesto inotr3pico positivo eficaz como, por ejemplo y preferiblemente, gluc3sidos cardiacos (digoxina) as3 como agonistas beta-adren3rgicos y dopamin3rgicos como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina.

En una forma de realizaci3n preferida de la invenci3n, los compuestos seg3n la invenci3n se administran en combinaci3n con antisimpatot3nicos como reserpina, clonidina o alfa-metil-dopa, o en combinaci3n con agonistas de canal de potasio como minoxidil, diaz3xido, dihidralazina o hidralazina.

10 Se entiende preferiblemente por agentes de acci3n antitromb3tica compuestos del grupo de los inhibidores de la agregaci3n de trombocitos o de los anticoagulantes.

En una forma de realizaci3n preferida de la invenci3n, los compuestos seg3n la invenci3n se administran en combinaci3n con un inhibidor de la agregaci3n de trombocitos como, por ejemplo y preferiblemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

15 En una forma de realizaci3n preferida de la invenci3n, los compuestos seg3n la invenci3n se administran en combinaci3n con un inhibidor de trombina como, por ejemplo y preferiblemente, ximelagatr3n, melagatr3n, bivalirudina o clexano.

En una forma de realizaci3n preferida de la invenci3n, los compuestos seg3n la invenci3n se administran en combinaci3n con un antagonista de GPIIb/IIIa como, por ejemplo y preferiblemente, tirofib3n o abciximab.

20 En una forma de realizaci3n preferida de la invenci3n, los compuestos seg3n la invenci3n se administran en combinaci3n con un inhibidor del factor Xa como, por ejemplo y preferiblemente, rivaroxab3n (BAY 59-7939), DU-176b, apixab3n, otamixab3n, fidexab3n, razaxab3n, 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.

25 En una forma de realizaci3n preferida de la invenci3n, los compuestos seg3n la invenci3n se administran en combinaci3n con heparina o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

En una forma de realizaci3n preferida de la invenci3n, los compuestos seg3n la invenci3n se administran en combinaci3n con un antagonista de vitamina K como, por ejemplo y preferiblemente, cumarina.

30 Se entiende preferiblemente por antiarr3tmicos sustancias del grupo de antiarr3tmicos de clase Ia (por ejemplo, quinidina), de antiarr3tmicos de clase Ic (por ejemplo, flecainida, propafenona), de antiarr3tmicos de clase II (por ejemplo metoprolol, atenolol, sotalol, oxprenolol y otros bloqueantes de receptores beta), de antiarr3tmicos de clase III (por ejemplo, sotalol, amiodarona) y de antiarr3tmicos de clase IV (por ejemplo, digoxina as3 como verapamilo, diltiazem y otros antagonistas de calcio).

35 Se prefieren especialmente en el marco de la presente invenci3n combinaciones que contienen al menos uno de los compuestos seg3n la invenci3n as3 como uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo compuesto por inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas), diur3ticos, antagonistas de adrenoceptor beta, antagonistas de adrenoceptor alfa, nitratos org3nicos y donantes de NO, antagonistas de calcio, inhibidores de ACE, antagonistas de angiotensina AII, antagonistas de receptor de aldosterona y mineralocorticoides, antagonistas de receptor de vasopresina, inhibidores de la agregaci3n de trombocitos, anticoagulantes y antiarr3tmicos, as3 como su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente citadas.

40 Son otro objeto de la presente invenci3n medicamentos que contienen al menos un compuesto seg3n la invenci3n, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no t3xicos farmac3uticamente adecuados, as3 como su uso con los fines anteriormente citados.

45 Los compuestos seg3n la invenci3n pueden actuar de forma sist3mica y/o local. Con este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por v3a oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, d3rmica, transd3rmica, conjuntival u 3tica o en forma de implante o pr3tesis endovascular. Para estos modos de administraci3n, pueden administrarse los compuestos seg3n la invenci3n en formas de administraci3n adecuadas.

50 Para administraci3n oral, son adecuadas las formas de administraci3n que proporcionan los compuestos seg3n la invenci3n de forma r3pida y/o modificada del estado de la t3cnica, que contienen los compuestos seg3n la invenci3n en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos gastrorresistentes o recubrimientos de disgregaci3n retardada o insolubles que controlan la liberaci3n del compuesto seg3n la invenci3n), comprimidos o pel3culas/oblas de descomposici3n r3pida en la cavidad bucal o pel3culas/liofilizados, c3psulas (por ejemplo, c3psulas de gelatina dura o blanda), grageas, gr3nulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

55 La administraci3n parenteral puede efectuarse evitando una etapa de resorci3n (por ejemplo, por v3a intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una resorci3n (por ejemplo, por v3a intramuscular, subcut3nea, intracut3nea, percut3nea o intraperitoneal). Para la administraci3n parenteral, son adecuadas como formas de administraci3n, entre otras, preparados de inyecci3n e infusi3n en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos est3riles.

Para los dem3s modos de administraci3n, son adecuadas, por ejemplo, formas farmac3uticas de inhalaci3n (entre

5 otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, disoluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparados auriculares u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral e intravenosa.

10 Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración indicadas. Esto puede efectuarse de modo en sí conocido mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Se cuentan entre estos coadyuvantes, 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 polioxisorbitán), 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 correctores del sabor y/u olor.

15 En general, ha mostrado ser ventajoso administrar en administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente a aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

20 A pesar de ello, puede ser necesario dado el caso desviarse de las cantidades citadas, ciertamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparado y momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, puede ser suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior citado. En caso de administración de cantidades grandes, puede ser aconsejable dividir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.

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

Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

#### **A. Ejemplos**

##### **30 Abreviaturas y acrónimos:**

Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
35 DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora(s)
40 HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
CL-EM	espectroscopia de masas acoplada de cromatografía líquida
min	minuto(s)
EM	espectroscopia de masas
45 RMN	espectroscopia de resonancia nuclear
p	para
Pd/C	paladio sobre carbón activo
Ph	fenilo
cuant.	cuantitativo (en rendimiento)

TA	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención (en HPLC)
<i>terc</i>	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
5 THF	tetrahidrofurano
UV	espectroscopia ultravioleta
v/v	relación volumen a volumen (de una disolución)
Z	benciloxicarbonilo

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

10 **Procedimiento 1 (CL-EM):**

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; flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210  $\mu$ m.

15

**Procedimiento 2 (CL-EM):**

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

20

**Procedimiento 3 (CL-EM):**

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; 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% A  $\rightarrow$  3,0 min 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

25

**Procedimiento 4 (CL-EM):**

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; 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; flujo: 0,0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

30

**Procedimiento 5 (HPLC preparativa):**

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

35

**Procedimiento 6a (HPLC preparativa):**

Columna: VP 250/21 Nukleodur 100-5 C18 ec, Macherey & Nagel N<sup>o</sup> 762002; eluyente A: agua/0,01% de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo/0,01% de ácido trifluoroacético; gradiente: 0 min 0% de B  $\rightarrow$  20 min 20% de B  $\rightarrow$  40 min 20% de B  $\rightarrow$  60 min 30% de B  $\rightarrow$  80 min 30% de B  $\rightarrow$  90 min 100% de B  $\rightarrow$  132 min 100% de B; flujo: 5 ml/min; temperatura: TA; detección UV: 210 nm.

40

**Procedimiento 6b (HPLC preparativa):**

Columna: VP 250/21 Nukleodur 100-5 C18 ec, Macherey & Nagel N<sup>o</sup> 762002; eluyente A: 1 l de agua/1 ml de ácido trifluoroacético al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo/1 ml de ácido trifluoroacético al 99%; gradiente: 0 min 30% de B  $\rightarrow$  20 min 50% de B  $\rightarrow$  40 min 80% de B  $\rightarrow$  60 min 100% de B; flujo: 5 ml/min; temperatura: TA; detección UV: 210 nm.

45

**Procedimiento 7 (HPLC analítica):**

Columna: XTerra 3,9 x 150 WAT 186000478; eluyente A: 10 ml de ácido perclórico al 70% en 2,5 l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 20% de B  $\rightarrow$  1 min 20% de B  $\rightarrow$  4 min 90% de B  $\rightarrow$  9 min 90% de B; temperatura: TA; flujo: 1 ml/min.

50

**Procedimiento 8 (CL-EM):**

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

**Procedimiento 9 (CL-EM):**

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

**Procedimiento 10 (CL-EM):**

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; 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 → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

**Procedimiento 11 (CL-EM):**

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 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,1 min 90% de A → 3,0 min 5% de A → 4,0 min 5% de A → 4,01 min 90% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

**Procedimiento 12 (CL-EM):**

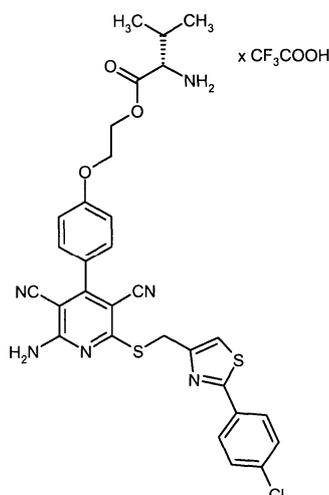
Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5  $\mu$  MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,1 min 90% de A → 3,0 min 5% de A → 4,0 min 5% de A → 4,1 min 90% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

**Procedimiento 13 (CL-EM):**

Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 $\mu$ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,1 min 100% de A → 1,5 min 10% de A → 2,2 min 10% de A; estufa: 50°C; flujo: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

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

Trifluoroacetato de L-valinato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



35

Se disponen juntos 1 g (1,92 mmol) de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [documento WO 03/053441, ejemplo 6], 0,460 g (2,11 mmol) de *N*-Boc-L-valina, 0,442 g (2,31 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 0,023 g (0,19 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 40 ml de diclorometano y 10 ml de DMF y se agitan durante una noche a

temperatura ambiente. Se genera una disolución transparente. Se vierte entonces la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo como eluyente (gradiente 10:1 → 7:1 → 5:1). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 0,85 g (62% d.t.) del intermedio protegido con Boc.

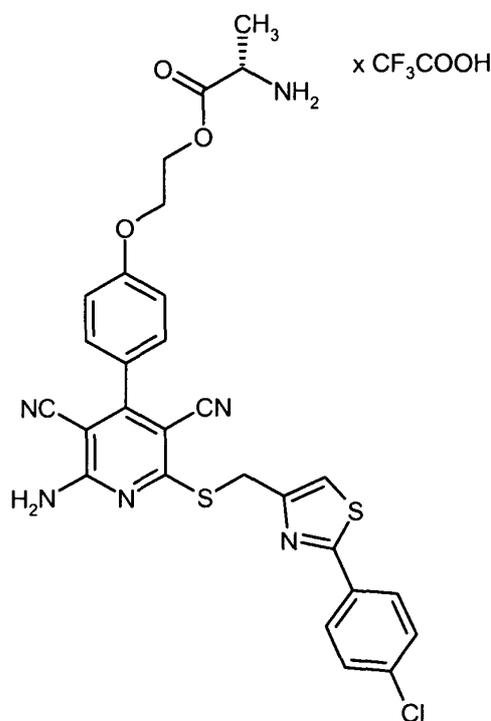
Se recoge el residuo en 5 ml de diclorometano y 5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita la disolución durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentra después la preparación hasta sequedad y se mezcla agitando el residuo con acetato de etilo. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava con dietiléter y a continuación se seca a alto vacío. Resultan 935 mg (cuant.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,5 min;

CL-EM (procedimiento 10): Rt = 2,06 min; EM (ESIpos): m/z = 619 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 2A

15 Trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



Se disponen juntos 1,5 g (2,88 mmol) de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo, 1,64 g (8,66 mmol) *N*-Boc-L-alanina, 0,719 g (3,75 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, así como 0,176 g (1,44 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 25 ml de diclorometano y 25 ml de DMF y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentra después la preparación a vacío y se recoge el residuo con acetato de etilo. Se agita dos veces con ácido cítrico al 5% y dos veces con disolución de hidrogenocarbonato de sodio. Se concentra la fase orgánica y se agita el residuo con 50 ml de dietiléter así como 50 ml de pentano. Se separa por filtración con succión el precipitado y se lava con pentano. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 1,23 g (62% d.t.) del intermedio protegido con Boc.

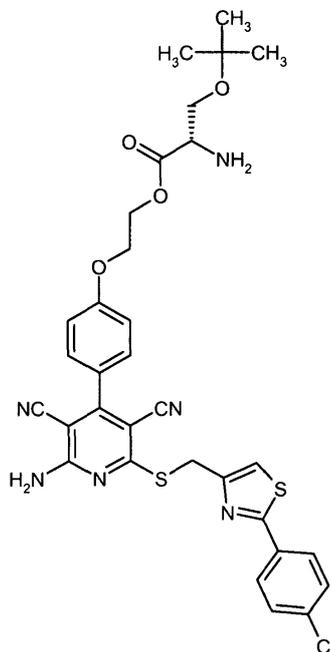
Se recoge el residuo en 18 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se trata la disolución durante 1 h a temperatura ambiente en baño de ultrasonidos. Se concentra después la preparación hasta sequedad y se mezcla agitando el residuo restante con dietiléter. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava con dietiléter y a continuación se seca a alto vacío. Resultan 1.200 mg (96% d. t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,3 min;

CL-EM (procedimiento 12): Rt = 1,73 min; EM (ESIpos): m/z = 591 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3A**

L-Serinato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-O-*terc*-butilo



5 Se disponen juntos 1 g (1,92 mmol) de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo, 0,612 g (2,12 mmol) de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-O-*terc*-butil-L-serina, 0,442 g (2,31 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, así como 0,024 g (0,192 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 40 ml de diclorometano y 10 ml de DMF y se agitan durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se recoge el residuo en diclorometano y se mezcla con dietiléter. Se separa por filtración con succión el precipitado formado y se lava con dietiléter. Después de secar a alto vacío, quedan 1,25 g (85% d.t.) del intermedio protegido.

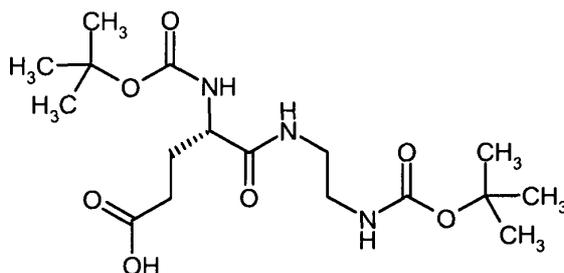
15 Se recoge el residuo en 100 ml de diclorometano y 10 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita la disolución durante 1 h a temperatura ambiente. Se vierte la preparación después en una mezcla de disolución semisaturada de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Después de secar a alto vacío, resultan 1.020 mg (95% d.t.) del compuesto del título en forma de polvo incoloro.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,4 min;

20 CL-EM (procedimiento 11): Rt = 1,65 min; EM (ESIpos): m/z = 663 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 4A**

*N*<sup>2</sup>-(*terc*-Butoxicarbonil)-*N*-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}-L- $\alpha$ -glutamina



5 Se disponen juntos 1,5 g (4,45 mmol) de ácido (2*S*)-5-(benciloxi)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoico, 783 mg (4,89 mmol) de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo, 938 mg (4,89 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, así como 749 mg (0,489 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol en 140 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se mezcla agitando el residuo con dietiléter. Se separa por filtración con succión el precipitado formado, se lava con dietiléter y se seca a alto vacío. Quedan 1,9 g (89% d.t.) del intermedio protegido.

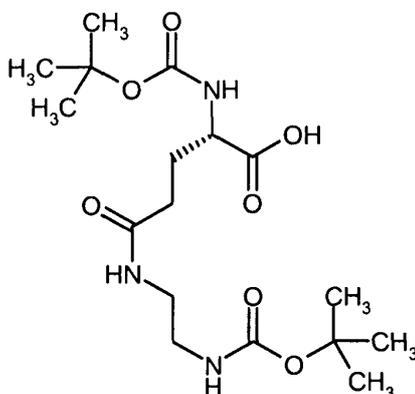
10 CL-EM (procedimiento 12): Rt = 2,19 min; EM (ESIpos): m/z = 480 (M+H)<sup>+</sup>.

Se disuelven 1,9 g (3,96 mmol) del intermedio obtenido en 125 ml de metanol y se hidrogenan después de la adición de 250 mg de paladio sobre carbón activo al 10% durante 2 h a TA a presión normal. Se separa por filtración entonces el catalizador y se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen 1.500 mg (97% d.t.) del compuesto del título en forma de una espuma incolora.

15 CL-EM (procedimiento 10): Rt = 1,94 min; EM (ESIpos): m/z = 390 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 5A**

N<sup>2</sup>-(*tert*-Butoxicarbonil)-N-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-L-glutamina



20 Se disponen juntos 1,5 g (4,45 mmol) de ácido (4*S*)-5-(benciloxi)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoico, 783 mg (4,89 mmol) de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo, 938 mg (4,89 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, así como 749 mg (4,89 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol en 140 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se mezcla agitando el residuo con dietiléter. Se separa por filtración con succión el precipitado formado, se lava con dietiléter y se seca a alto vacío. Quedan 2,1 g (98% d.t.) del intermedio protegido.

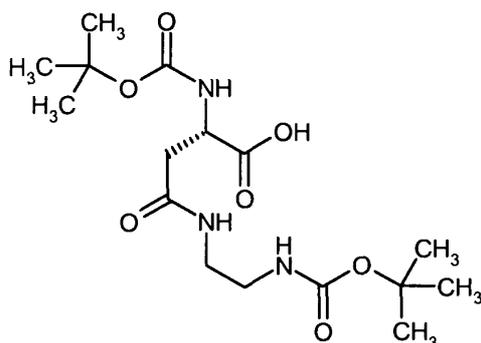
CL-EM (procedimiento 10): Rt = 2,47 min; EM (ESIpos): m/z = 480 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Se disuelven 2,1 g (4,38 mmol) del intermedio obtenido en 140 ml de metanol y se hidrogenan después de la adición de 250 mg de paladio sobre carbón activo al 10% durante 2 h a TA a presión normal. Se separa por filtración entonces el catalizador y se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen 1.540 mg (90% d.t.) del compuesto del título en forma de una espuma incolora.

CL-EM (procedimiento 11): Rt = 1,35 min; EM (ESIpos): m/z = 390 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 6A**

35 N<sup>2</sup>-(*tert*-Butoxicarbonil)-N-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil]-L-asparagina



5 Se disponen juntos 1,5 g (4,64 mmol) de ácido (3S)-4-(benciloxi)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-oxobutírico, 818 mg (5,1 mmol) de (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo, 978 mg (5,1 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimida, así como 781 mg (5,1 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol en 75 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se mezcla agitando el residuo con dietiléter. Se separa por filtración con succión el precipitado formado, se lava con dietiléter y se seca a alto vacío. Quedan 2,1 g (81% d.t.) del intermedio protegido.

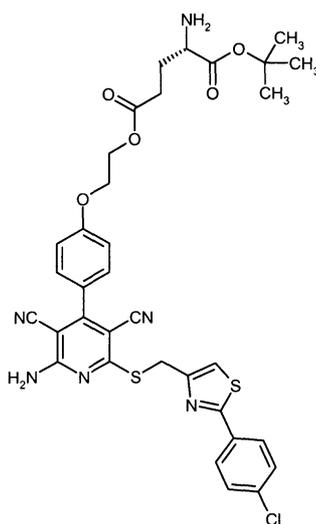
10 CL-EM (procedimiento 10): Rt = 2,47 min; EM (ESIpos): m/z = 466 (M+H)<sup>+</sup>.

Se disuelven 2,1 g (4,51 mmol) del intermedio obtenido en 140 ml de metanol y se hidrogenan después de la adición de 250 mg de paladio sobre carbón activo al 10% durante 2 h a TA a presión normal. Se separa por filtración entonces el catalizador y se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen 1.690 mg (99% d.t.) del compuesto del título en forma de una espuma incolora.

15 CL-EM (procedimiento 11): Rt = 1,35 min; EM (ESIpos): m/z = 376 (M+H)<sup>+</sup>.

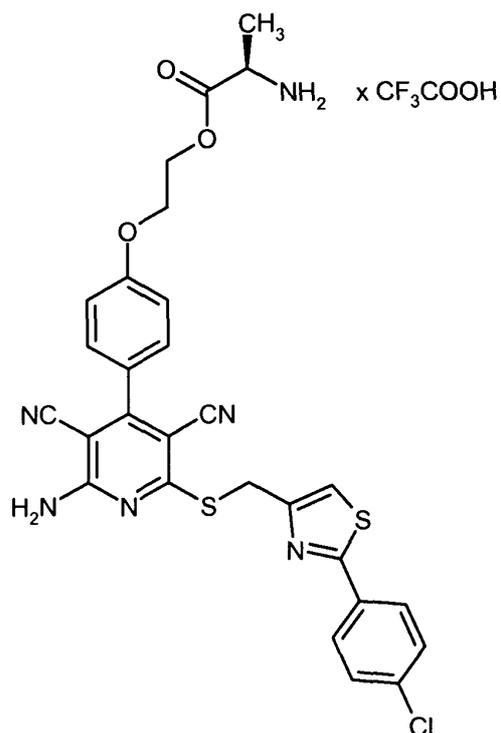
### Ejemplo 7A

L-Glutamato de 5-(2-[4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi)etil)-1-*tert*-butilo



20 Se disponen juntos 3,117 g (6 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo, 2 g (6,59 mmol) de (4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoato de 5-*tert*-butoxilo, 1,38 g (7,19 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, así como 0,073 g (0,6 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 80 ml de diclorometano y 20 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se precipita el residuo con diclorometano con éter de petróleo. Se separa por filtración con succión el producto, se lava con dietiléter y se seca





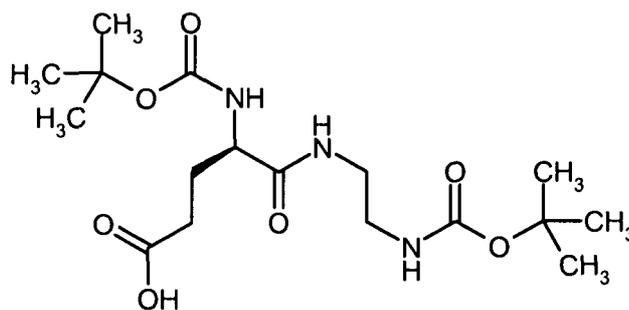
Se realiza la preparación del compuesto del título análogamente al ejemplo 2A a partir de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo y Boc-D-alanina.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,2 min;

- 5 CL-EM (procedimiento 13): Rt = 1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 591 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 10A**

N<sup>2</sup>-(*tert*-Butoxicarbonil)-N-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-D-α-glutamina



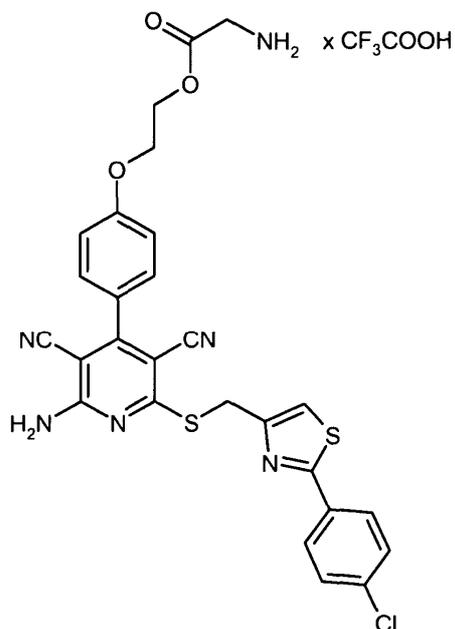
- 10 Se realiza la preparación del compuesto del título análogamente al ejemplo 4A a partir de ácido (2*R*)-5-(benciloxi)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoico.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 4,4 min;

CL-EM (procedimiento 11): Rt = 1,37 min; EM (ESIpos): m/z = 390 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 11A**

- 15 Trifluoroacetato de glicinato de 2-{4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



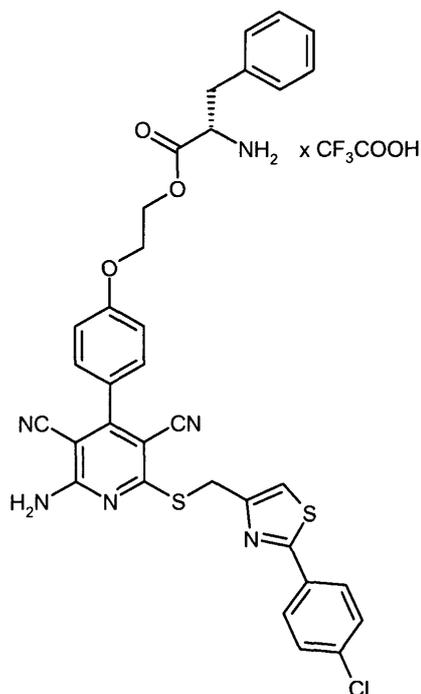
Se realiza la preparación del compuesto del título análogamente al ejemplo 2A a partir de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo y Boc-glicina.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,1 min;

5 CL-EM (procedimiento 13): Rt = 1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 577 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 12A**

Trifluoroacetato de L-fenilalaninato de 2-{4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



10 Se realiza la preparación del compuesto del título análogamente al ejemplo 2A a partir de 2-amino- 6-([2-(4-

clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo y Boc-L-fenilalanina.

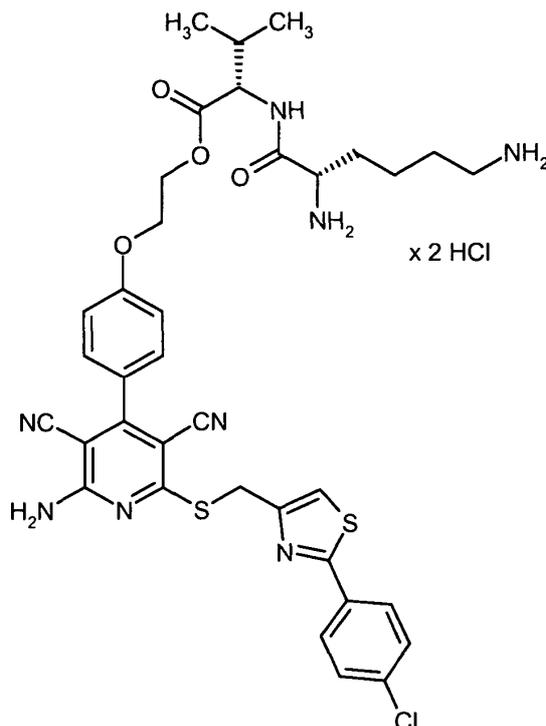
HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,1 min;

CL-EM (procedimiento 13): Rt = 1,13 min; EM (ESIpos): m/z = 577 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplos de realización:

#### 5 Ejemplo 1

Diclorhidrato de L-lisil-L-valinato de 2-{4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



10 Se disponen juntos 1,5 g (1,77 mmol) del compuesto del ejemplo 1A, 2,36 g (5,31 mmol) de L-lisinato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-*N,N*-bis(*tert*-butoxicarbonilo) y 1,5 ml de *N,N*-diisopropiletilamina en 20 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se elimina entonces el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo como eluyente (gradiente 3:1 → 2:1). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 1,2 g (66% d.t.) del intermedio protegido.

15 HPLC (procedimiento 7): Rt = 6,7 min.

Se recogen 1,2 g (1,27 mmol) del intermedio obtenido en 3 ml de diclorometano y se mezclan con 50 ml de una disolución saturada de ácido clorhídrico en diclorometano. Se agita la preparación durante 30 min a TA, precipitando el producto diana. Se evapora el disolvente y se mezcla agitando el residuo resultante con 70 ml de dietiléter. Se separa por filtración, se lava después el residuo de filtración con dietiléter y se seca a continuación a alto vacío. Resultan 893 mg (86% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

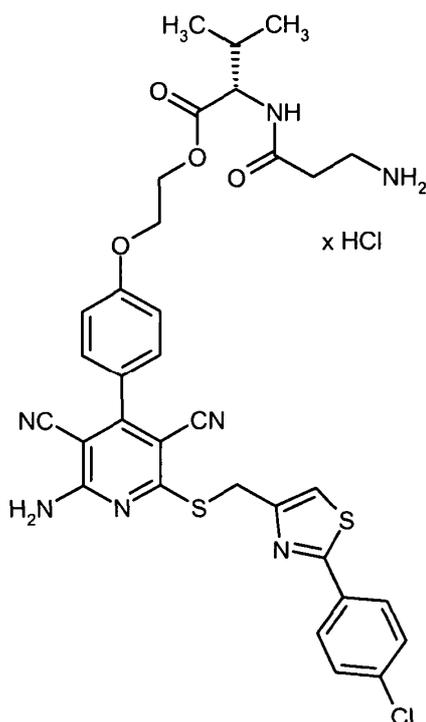
20 HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,1 min;

CL-EM (procedimiento 12): Rt = 1,47 min; EM (ESIpos): m/z = 747 (M+H)<sup>+</sup>;

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,94 y 0,95 (2d, 6H), 1,4 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,3-4,5 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,8 (d, 1H).

#### Ejemplo 2

Clorhidrato de β-alanil-L-valinato de 2-{4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



- 5 Se disponen juntos 0,1 g (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 1A, 0,051 g (0,18 mmol) de  $\beta$ -alaninato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-*N*-(*terc*-butoxicarbonilo) y 82  $\mu$ l de *N,N*-diisopropiletilamina en 6 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se elimina entonces el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (gradiente 4:1  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  2:1). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 0,052 g (56% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 6,3$  min.

- 10 Se recogen 0,05 g (0,063 mmol) del intermedio obtenido en 1 ml de diclorometano y se mezclan con 15 ml de una disolución saturada de ácido clorhídrico en diclorometano. Se agita la preparación durante 3 h a TA, precipitando el compuesto diana. Se evapora el disolvente y se mezcla con agitación el residuo restante con 10 ml de dietiléter. Se separa por filtración, se lava después el residuo de filtración con dietiléter y se seca a continuación a alto vacío. Resultan 41 mg (85% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

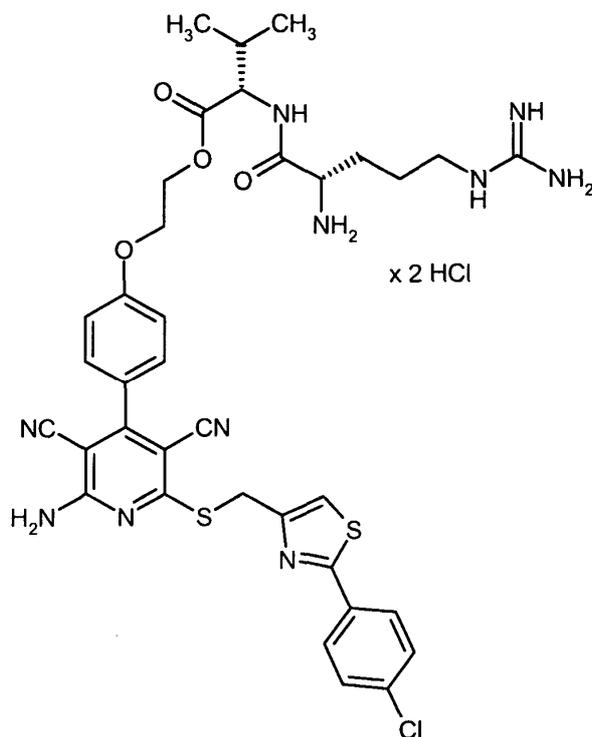
HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 5,2$  min;

- 15 CL-EM (procedimiento 12):  $R_t = 2,1$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 690$  (M+H)<sup>+</sup>;

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,89$  y  $0,9$  (2d, 6H),  $2,04$  (m, 2H),  $2,5$  (m, 2H),  $2,9-3,0$  (m, 2H),  $4,2$  (m, 1H),  $4,25$  (m, 2H),  $4,35-4,5$  (m, 2H),  $4,67$  (s, 2H),  $7,12$  (d, 2H),  $7,5$  (d, 2H),  $7,57$  (d, 2H),  $7,8$  (m, 2H),  $7,94$  (s, 1H),  $7,95$  (d, 2H),  $8,5$  (d, 1H).

### **Ejemplo 3**

- 20 Diclorhidrato de L-arginil-L-valinato de 2-[4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi)etilo



5 Se disponen juntos 2,24 g (4,72 mmol) de  $N^2, N^5$ -bis(*tert*-butoxicarbonil)- $N^6$ -[[(*tert*-butoxicarbonil)amino](imino)metil]-L-ornitina, 0,96 g (7,08 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 1,09 g (5,66 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida en 200 ml de DMF. Después de 30 min de agitación, se añaden 2 g (2,36 mmol) del compuesto del ejemplo 1A, así como 1,65 ml de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita la preparación durante una noche a temperatura ambiente. Después se concentra y se mezcla agitando el residuo restante con agua. Se separa por filtración con succión y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo como eluyente (gradiente 4:1  $\rightarrow$  3:1). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 1,12 g (44% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 6,1$  min.

15 Se recogen 1,12 g (1,04 mmol) del intermedio en 10 ml de diclorometano, se mezclan con 10 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita durante una noche a TA. Se concentra después y se extrae el residuo dos veces con THF. Se separa por filtración y se recoge el residuo de filtración en una mezcla de 25 ml de THF y 5 ml de metanol. Se añaden con agitación 20 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2 M en dietiléter. Después de una corta agitación posterior, se separa por filtración con succión el precipitado formado y se lava el residuo de filtración con dietiléter. Después de secar a alto vacío, quedan 920 mg (99% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

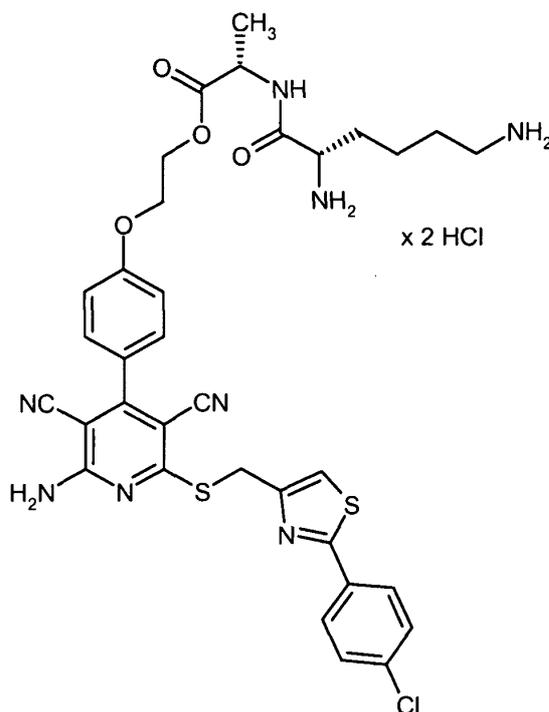
HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 5,1$  min;

20 CL-EM (procedimiento 10):  $R_t = 1,7$  min; EM (ESlpos):  $m/z = 775$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>;

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0,95$  y  $0,97$  (2d, 6H),  $1,6$  (m, 2H),  $1,75$  (m, 2H),  $2,14$  (m, 1H),  $3,25$  (m, 2H),  $4,05$  (m, 1H),  $4,25$  (t, 1H),  $4,3$  (m, 2H),  $4,4$ - $4,5$  (2m, 2H),  $4,65$  (s, 2H),  $7,12$  (d, 2H),  $7,48$  (d, 2H),  $7,58$  (d, 2H),  $7,95$  (m, 3H),  $8,4$  (m, 2H),  $8,9$  (d, 1H).

#### **Ejemplo 4**

25 Diclorhidrato de L-lisil-L-alaninato de 2-[4-[2-amino-6-([[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi]etilo



5 Se disponen juntos 1,2 g (1,7 mmol) del compuesto del ejemplo 2A, 1,13 g (2,55 mmol) de L-lisinato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>6</sup>-bis(*tert*-butoxicarbonilo) y 1,5 ml de *N,N*-diisopropiletilamina en 40 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se concentra después la preparación y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se lava consecutivamente dos veces con ácido cítrico al 5% y se agita dos veces con disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 5%. Se concentra entonces la fase orgánica y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo como eluyente (gradiente 3:1 → 2:1). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Se mezcla el residuo con 50 ml de dietiléter, así como 50 ml de pentano y se separa por filtración con succión. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 1,14 g (73% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 6,4 min;

CL-EM (procedimiento 11): Rt = 2,64 min; EM (ESIpos): m/z = 919 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Se recogen 1,14 g (1,24 mmol) del intermedio en 10 ml de diclorometano y se mezclan con 60 ml de una disolución saturada de ácido clorhídrico en diclorometano. Se agita la preparación durante una noche a TA, precipitando el compuesto diana. Se concentra el disolvente a aprox. un tercio del volumen y se mezcla la suspensión resultante con 200 ml de dietiléter. Se separa por filtración, se lava el residuo de filtración con dietiléter y se seca a continuación a alto vacío. Resulta 1,0 g (cuant.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

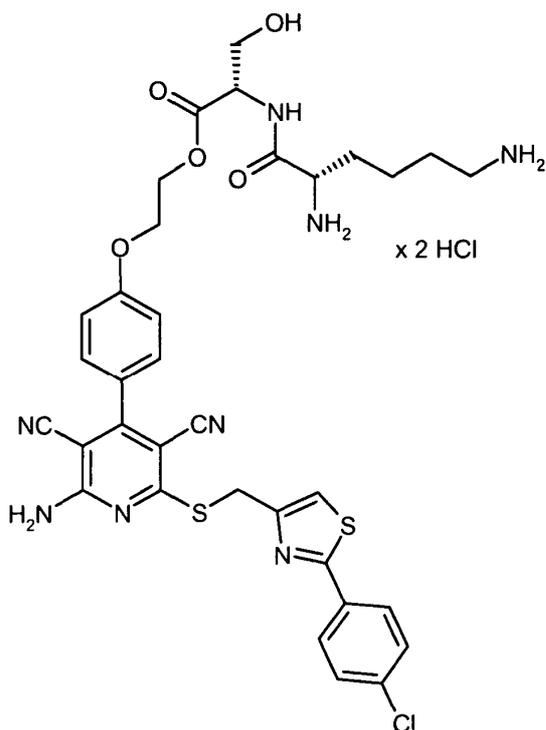
HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,0 min;

CL-EM (procedimiento 10): Rt = 1,67 min; EM (ESIpos): m/z = 719 (M+H)<sup>+</sup>;

20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,35 (d, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,3-4,5 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,9-8,0 (m, 5H), 8,3 (m, 2H), 9,05 (d, 1H).

### **Ejemplo 5**

25 Diclorhidrato de L-lisil-L-serinato de 2-[4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi)etilo



5 Se disponen juntos 0,58 g (1,675 mmol) de  $N^2, N^6$ -bis(*tert*-butoxicarbonil)-L-lisina, 0,28 g (1,83 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,35 g (1,83 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida en 40 ml de DMF y se mezclan entonces con 1,01 g (1,52 mmol) del compuesto del ejemplo 3A. Se agita la preparación durante una noche a temperatura ambiente y después se vierte en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en primer lugar con diclorometano/acetato de etilo como eluyente (gradiente 3:1  $\rightarrow$  2:1); a continuación se eluye con diclorometano/acetato de etilo/metanol (150:50:5). Se combinan y concentran las correspondientes fracciones. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 1,23 g (81% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 6,5$  min;

CL-EM (procedimiento 12):  $R_t = 2,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 991$  (M+H)<sup>+</sup>.

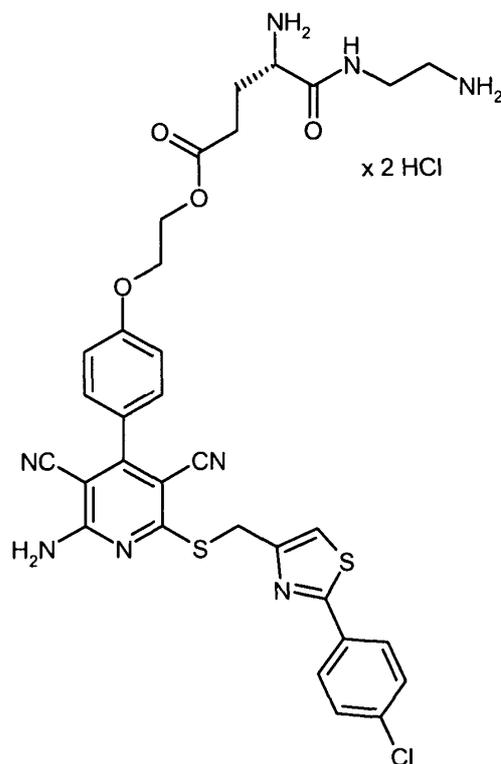
15 Se recogen 1,216 g (1,48 mmol) del intermedio en 6 ml de diclorometano, se mezclan con 6 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita durante una noche a TA. Se concentra después y se extrae el residuo de nuevo con diclorometano. Se separa por filtración y se recoge el residuo de filtración en una mezcla de 25 ml de diclorometano y 25 ml de acetato de etilo. Se añaden con agitación 20 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2 M en dietiléter. Después de una corta agitación posterior, se separa por filtración con succión el precipitado formado, se lava con dietiléter y se seca a alto vacío. A continuación, se recristaliza el residuo con 20 ml de metanol y 20 ml de acetato de etilo. Se separa por filtración con succión de nuevo el precipitado, se lava con acetato de etilo y se seca a alto vacío. Se obtienen 845 mg (70% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

20 HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 4,9$  min;

CL-EM (procedimiento 10):  $R_t = 1,62$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 735$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 6**

25 Diclorhidrato de *N*-(2-aminoetil)-L- $\alpha$ -glutaminato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



Se disponen juntos 1 g (1,92 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio-4-[4-(2-hidroxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo, 0,824 g (2,11 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 0,442 g (2,31 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, así como 0,024 g (0,19 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 40 ml de diclorometano y 10 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en primer lugar con diclorometano/acetato de etilo (3:1) como eluyente; a continuación se eluye con diclorometano/acetato de etilo/metanol (gradiente 300:100:5 → 300:100:10). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 1,52 g (89% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 6,0 min;

CL-EM (procedimiento 11): Rt = 2,54 min; EM (ESIpos): m/z = 891 (M+H)<sup>+</sup>.

Se recogen 1,518 g (1,7 mmol) del intermedio en 5 ml de diclorometano, se mezclan con 5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita durante 1 h a TA. Se concentra después y se extrae el residuo de nuevo con diclorometano. Se disuelve entonces el residuo en 20 ml de acetato de etilo. Se añaden con agitación 20 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2 M en dietiléter. Después de una agitación corta posterior, se separa por filtración con succión y se lava el residuo de filtración con dietiléter y se seca. Se obtienen 1300 mg (99% d.t.) del compuesto del título. A continuación, se recristaliza con 25 ml de metanol y 25 ml de acetato de etilo. Se separa por filtración con succión de nuevo el precipitado, se lava con acetato de etilo y se seca entonces a alto vacío. Quedan 1.080 mg (83% d.t.) del compuesto del título.

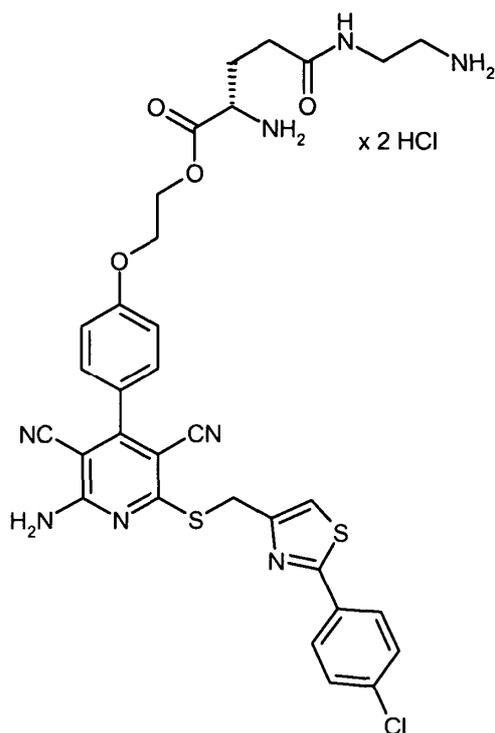
HPLC (procedimiento 7): Rt = 4,9 min;

CL-EM (procedimiento 10): Rt = 1,59 min; EM (ESIpos): m/z = 691 (M+H)<sup>+</sup>;

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,05 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,85 y 2,95 (2m, 2H), 3,25 y 3,5 (2m, 2H), 3,7 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,1 (m, 3H), 8,45 (m, 3H), 8,95 (t, 1H).

### **Ejemplo 7**

Diclorhidrato de *N*-(2-aminoetil)-L-glutaminato de 2-{4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil



5 Se disponen juntos 1 g (1,92 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-[4-(2-hidroxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo, 0,824 g (2,11 mmol) del compuesto del ejemplo 5A, 0,442 g (2,31 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, así como 0,024 g (0,192 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 40 ml de diclorometano y 10 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se precipita el residuo con diclorometano con dietiléter. Se separa por filtración el precipitado, se lava con dietiléter y se seca a alto vacío. Quedan 1,5 g (87% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 6,0 min;

CL-EM (procedimiento 10): Rt = 3,12 min; EM (ESIpos): m/z = 891 (M+H)<sup>+</sup>.

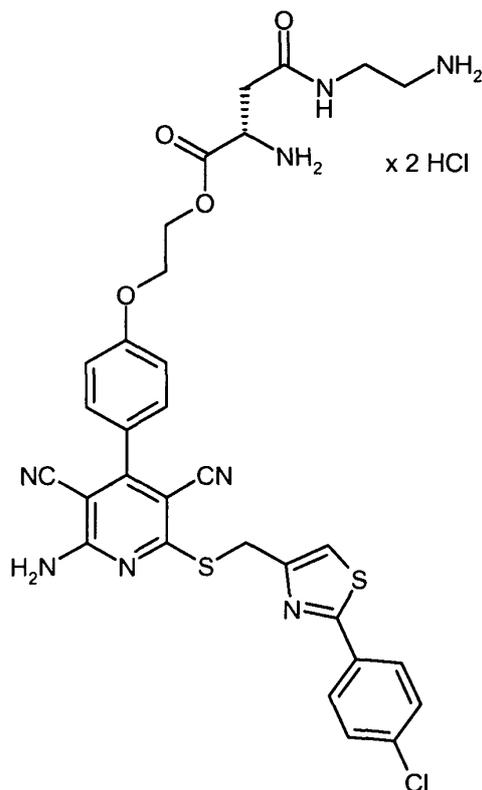
15 Se recogen 1,5 g (1,7 mmol) del intermedio en 20 ml de diclorometano, se mezclan con 5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita durante 1 h a TA. Se concentra después y se extrae el residuo varias veces con tolueno. Se recoge entonces el residuo en 15 ml de diclorometano, 5 ml de acetato de etilo y 1 ml de metanol. Se añaden con agitación 20 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2 M en dietiléter. Después de una agitación corta posterior, se separa por filtración con succión, se lava el residuo de filtración dos veces con dietiléter y se seca. Se disuelve entonces el residuo en 50 ml de ácido clorhídrico diluido (pH 3) y se liofiliza. Quedan 1.265 mg (98% d.t.) del compuesto del título.

20 HPLC (procedimiento 7): Rt = 4,9 min;

CL-EM (procedimiento 11): Rt = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 691 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 8**

Diclorhidrato de *N*-(2-aminoetil)-*L*-asparaginato de 2-{4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



5 Se disponen juntos 1 g (1,92 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo, 0,794 g (2,12 mmol) del compuesto del ejemplo 6A, 0,442 g (2,31 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, así como 0,024 g (0,192 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 40 ml de diclorometano y 10 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se precipita el residuo con diclorometano con dietiléter. Se separa por filtración el precipitado, se lava con dietiléter y se seca a alto vacío. Quedan 1,28 g (74% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 6,0 min;

CL-EM (procedimiento 10): Rt = 3,13 min; EM (ESIpos): m/z = 877 (M+H)<sup>+</sup>.

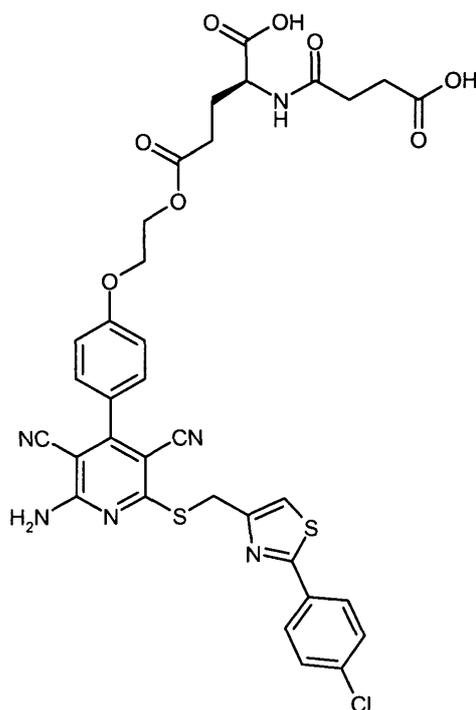
15 Se recogen 1,28 g (1,46 mmol) del intermedio en 20 ml de diclorometano, se mezclan con 5 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita durante 1 h a TA. Se concentra después y se extrae el residuo varias veces con tolueno. Se recoge entonces el residuo en 15 ml de diclorometano, 5 ml de acetato de etilo y 1 ml de metanol. Se añaden con agitación 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2 M en dietiléter. Después de una corta agitación posterior, se separa por filtración con succión, se lava el residuo de filtración dos veces con dietiléter y se seca. Quedan 1.096 mg (cuant.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 4,9 min;

20 CL-EM (procedimiento 10): Rt = 1,58 min; EM (ESIpos): m/z = 677 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 9**

Ácido (2S)-5-(2-{4-[2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi)etoxi)-2-[(3-carboxipropanoil)amino]-5-oxopentanoico



Se disponen juntos 0,432 g (2,48 mmol) de ácido 4-*tert*-butoxi-4-oxobutírico, 0,475 g (2,48 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0,380 g (2,48 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, así como 1,59 g (2,254 mmol) del compuesto del ejemplo 7A en 70 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte después la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo como eluyente (gradiente 10:1 → 5:1 → 3:1). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. A continuación, se purifica el residuo de nuevo en porciones mediante HPLC preparativa (procedimiento 6b). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 1,63 g (84% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 6,3 min;

CL-EM (procedimiento 11): Rt = 2,71 min; EM (ESIpos): m/z = 861 (M+H)<sup>+</sup>.

Se recogen 1,285 g (1,49 mmol) del intermedio en 10 ml de diclorometano, se mezclan con 10 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita durante 1 h a TA. Se concentra después y se extrae el residuo varias veces con tolueno. Se mezcla entonces el residuo restante con dietiléter, se separa por filtración con succión el sólido precipitado y se lava con dietiléter. Después de secar a alto vacío, quedan 1,06 g (95% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,4 min;

CL-EM (procedimiento 10): Rt = 2,23 min; EM (ESIpos): m/z = 749 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 10**

Sal de disodio del ácido (2*S*)-5-(2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etoxi)-2-[(3-carboxipropanoil)amino]-5-oxopentanoico



Se disponen juntos 0,928 g (2,68 mmol) de  $N^2, N^6$ -bis(*tert*-butoxicarbonil)-L-lisina, 0,362 g (2,68 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,411 g (2,144 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida en 200 ml de DMF. Se añaden entonces 1,335 g (1,787 mmol) del compuesto del ejemplo 8A, así como 935  $\mu$ l de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita la preparación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se concentra a vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo y se agita consecutivamente con agua, ácido cítrico al 5% y dos veces con disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 5%. Se concentra la fase orgánica y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo como eluyente (gradiente 3:1  $\rightarrow$  2:1). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 1,39 g (81% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 6,8 min.

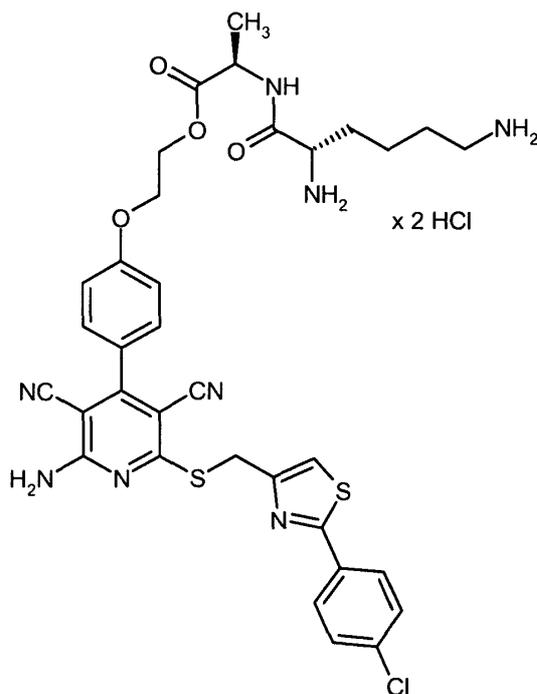
Se recogen 1,385 g (1,44 mmol) del intermedio obtenido en 20 ml de diclorometano y se mezclan con 50 ml de una disolución saturada de ácido clorhídrico en diclorometano. Se agita la preparación durante 1 h a TA, precipitando el producto diana. Se evapora el disolvente y se mezcla el residuo restante con 70 ml de pentano, se agita un poco y se separa entonces por filtración con succión. Después de secar a alto vacío, resultan 1,17 g (97% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,17 min;

CL-EM (procedimiento 10): Rt = 1,76 min; EM (ESIpos): m/z = 761 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12

Diclorhidrato de L-lisil-D-alaninato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



Se disponen juntos 0,59 g (1,702 mmol) de  $N^2, N^6$ -bis(*tert*-butoxicarbonil)-L-lisina, 0,345 g (2,553 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,391 g (2,042 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida en 24 ml de DMF. Después de 5 min de agitación a TA, se añaden 1,2 g (1,702 mmol) del compuesto del ejemplo 9A, así como 1,5 ml de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita la preparación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se concentra y se reparte el residuo entre 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de agua. Se separa la fase orgánica y se agita consecutivamente tres veces con ácido cítrico al 5% y tres veces con disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 5%. Se concentra entonces la fase orgánica y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo como eluyente (gradiente 2:1  $\rightarrow$  1:1). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Se mezcla agitando el residuo con 30 ml de acetato de etilo y a continuación se mezcla con 100 ml de dietiléter. Se separa por filtración con succión y se lava el residuo restante con dietiléter. Después de secar a alto vacío, quedan 0,773 g (49% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 6,1 min.

Se recogen 0,74 g (0,805 mmol) del intermedio obtenido en 200 ml de diclorometano. Se introduce en esta disolución con agitación cloruro de hidrógeno gaseoso. A este respecto, precipita el compuesto del título

desprotegido. Se vuelve a agitar a TA y se termina la reacción después de 1 h. Se concentra la preparación a vacío a la mitad del volumen y se separa por filtración el precipitado. Se lava el residuo de filtración con dietiléter y a continuación se seca a alto vacío a 100°C. Se obtienen así 539 mg (85% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

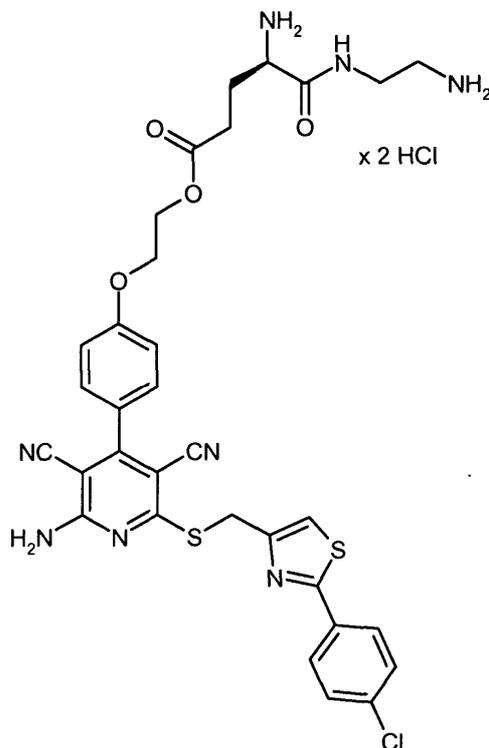
5 HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,0 min;

CL-EM (procedimiento 13): Rt = 1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 719 (M+H)<sup>+</sup>;

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,3 (d, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,3-4,5 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,8-8,0 (m, 5H), 8,25 (m, 2H), 9,0 (d, 1H).

#### 10 **Ejemplo 13**

Diclorhidrato de *N*-(2-aminoetil)-D-α-glutaminato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



15 Se disponen juntos 0,522 g (1,0 mmol) de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo, 0,430 g (1,104 mmol) del compuesto del ejemplo 10A, 0,231 g (1,204 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, así como 0,012 g (0,1 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 20 ml de diclorometano y 5 ml de DMF y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte después la preparación en una mezcla de disolución semisaturada de cloruro de amonio y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava consecutivamente con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en primer lugar con diclorometano/acetato de etilo (3:1) como eluyente; a continuación se eluye con diclorometano/acetato de etilo/metanol (gradiente 300:100:5 → 300:100:10). Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 0,711 g (79% d.t.) del intermedio protegido.

25 HPLC (procedimiento 7): Rt = 6,0 min;

CL-EM (procedimiento 13): Rt = 1,54 min; EM (ESIpos): m/z = 891 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Se recogen 0,711 g (0,798 mmol) del intermedio obtenido en 4 ml de diclorometano, se mezclan con 4 ml de ácido trifluoroacético anhidro y se agita durante 1 h a TA. Se concentra después y se extrae el residuo de nuevo con diclorometano. Se disuelve entonces el residuo en 50 ml de acetato de etilo. Se añaden con agitación 20 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2 M en dietiléter. Después de una corta agitación posterior, se separa por filtración con succión y se lava el residuo de filtración con dietiléter y se seca. Se obtienen 590 mg (97% d.t.) del compuesto del título.

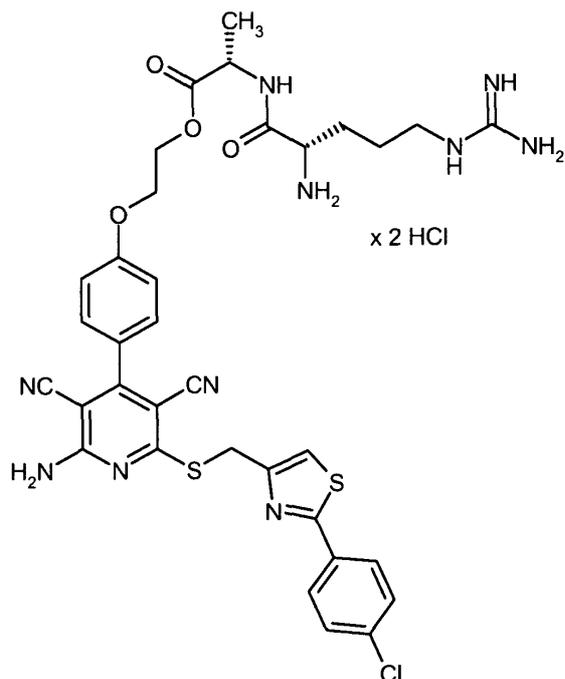
HPLC (procedimiento 7): Rt= 4,9 min;

CL-EM (procedimiento 11): Rt= 1,22 min; EM (ESIpos): m/z = 691 (M+H)<sup>+</sup>;

5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,05 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,85 y 2,95 (2m, 2H), 3,25 y 3,5 (2m, 2H), 3,7 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,1 (m, 3H), 8,45 (m, 3H), 8,93 (t, 1H).

#### Ejemplo 14

Diclorhidrato de L-arginil-L-alaninato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil



10 Se disponen juntos 0,269 g (0,567 mmol) de N<sup>5</sup>-[N,N-bis(*tert*-butoxicarbonil)carbamidoil]-N<sup>2</sup>-(*tert*-butoxicarbonil)-L-ornitina, 0,115 g (0,851 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,131 g (0,681 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 20 ml de DMF. Después de 30 min de agitación, se añaden 0,2 g (0,284 mmol) del compuesto del ejemplo 2A, así como 200 µl de N,N-diisopropiletilamina y se agita la preparación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se concentra a vacío, se recoge el residuo en diclorometano y se agita consecutivamente con ácido cítrico al 5%, disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y agua. Se concentra la fase orgánica y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (3:1) como eluyente. Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 0,179 g (60% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 5,8 min.

20 Se recogen 0,178 g (0,17 mmol) del intermedio obtenido en 30 ml de una disolución saturada de ácido clorhídrico en diclorometano y se agita durante una noche a TA. Se concentra la preparación a vacío a la mitad del volumen y se separa por filtración el precipitado generado. Se lava el residuo de filtración con dietiléter y a continuación se seca a alto vacío. Se obtienen así 119 mg (82% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

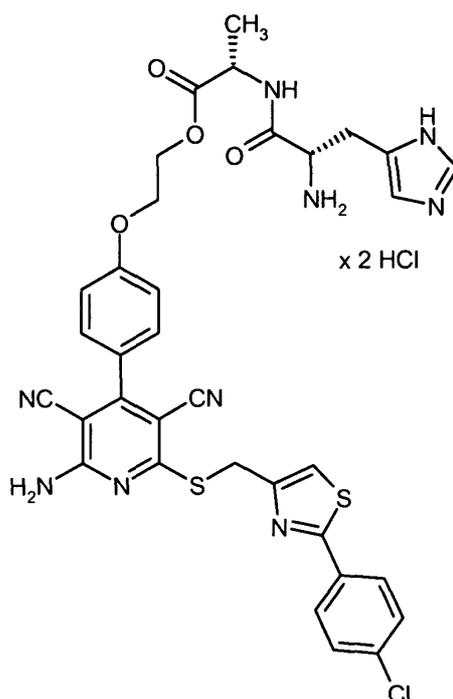
HPLC (procedimiento 7): Rt = 4,9 min;

25 CL-EM (procedimiento 10): Rt = 1,58 min; EM (ESIpos): m/z = 747 (M+H)<sup>+</sup>;

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,35 (d, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,3-4,5 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,3 (m, 3H), 9,1 (d, 1H).

#### Ejemplo 15

30 Diclorhidrato de L-histidil-L-alaninato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil



Se disponen juntos 0,145 g (0,567 mmol) de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-histidina, 0,115 g (0,851 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,131 g (0,681 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida en 20 ml de DMF. Después de 30 min de agitación, se añaden 0,2 g (0,284 mmol) del compuesto del ejemplo 2A así como 200  $\mu$ l de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita la preparación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se concentra a vacío, se recoge el residuo en diclorometano y se agita consecutivamente con ácido cítrico al 5%, disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y agua. Se concentra la fase orgánica y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con tolueno/etanol (3:1) como eluyente. Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 0,206 g (88% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7):  $R_t$  = 5,3 min.

Se recogen 0,206 g (0,249 mmol) del intermedio obtenido en 30 ml de disolución saturada de ácido clorhídrico en diclorometano y se agita durante 2 h a TA. Se concentra la preparación a vacío a la mitad del volumen y se separa por filtración el precipitado generado. Se lava el residuo de filtración con dietiléter y a continuación se seca a alto vacío. Se obtienen así 171 mg (90% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

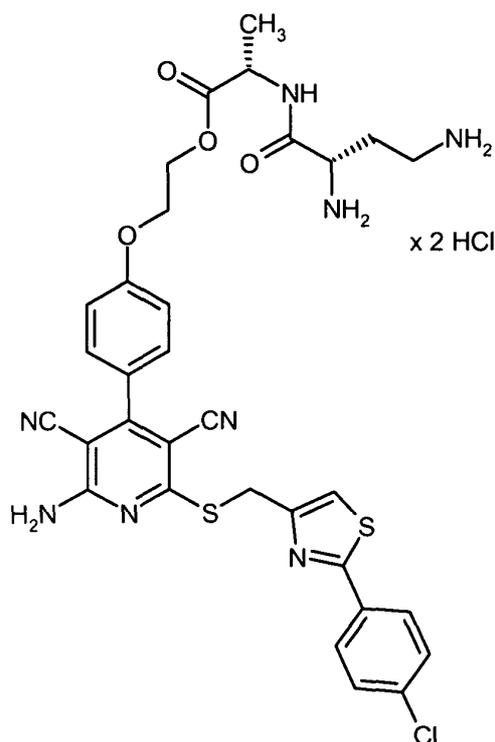
HPLC (procedimiento 7):  $R_t$  = 4,8 min;

CL-EM (procedimiento 10):  $R_t$  = 1,59 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 728 (M+H)<sup>+</sup>;

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,35 (d, 3H), 3,15 y 3,25 (2dd, 2H), 4,25 (m, 3H), 4,3-4,5 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,5 (m, 3H), 9,05 (s, 1H), 9,2 (d, 1H).

## 20 **Ejemplo 16**

Diclorhidrato de *N*-[(2*S*)-2,4-diaminobutanoil]-L-alaninato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi]etilo



5 Se disponen juntos 0,181 g (0,567 mmol) de ácido (2*S*)-2,4-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butírico, 0,115 g (0,851 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,131 g (0,681 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida en 20 ml de DMF. Después de 30 min de agitación a TA, se añaden 0,2 g (0,284 mmol) del compuesto del ejemplo 2A así como 200  $\mu$ l de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita la preparación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se concentra a vacío, se recoge el residuo en diclorometano y se agita consecutivamente con ácido cítrico al 5%, disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y agua. Se concentra la fase orgánica y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con tolueno/etanol (10:1) como eluyente. Se combinan las correspondientes fracciones y se elimina el disolvente a vacío. Después de secar el residuo a alto vacío, quedan 0,217 g (86% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 6,3$  min.

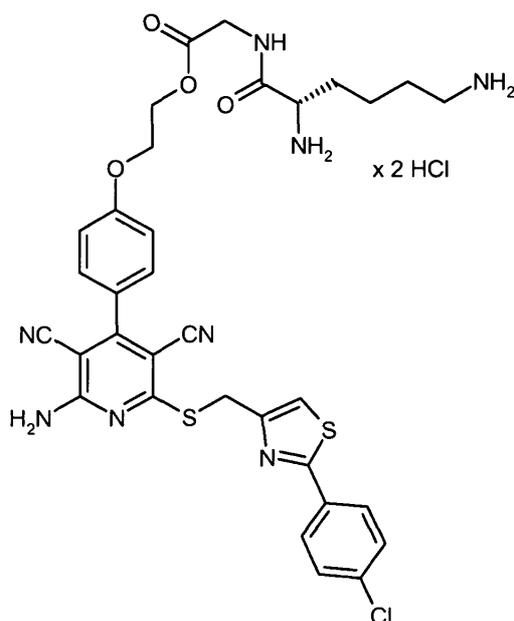
15 Se recogen 0,212 g (0,238 mmol) del intermedio obtenido en 25 ml de una disolución saturada de ácido clorhídrico en diclorometano y se agitan durante 1,5 h a TA. Se concentra la preparación a vacío a la mitad del volumen y se separa por filtración el precipitado generado. Se lava el residuo de filtración con dietiléter y a continuación se seca a alto vacío. Se obtienen así 171 mg (94% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 4,8$  min;

CL-EM (procedimiento 10):  $R_t = 1,56$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 691$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 17**

20 Diclorhidrato de L-lisilglicinato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



5 Se disponen juntos 0,185 g (0,535 mmol) de N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-bis(*tert*-butoxicarbonil)-L-lisina, 0,108 g (0,803 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,123 g (0,642 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida en 15 ml de DMF y se agita durante 5 min a TA. Se añaden entonces 0,37 g (0,535 mmol) del compuesto del ejemplo 11A así como 466  $\mu$ l de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita la preparación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se concentra a vacío y se reparte el residuo entre 500 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. Se separa la fase orgánica, se agita consecutivamente tres veces con ácido cítrico al 5% y tres veces con disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y se seca sobre sulfato de magnesio. Se concentra la fase orgánica y se mezcla agitando el residuo durante 10 min con 50 ml de acetato de etilo. Se añaden entonces lentamente 100 ml de dietiléter y se separa por filtración con succión el precipitado. Después de secar a alto vacío, quedan 0,303 g (63% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 6,1 min.

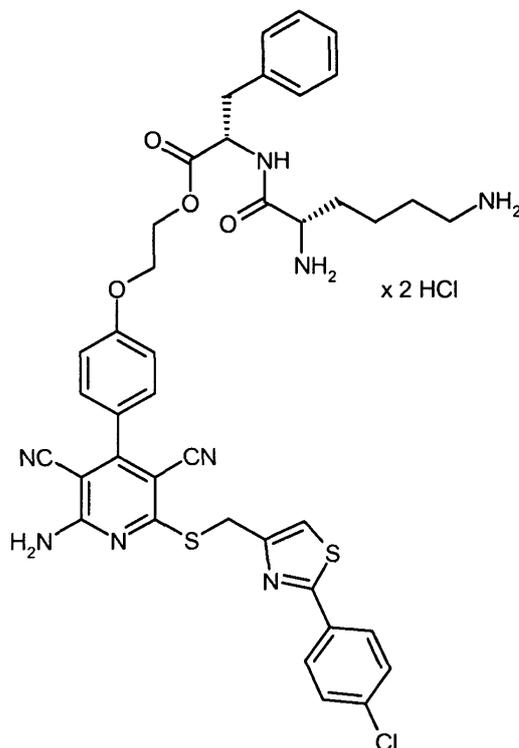
15 Se recogen 0,279 g (0,308 mmol) del intermedio obtenido en 120 ml de diclorometano. Se introduce en esta disolución con agitación cloruro de hidrógeno gaseoso, precipitando el compuesto del título desprotegido. Se agita después la preparación 1 hora más a TA. Se concentra entonces a vacío a la mitad del volumen y se añaden lentamente 30 ml de THF absoluto. Se agita otros 15 min y se separa por filtración el precipitado. Se lava el residuo de filtración con dietiléter y a continuación se seca a alto vacío. Se obtienen así 212 mg (88% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

HPLC (procedimiento 7): Rt = 4,8 min;

20 CL-EM (procedimiento 10): Rt = 1,52 min; EM (ESIpos): m/z = 705 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 18**

Diclorhidrato de L-lisil-L-fenilalaninato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo



Se disponen juntos 0,166 g (0,48 mmol) de  $N^{\epsilon},N^{\epsilon}$ -(bis-*tert*-butoxicarbonil)-L-lisina, 0,097 g (0,72 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y 0,110 g (0,576 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida en 7 ml de DMF y se agita durante 5 min a TA. Se añaden entonces 0,375 g (0,48 mmol) del compuesto del ejemplo 12A así como 418  $\mu$ l de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita la preparación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se concentra a vacío, se recoge el residuo en 200 ml de acetato de etilo, se agita consecutivamente dos veces con ácido cítrico al 10% y dos veces con hidrogenocarbonato de sodio al 10% y se seca sobre sulfato de magnesio. Se concentra la fase orgánica, se recoge el residuo en 10 ml de acetato de etilo y se precipita el producto mediante la adición de dietiléter. Se separa por filtración con succión el precipitado y se seca a alto vacío. Quedan 0,338 g (71% d.t.) del intermedio protegido.

HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 6,7$  min.

Se recogen 0,32 g (0,321 mmol) del intermedio obtenido en 100 ml de diclorometano. Se introduce en esta disolución con agitación cloruro de hidrógeno gaseoso, precipitando el compuesto del título desprotegido. Se agita después la preparación 1 h más a TA, se concentra entonces a vacío a la mitad del volumen y se añaden lentamente 10 ml de THF absoluto. Se agita otros 15 min y se separa entonces por filtración el precipitado. Se lava el residuo de filtración con dietiléter y a continuación se seca a alto vacío. Se obtienen así 188 mg (67% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

HPLC (procedimiento 7):  $R_t = 5,0$  min;

CL-EM (procedimiento 11):  $R_t = 1,33$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 795$  (M+H)<sup>+</sup>.

## **B. Determinación de la solubilidad, estabilidad y comportamiento de liberación**

### **a) Determinación de la solubilidad:**

Se suspende la sustancia de ensayo en disolución de dextrosa acuosa al 5%. Se agita esta suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Después de ultracentrifugar a 224.000 g durante 30 min, se diluye el sobrenadante con DMSO y se analiza mediante HPLC. Se cuantifica mediante una curva de calibración de dos puntos del compuesto de ensayo en DMSO.

#### Procedimiento de HPLC para ácidos:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), inyector automático de muestras CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Phenomenex Gemini C18, 5  $\mu$ m, 50 mm x 2 mm; temperatura: 40°C; eluyente A: agua/ácido fosfórico pH 2, eluyente B: acetonitrilo; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 85% de A, 15% de B; pendiente 0,5-3 min 10% de A, 90% de B; 3-3,5 min 10% de A, 90% de B; pendiente 3,5-4 min 85% de A, 15% de B; 4-5 min 85% de A, 15% de B.

#### Procedimiento de HPLC para bases:

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

En la Tabla 1 están representados los valores de solubilidad de ejemplos de realización representativos en disolución acuosa de dextrosa al 5%:

Tabla 1

Nº de ejemplo	Solubilidad (mg/l)
1	>500
3	450
4	>500
5	>500
6	>500
7	100
10	390
11	>500
12	>500
13	>500
14	>500
15	450
17	>500
18	450

10 No se observa descomposición de los compuestos de los ejemplos en estas disoluciones.

La solubilidad de la sustancia activa subyacente [compuesto (A)] en disolución acuosa de dextrosa al 5% se determina en este ensayo en < 0,1 mg/l.

**b) Estabilidad en tampón a distintos valores de pH:**

15 Se pesan 0,3 mg de la sustancia de ensayo en un vial de HPLC de 2 ml y se mezclan con 0,5 ml de acetonitrilo o acetonitrilo/DMSO (9:1). Para disolver la sustancia, se pone el recipiente de ensayo durante aprox. 10 s en baño de ultrasonidos. A continuación, se añaden 0,5 ml de la disolución (tampón) respectiva y se trata de nuevo la muestra en baño de ultrasonidos.

Disoluciones (tampón) utilizadas:

pH 2: 0,03 mol de ácido cítrico, 0,061 mol de cloruro de sodio y 0,0082 mol de ácido clorhídrico hasta 1 l de agua;

20 pH 4: se ajusta 1 l de agua Millipore con ácido clorhídrico 1 N a pH 4,0;

pH 5: 0,096 mol de ácido cítrico y 0,2 mol de hidróxido de sodio hasta 1 l de agua;

pH 6: 0,06 mol de ácido cítrico y 0,16 mol de hidróxido de sodio hasta 1 l de agua;

pH 7,4: 90,0 g de cloruro de sodio, 13,61 g de hidrogenofosfato de potasio y 83,35 g de lejía de sosa 1 N hasta 1 l de agua; se vuelve a diluir entonces esta disolución 1:10 con agua;

25 pH 8: 0,013 mol de bórax y 0,021 mol de ácido clorhídrico hasta 1 l de agua.

Se analiza durante un periodo de 24 horas a 37°C cada hora respectivamente en 5 µl de disolución de ensayo mediante HPLC su contenido de sustancia de ensayo no modificada o sustancia madre (A) generada. Se cuantifica mediante el porcentaje de superficie del correspondiente pico.

Procedimiento de HPLC:

## ES 2 459 441 T3

5 Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), inyector automático de muestras (G1329A), horno de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de columna: 30°C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/l, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-2,0 min 90% de A, 10% de B; 2,0-18,0 min 64% de A, 36% de B; 18,0-20,0 min 64% de A, 36% de B; 20,0-21,0 min 10% de A, 90% de B; 21,0-23,0 min 90% de A, 10% de B; 23,0-26,0 min 90% de A, 10% de B; caudal: 2,0 ml/min; detección UV: 294 nm.

En la tabla 2 están representadas las relaciones de superficie de pico (F) a los momentos respectivos con relación a la superficie de pico en el momento de partida de ejemplos de realización representativos:

Tabla 2

Nº de ejemplo	Valor de pH	% de sustancia de ensayo después de 4 h [F(t= 4 h) x 100/ F(t=0 h)]	% de sustancia de ensayo después de 24 h [F(t= 24 h) x 100/ F(t=0 h)]
1	4	100	100
1	6	100	100
1	7,4	99	96
1	8	99	90
2	4	100	100
2	7,4	100	100
3	4	100	100
3	7,4	99	55
4	4	100	100
4	5	100	98
4	6	97	84
4	7,4	48	2
5	4	100	100
5	5	100	98
5	6	95	70
6	2	100	100
6	4	100	100
6	5	96	80
6	6	78	25
6	7,4	8	0
7	4	100	98
7	7,4	51	2
9	4	100	100
9	7,4	100	100
10	4	100	99
10	7,4	100	99
11	4	100	100
11	7,4	90	55
12	4	99	98

12	7,4	49	2
----	-----	----	---

(continuación)

13	4	100	99
13	7,4	24	0
14	4	100	100
14	7,4	68	8

En este ensayo, se comprueba al mismo tiempo que una reducción del contenido de sustancia de ensayo un aumento del principio activo-compuesto (A).

5 **c) Estabilidad *in vitro* en plasma de rata y humano:**

10 Se pesa 1 mg de sustancia de ensayo en un vial de HPLC de 2 ml y se mezcla con 1,5 ml de DMSO y 1 ml de agua. Para disolver la sustancia, se pone el recipiente de muestra durante aprox. 10 s en baño de ultrasonidos. Se añaden a 0,5 ml de esta disolución 0,5 ml de plasma de rata o humano calentado a 37°C. Se agita la muestra y se extraen para un primer análisis aprox. 10 µl (momento  $t_0$ ). En el periodo hasta 2 horas después del inicio de la incubación, se extraen otras 4-6 alícuotas para cuantificación. Se mantiene la muestra a 37°C durante el tiempo de ensayo. La caracterización y cuantificación se realizan mediante HPLC.

Procedimiento de HPLC:

15 Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), inyector automático de muestras (G1329A), horno de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 250 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de columna: 30°C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/l, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-8,0 min 53% de A, 47% de B; 8,0-18,0 min 53% de A, 47% de B; 18,0-20,0 min 90% de A, 10% de B; 20,0-21,0 min 90% de A, 10% de B; 21,0-22,5 min 98% de A, 2% de B; 22,5-25,0 min 98% de A, 2% de B; caudal: 2 ml/min; detección UV: 294 nm.

20 En la tabla 3, se dan para los ejemplos de realización representativos los tiempos respectivos en los que después de incubar con plasma de rata se genera un 50% de la cantidad máxima posible de principio activo-compuesto (A) ( $t_{50\% \text{ de A}}$ ). Para la evaluación, se recurre respectivamente a la relación de superficie de pico en los distintos momentos frente al momento de partida.

Tabla 3

Nº de ejemplo	$t_{50\% \text{ de A}}$ (min) en plasma de rata
1	60
2	30
3	55
4	1,7
5	8,0
6	1,1
7	0,5
9	>120
10	>120
12	2
13	0,5
14	0,5

**d) Farmacocinética i.v. en ratas Wistar:**

25 El día de toma de sustancia, se implanta en los animales de ensayo (ratas Wistar macho, peso corporal 200-250 g) con anestesia con Isofluran<sup>®</sup> un catéter para la obtención de sangre en la vena yugular.

5 El día del ensayo, se administra una dosis definida de sustancia de ensayo en forma de disolución con una jeringuilla de vidrio Hamilton® en la vena de la cola (administración en embolada, duración de la administración <10 s). Durante 24 h después de la toma de sustancia, se extraen muestras de sangre secuenciales (8-12 momentos) por el catéter. Para la obtención de plasma, se centrifugan las muestras en tubitos heparinizados. Se mezcla en cada momento un volumen plasmático definido con acetonitrilo para la precipitación de proteína. Después de centrifugar, se determina cuantitativamente la sustancia de ensayo y dado el caso los productos de escisión conocidos de la sustancia de ensayo en el sobrenadante con un procedimiento de CL/EM-EM adecuado.

10 El cálculo de los parámetros farmacocinéticos de la sustancia de ensayo o del principio activo-compuesto (A) liberado de ella como AUC, C<sub>máx</sub>, t<sub>1/2</sub> (semivida) y CL (aclaramiento) se realiza a partir de las concentraciones plasmáticas medidas.

Después de la administración i.v. del compuesto del ejemplo 4, del ejemplo 5, del ejemplo 6 o del ejemplo 7, ya no pudieron detectarse estas sustancias en el primer punto de medida en plasma. Únicamente el principio activo (A) era detectable también hasta el momento de 24 horas.

**e) Farmacocinética oral en ratas Wistar:**

15 El día de toma de sustancia, se implanta en los animales de ensayo (ratas Wistar macho, peso corporal 200-250 g) con anestesia con Isofluran® un catéter para la obtención de sangre en la vena yugular.

20 El día del ensayo, se administra una dosis definida de sustancia de ensayo en forma de disolución con una sonda esofágica al estómago. Durante 24 h después de la toma de sustancia, se extraen muestras de sangre secuenciales (8-12 momentos) por el catéter. Para la obtención de plasma, se centrifugan las muestras en tubitos heparinizados. Se mezcla en cada momento un volumen plasmático definido con acetonitrilo para la precipitación de proteína. Después de centrifugar, se determina cuantitativamente la sustancia de ensayo y dado el caso los productos de escisión conocidos de la sustancia de ensayo en el sobrenadante con un procedimiento de CL/EM-EM adecuado.

El cálculo de los parámetros farmacocinéticos de la sustancia de ensayo o del principio activo-compuesto (A) liberado de ella como AUC, C<sub>máx</sub> y t<sub>1/2</sub> (semivida) se realiza a partir de las concentraciones plasmáticas medidas.

25 Después de la administración oral del compuesto del ejemplo 4, del ejemplo 5 o del ejemplo 6, ya no pudieron detectarse estas sustancias en el primer punto de medida en plasma. Únicamente el principio activo (A) era detectable también hasta el momento de 24 horas.

**f) Determinación de la influencia sobre la frecuencia cardiaca en ratas anestesiadas:**

30 Se utilizan ratas Wistar macho con un peso corporal superior a 250 g. La noche antes del ensayo, se mantienen los animales sin pienso, pero tienen además libre acceso al agua de bebida. La preparación y análisis se llevan a cabo con anestesia con Trapanal® (100 mg/kg i.p.). La inyección e infusión se realizan mediante un catéter en la vena yugular, el registro de presión sanguínea mediante un catéter en la arteria femoral (transductor: compañía Braun, Melsungen). Después de la preparación, se conectan los animales para comparación de las pérdidas de líquidos a una infusión continua de disolución de sal común fisiológica. Se administran sustancia de ensayo o disolución de placebo después de un tiempo de equilibrado de aprox. 1 h por vía intravenosa en embolada. Se registran la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea arterial durante el equilibrado y durante un periodo de al menos 30 min después de la inyección en embolada con la ayuda de un programa de evaluación digital.

40 En la tabla 4 está indicada la caída de frecuencia cardiaca máxima en los primeros 30 min después de una inyección i.v. embolada de 100 µg/kg de sustancia de ensayo (A) o de dosificaciones equivalentes de ejemplos de realización representativos:

Tabla 4

Nº de ejemplo	Caída de la frecuencia cardiaca (%)
A	24
1	10
4	19
5	12
6	17
7	15

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

45 Los compuestos según la invención pueden convertirse, por ejemplo del siguiente modo, en preparados farmacéuticos:

**Comprimidos:**

Composición:

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

5 Peso de comprimido: 212 mg, diámetro: 8 mm, radio de curvatura: 12 mm.

Preparación:

10 Se granula la mezcla de compuesto según la invención, lactosa y almidón con una disolución de PVP al 5% en agua. Se mezcla el gránulo después de secar con estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato del comprimido). Se usa como valor normativo para la compresión una fuerza de compresión de 15 kN.

**Suspensión de administración oral:**

Composición:

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

15 Una monodosis de 100 mg de compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto según la invención a la suspensión. Se realiza con agitación la adición del agua. Se agita hasta el final del hinchamiento del Rhodigel aprox. 6 h.

**Disolución de administración oral:**

20 Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg de compuesto según la invención corresponde a 20 g de disolución oral.

Preparación:

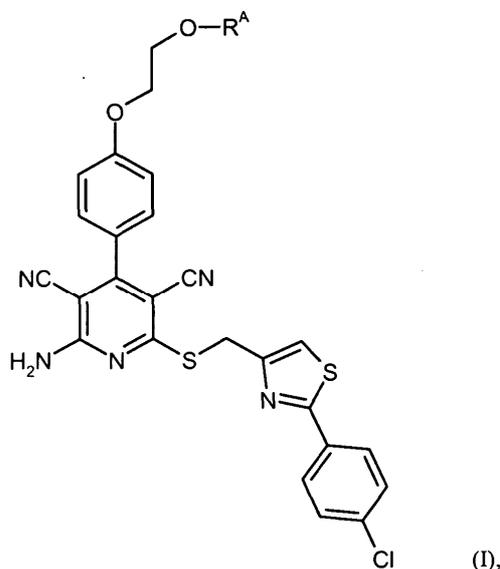
25 Se suspende el compuesto según la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se repite el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

**Disolución i.v.:**

30 Se disuelve el compuesto según la invención a una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, disolución fisiológica de sal común, disolución de glucosa al 5% y/o disolución de PEG 400 al 30%, que se ajustan respectivamente a un valor de pH de 3-5). Se esteriliza por filtración dado el caso la disolución y/o se envasa en recipientes de inyección estériles y exentos de pirógenos.

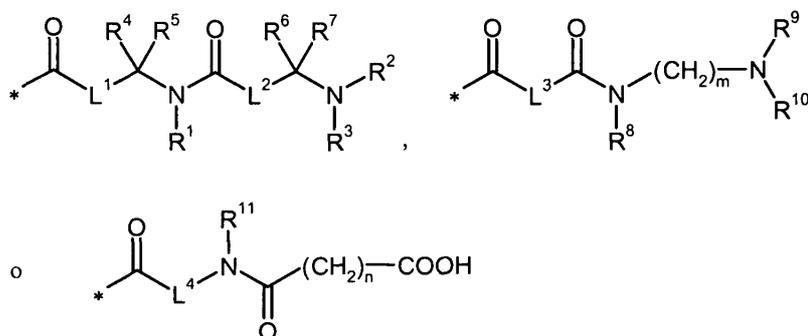
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5  $R^A$  representa un grupo de fórmula



en las que

\* significa el sitio de unión con el átomo de O,

$L^1$  y  $L^2$  significan independientemente entre sí un enlace o  $-CH_2-$ ,

10  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

$R^4$  y  $R^6$  son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), propan-1-ilo (norvalina), 2-metil-propan-1-ilo (leucina), 1-metil-propan-1-ilo (isoleucina), butan-1-ilo (norleucina), *terc*-butilo (2-*terc*-butilglicina), fenilo (2-fenilglicina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), indol-3-ilmetilo (triptófano), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 2-hidroxietilo (homoserina), 1-hidroxietilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), metiltiometilo (S-metilcisteína), 2-mercaptoetilo (homocisteína), 2-metiltioetilo (metionina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), 2-carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 4-amino-3-hidroxi-butan-1-ilo (hidroxilisina), 3-amino-propan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidino-propan-1-ilo (arginina), 3-ureido-propan-1-ilo (citrulina),

15

20

$R^5$  y  $R^7$  significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

$L^3$  significa alcano  $C_2$ - $C_4$ -diilo de cadena lineal o ramificada que está sustituido además con amino,

$R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

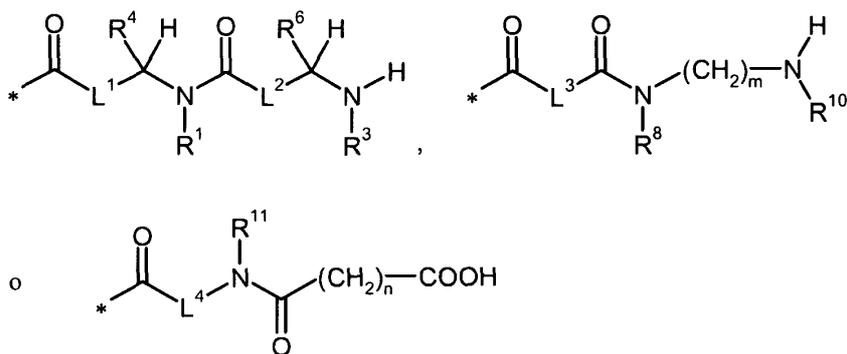
m significa el número 2, 3, 4, 5 ó 6,  
 $L^4$  significa alcano  $C_2$ - $C_4$ -diilo de cadena lineal o ramificada que está sustituido además con carboxilo,  
 $R^{11}$  significa hidrógeno o metilo

y

5 n significa el número 1, 2, 3 ó 4,  
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

$R^A$  representa un grupo de fórmula



10 en las que

\* significa el punto de unión con el átomo de O,

$L^1$  significa un enlace,

$L^2$  significa un enlace o  $-CH_2-$ ,

$R^1$  y  $R^3$  significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

15  $R^4$  significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 1-metil-propan-1-ilo, butan-1-ilo, bencilo, p-hidroxibencilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, carbamoilmetilo o 2-carbamoiletilo,

$R^6$  significa hidrógeno, imidazol-4-ilmetilo, 4-amino-butan-1-ilo, 3-amino-propan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

$L^3$  significa alcano  $C_2$ - $C_4$ -diilo de cadena lineal que está sustituido además con amino,

20  $R^8$  y  $R^{10}$  significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

m significa el número 2, 3 ó 4,

$L^4$  significa alcano  $C_2$ - $C_4$ -diilo de cadena lineal que está sustituido además con carboxilo,

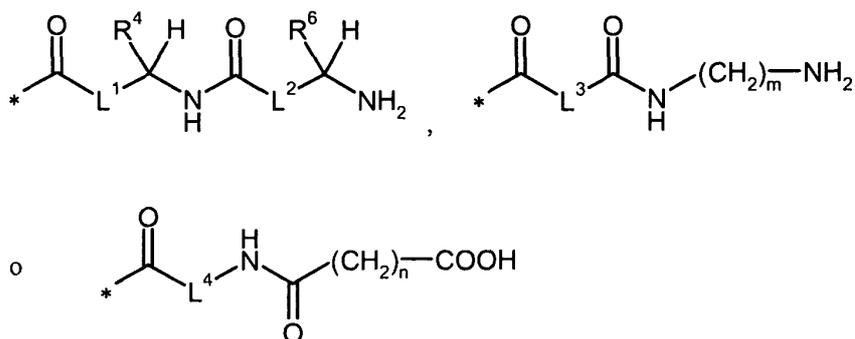
$R^{11}$  significa hidrógeno o metilo

y

25 n significa el número 2, 3 ó 4,  
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

$R^A$  representa un grupo de fórmula



en las que

\* significa el punto de unión con el átomo de O,

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> significan respectivamente un enlace,

5 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 1-metil-propan-1-ilo, butan-1-ilo, bencilo, p-hidroxibencilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, carbamoilmetilo o 2-carbamoiletilo,

R<sup>6</sup> significa imidazol-4-ilmetilo, 4-amino-butan-1-ilo, 3-amino-propan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

10 L<sup>3</sup> significa un grupo de fórmula -CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-,

m significa el número 2, 3 ó 4,

L<sup>4</sup> significa un grupo de fórmula \*\* -CH<sub>2</sub>-CH(COOH)- o \*\* -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(COOH)- en las que

\*\* representa el punto de unión con el grupo carbonilo adyacente,

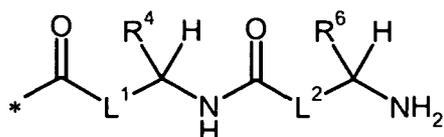
y

15 n significa el número 2 ó 3,

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

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

R<sup>A</sup> representa un grupo de fórmula



20 en la que

\* significa el punto de unión con el átomo de O,

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> significan respectivamente un enlace,

R<sup>4</sup> significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, bencilo, hidroximetilo o 1-hidroxietilo

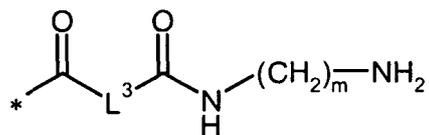
y

25 R<sup>6</sup> significa imidazol-4-ilmetilo, 4-amino-butan-1-ilo, 3-amino-propan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

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

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

R<sup>A</sup> representa un grupo de fórmula



en la que

\* significa el punto de unión con el átomo de O,

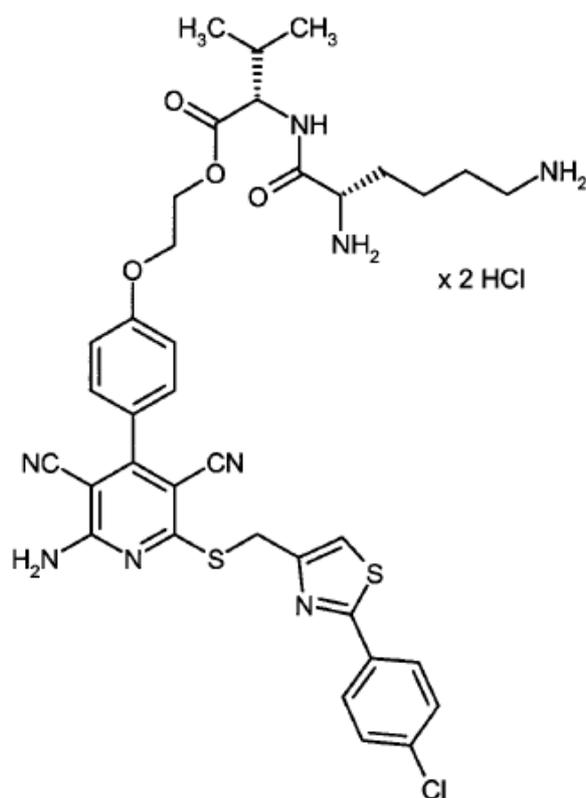
L<sup>3</sup> significa un grupo de fórmula -CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-, -CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-

5 y

m significa el número 2 ó 3,

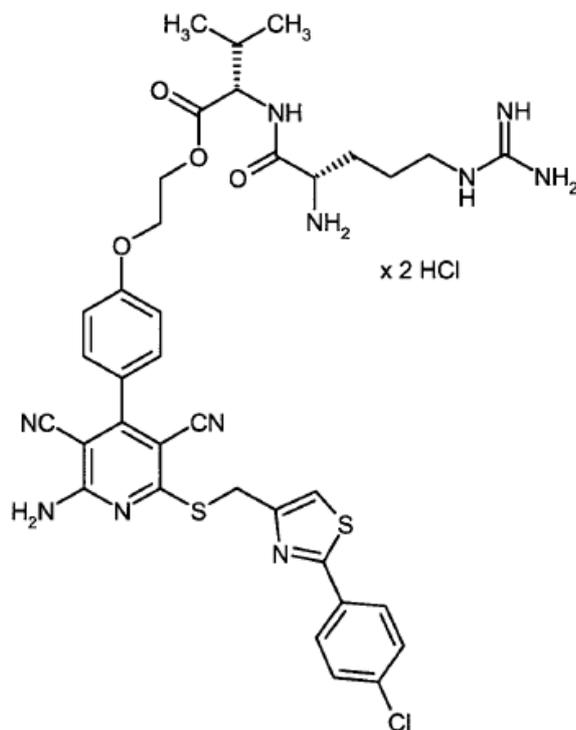
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3 con la fórmula



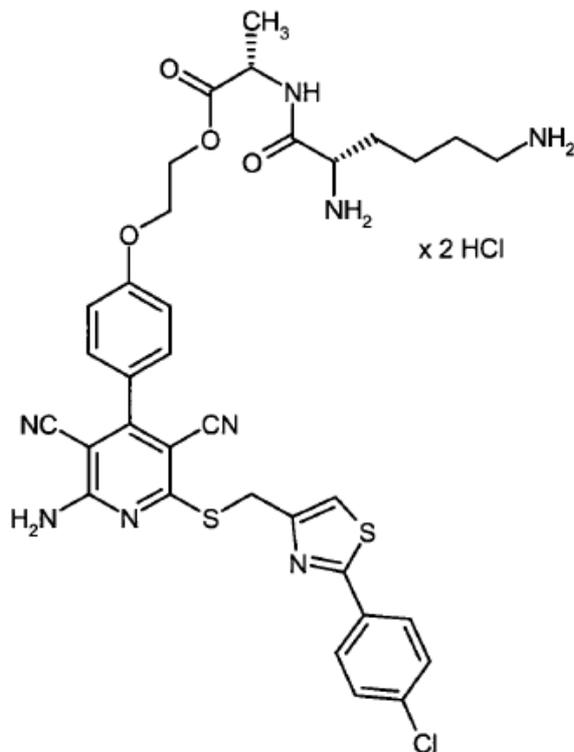
10 Diclorhidrato de L-lisil-L-valinato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-dicianopiridin-4-]fenoxi}etilo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3 con la fórmula



Diclorhidrato de L-arginil-L-valinato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo.

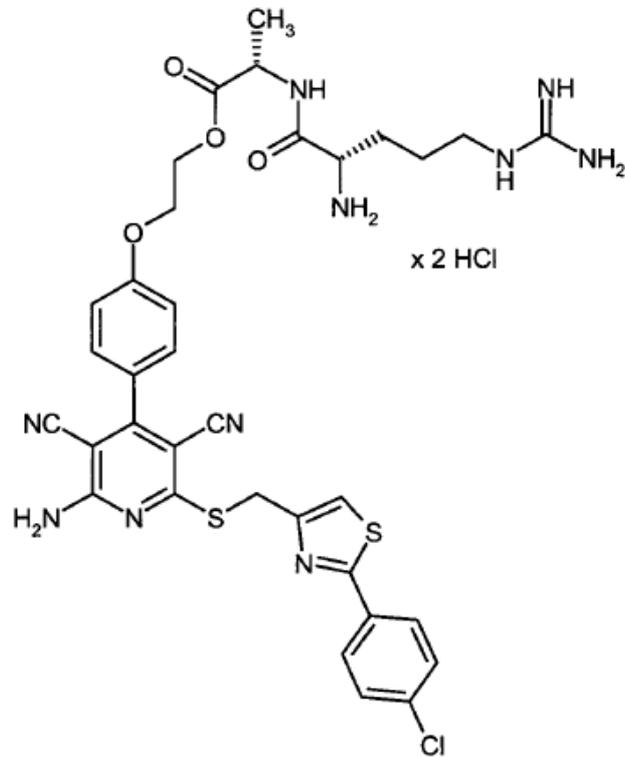
8. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó con la fórmula



5

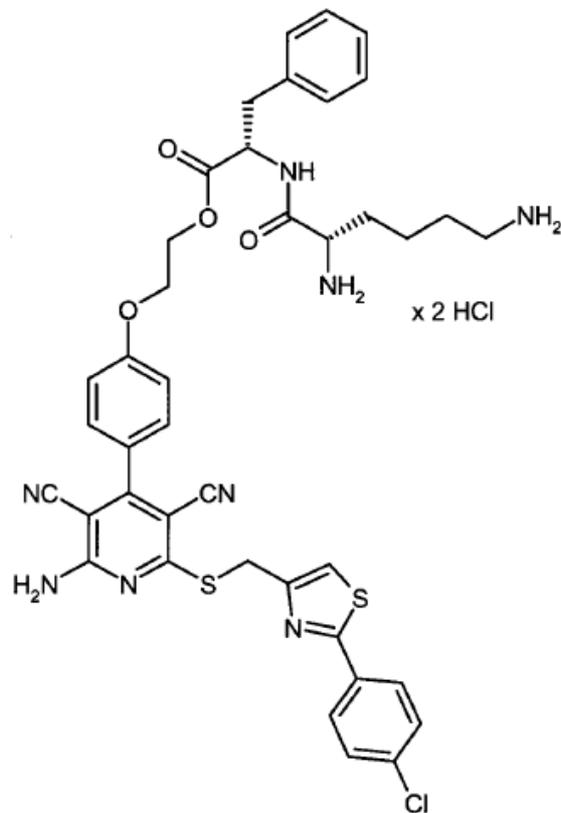
Diclorhidrato de L-lisil-L-alaninato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo.

9. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3 con la fórmula



Diclorhidrato de L-arginil-L-alaninato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo.

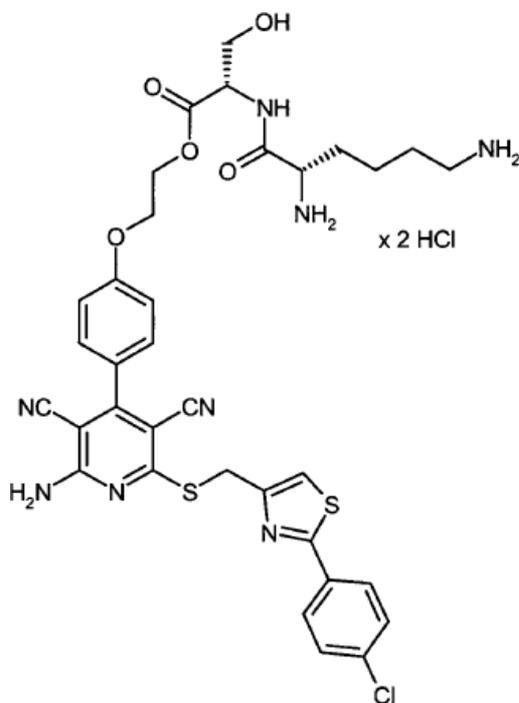
10. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3 con la fórmula



Diclorhidrato de L-lisil-L-fenilalaninato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etilo.

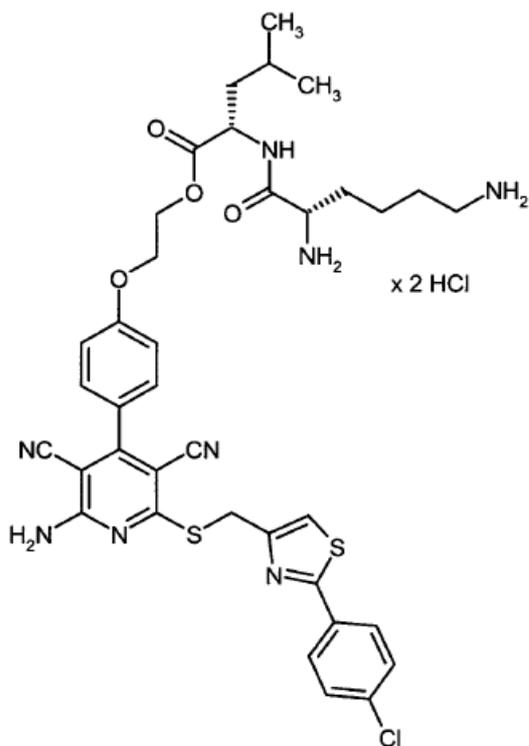
dicianopiridin-4-il]fenoxi)etilo.

11. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3 con la fórmula



5 Diclorhidrato de L-lisil-L-serinato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi)etilo.

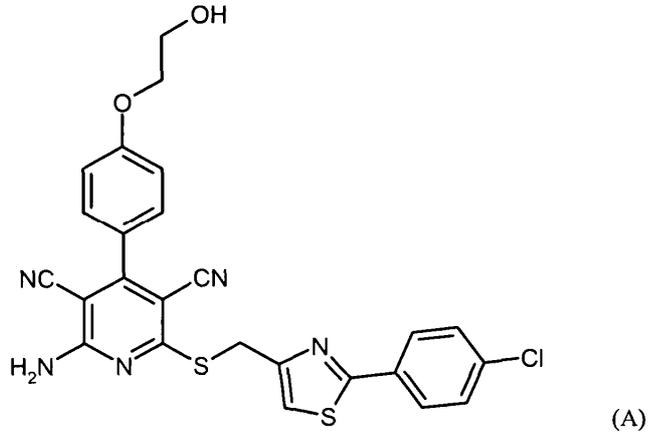
12. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3 con la fórmula



Diclorhidrato de L-lisil-L-leucinato de 2-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-

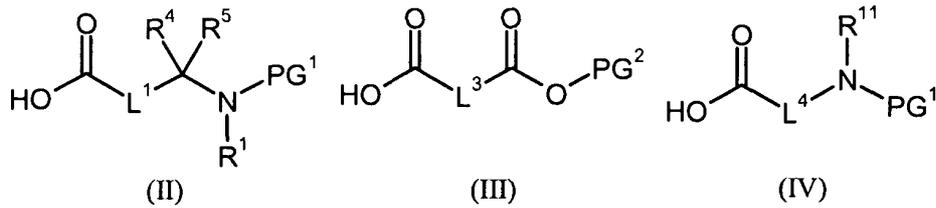
4-[[fenoxi]etilo].

13. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el compuesto (A)



5 o bien

[A] se esterifica en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación en primer lugar con un ácido carboxílico de fórmula (II), (III) o (IV)



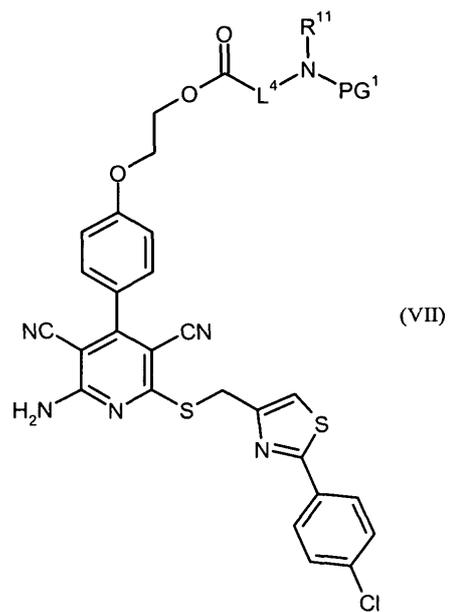
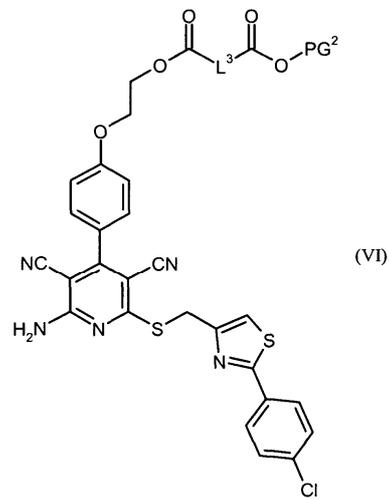
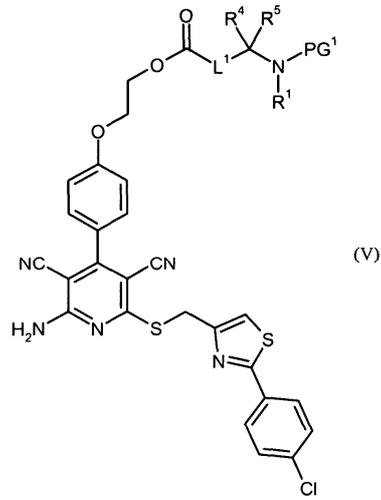
10 en las que L<sup>1</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>11</sup> tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5 y

PG<sup>1</sup> representa un grupo protector de amino temporal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo

y

PG<sup>2</sup> representa un grupo protector de carboxilo temporal como, por ejemplo, *tert*-butilo,

dando compuestos de fórmulas (V), (VI) o (VII)

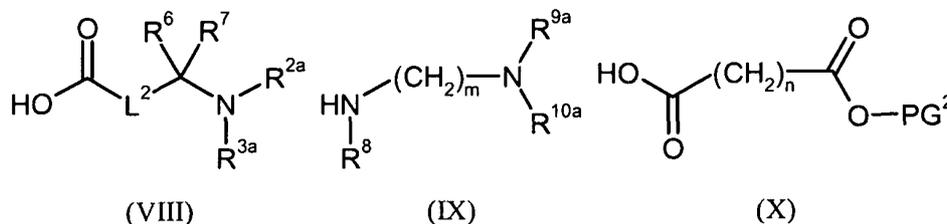


en las que  $L^1$ ,  $L^3$ ,  $L^4$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{11}$ ,  $PG^1$  y  $PG^2$  tienen respectivamente los significados anteriormente

dados,

después de la escisión del grupo protector PG<sup>1</sup> o PG<sup>2</sup>, se acoplan entonces en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación en el caso del compuesto (V) con un compuesto de fórmula (VIII), en el caso del compuesto (VI) con un compuesto de fórmula (IX) y en el caso del compuesto (VII) con un compuesto de fórmula (X)

5



en las que L<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, PG<sup>2</sup>, m y n tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5,

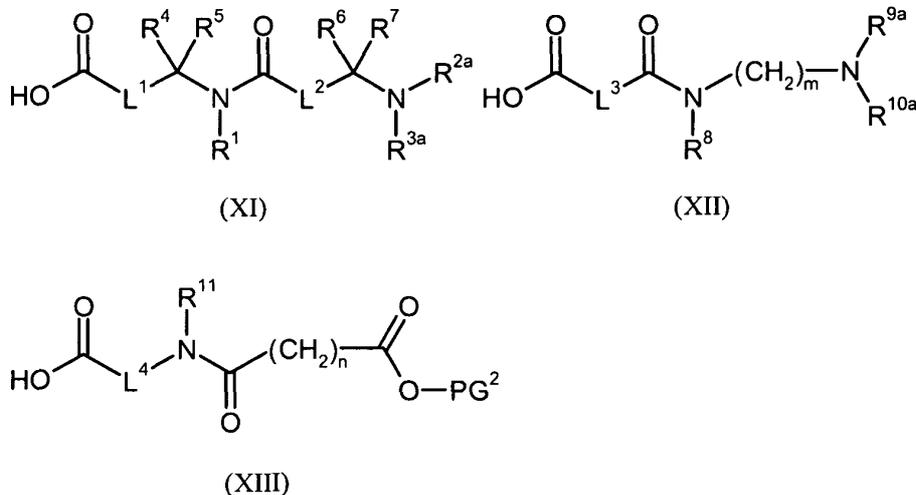
y

10 R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup>, así como R<sup>9a</sup> y R<sup>10a</sup>, son respectivamente iguales o distintos y tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5 para R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup> o representan un grupo protector de amino temporal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo,

y a continuación se vuelven a eliminar los grupos protectores presentes dado el caso

o

15 [B] se acopla en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación con un compuesto de fórmula (XI), (XII) o (XIII)



en las que L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup>, m y n tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5,

20 R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup>, así como R<sup>9a</sup> y R<sup>10a</sup>, son respectivamente iguales o distintos y tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5 para R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup> o representan un grupo protector de amino temporal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo

y

PG<sup>2</sup> representa un grupo protector de carboxilo temporal como, por ejemplo, *tert*-butilo,

25

y a continuación se vuelven a eliminar los grupos protectores presentes dado el caso

y los compuestos resultantes de fórmula (I) se transforman dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

14. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
15. Uso de un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.
- 5 16. Medicamento que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12, dado el caso en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
17. Medicamento que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12, en combinación con uno o varios principios activos adicionales.
- 10 18. Medicamento según la reivindicación 16 ó 17 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.