

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 172**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 251/54 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2008 E 12189432 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2556831**

54 Título: **3,4-Dihidro-4-oxo-5-aril-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilos como ligandos del receptor de adenosina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

20.12.2007 DE 102007061764

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

06.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 535 172 T3

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

DESCRIPCIÓN

3,4-Dihidro-4-oxo-5-aryl-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilos como ligandos del receptor de adenosina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de cianopiridina condensados sustituidos, a procedimientos para su preparación, a los compuestos reivindicados para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, preferentemente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

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

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

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

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

30 Las acciones de estos receptores de adenosina se producen intracelularmente mediante la sustancia mensajera AMPc. En caso de la unión de adenosina a los receptores A2a o A2b se llega, a través de una activación de la adenilato ciclasa unida a la membrana, a un aumento del AMPc intracelular, mientras que la unión de la adenosina a los receptores A1 o A3, a través de una inhibición de la adenilato ciclasa, provoca una reducción del contenido en AMPc intracelular.

35 En el sistema cardiovascular se encuentran las acciones principales de la activación de receptores de adenosina: bradicardia, inotropía negativa y protección del corazón frente a la isquemia ("preacondicionamiento") por medio de receptores A1, dilatación de los vasos por medio de receptores A2a y A2b así como inhibición de los fibroblastos y proliferación de las células del músculo liso por medio de receptores A2b.

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

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

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

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

55

Por consiguiente, la acción combinada de agonistas de A1/A2b selectivos sobre el sistema vascular y la frecuencia cardíaca da como resultado una reducción sistémica de la tensión arterial sin aumento relevante de la frecuencia cardíaca. Con un perfil farmacológico de este tipo podrían usarse agonistas de A1/A2b duales para el tratamiento por ejemplo de la hipertensión en seres humanos.

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

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

15 La selectividad de receptores mencionada anteriormente puede determinarse mediante la acción de las sustancias en líneas celulares que tras la transfección estable con el ADNc correspondiente expresan los respectivos subtipos de receptor (véase para ello el documento M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis", J. Biol. Chem. 267 (1992), páginas 10764-10770).

20 La acción de las sustancias en tales líneas celulares puede detectarse mediante medición bioquímica de la sustancia mensajera intracelular AMPc (véase para ello el documento K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998), páginas 1-9).

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

La síntesis de distintos derivados de tetrahydroquinolina se describe en Synthesis 2006, 14: 2357-2370, Chemistry of Heterocyclic Compounds 1997, 33 (10): 1203-1208 y Phosphorus, Sulfur and Silicon 1991, 57: 293-301. Ciertas 6,7-
35 dihidro-5H-ciclopentano[b]piridinas se describen en Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Edition) 2006, 72 (1-2): 116-120 como productos intermedios de la síntesis. El documento WO 2004/014372 da a conocer cicloalquenilaminas condensadas heteroarílicamente como estimuladores de la NO-sintasa para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Ciertas piridinilpirimidonas y quinazolinonas se describen en el documento WO 02/48115 para el tratamiento de enfermedades parasitarias. El documento EP 0 608 565 reivindica pirido[2,3-
40 d]pirimidinas sustituidas de manera distinta como antagonistas del receptor de endotelina para el tratamiento de entre otras cosas insuficiencia renal aguda, hipertensión e infarto de miocardio. En el documento EP 0 537 463 se describen pirido[2,3-d]pirimidinas sustituidas como herbicidas. Ciertos heterociclos condensados de manera distinta se dan a conocer en el documento US 2007/0066630 como agonistas del receptor del ácido nicotínico para el
45 tratamiento del síndrome metabólico, de dislipidemia, enfermedades cardiovasculares así como enfermedades del sistema nervioso periférico y central.

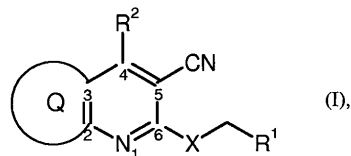
La síntesis de pirido[2,3,d]pirimidinas como sustancias de acción antitumoral se describe en Egypt J. Chem. 2006,6: 761-774. Sin embargo todos los compuestos dados a conocer están dotados de un sustituyente bencilo.

En el documento WO 2001/025210 se dan a conocer 2-heteroalquiltio-3,5-diciano-4-iril-6-aminopiridinas sustituidas como ligandos del receptor de adenosina para uso terapéutico en enfermedades tales como por ejemplo
50 enfermedades cardiovasculares.

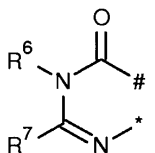
En Exp. Opin. Ther. Patent. 1997, 5, 419-440 se describen antagonistas del receptor de adenosina A1 y sus posibles usos farmacéuticos.

El objetivo de la presente invención es facilitar nuevos compuestos que actúen como ligandos selectivos del receptor de adenosina A1 y/o del receptor de adenosina A2b y como tales para el tratamiento y/o la prevención de
55 enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

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



en la que
el anillo Q representa un grupo de fórmula



- 5 en la que
- * significa el sitio de unión al átomo C2,
significa el sitio de unión al átomo C3,
R⁶ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alilo,
10 R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino o di-alquil-(C₁-C₄)-amino, pudiendo estar alquilo (C₁-C₄) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo de hidroxilo, metoxilo y amino,
15 X, R¹ representa S u O,
representa heteroarilo de 5 a 10 miembros,
pudiendo estar heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y N'-alquil-(C₁-C₄)-piperazino, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
20 de los que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo,
25 R² representa cicloalquilo (C₅-C₆), heterociclilo de 5 ó 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, de los que cicloalquilo (C₅-C₆) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino y di-alquil-(C₁-C₆)-amino,
30 pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) y alcoxilo (C₁-C₆) sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇), pudiendo estar cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
35 y de los que heterociclilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de oxo, tioxo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino y cicloalquilo (C₃-C₇), pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, oxo, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-carboniloxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino y cicloalquilo (C₃-C₇),
40 pudiendo estar cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
y pudiendo estar alquil-(C₁-C₆)-carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),
45 y pudiendo estar cicloalquilo (C₃-C₇) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
y de los que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), cicloalcoxilo (C₃-C₇) y -NR^AR^B,
50 pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor,

- 5 y
pudiendo estar alcoxilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino,
- 10 y
pudiendo estar cicloalcoxilo (C₃-C₇) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
- 10 y
representando
R^A hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) por su parte sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),
- 15 R^B hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo o cicloalquil-(C₃-C₇)-sulfonilo,
pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) por su parte sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino,
- 20 y
pudiendo estar cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
- o
pudiendo formar dos sustituyentes adyacentes en el fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos un 1,3-dioxolano o 2,2-difluoro-1,3-dioxolano,

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

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

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

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

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

- 40 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 del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

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

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

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

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

preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-hexilo.

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

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

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

15 Alcoxilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 ó 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 4 ó 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo y n-hexoxilo.

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

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

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

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

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

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

45 Alquilimino representa en el contexto de la invención un grupo imino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilimino, etilimino, n-propilimino, isopropilimino, n-butilimino y terc-butilimino.

50 Alcoxiimino representa en el contexto de la invención un grupo imino con un sustituyente alcoxilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxiimino, etoxiimino, n-propoxiimino, isopropoxiimino, n-butoxiimino y terc-butoxiimino.

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

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

5 Heterociclilo representa en el contexto de la invención un heterociclo saturado con en total 5 ó 6 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o dado el caso un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, hexahidroazepinilo y hexahidro-1,4-diazepinilo. Se prefieren pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

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

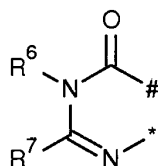
15 Heteroarilo representa en el contexto de la invención un heterociclo (compuestos heteroaromáticos) mono- o dado el caso bicíclico aromático con en total de 5 a 10 átomos de anillo, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de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

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

25 En las fórmulas del grupo que puede representar Q, el punto final de la línea junto al respectivamente un * o # no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂ sino que es componente del enlace al átomo al que ésta unido Q.

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

Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

35 * significa el sitio de unión al átomo C2,
 # significa el sitio de unión al átomo C3,
 R⁶ representa hidrógeno o metilo,
 R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 X representa S u O,
 40 R¹ representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
 estando heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
 45 pudiendo estar fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,
 50 R² representa ciclohexilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo o piridilo,
 de los que ciclohexilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),
 pudiendo estar alcoxilo (C₂-C₄) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre

sí del grupo de hidroxilo y metoxilo

y

de los que piperidino, piperazino y morfolino pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-carbonilo,

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

y

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

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

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

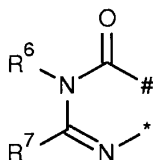
y

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

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

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

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

25 * significa el sitio de unión al átomo C2,

significa el sitio de unión al átomo C3,

R⁶ representa hidrógeno o metilo,

y

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

30 X representa S u O,

R¹ representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

estando heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

35 de los que fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

40 R² representa fenilo, pirazolilo o piridilo, de los que fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄),

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

y

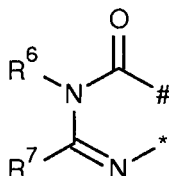
45 de los que pirazolilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄),

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

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

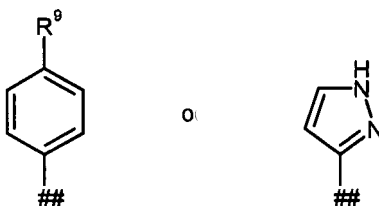
50

Se prefieren muy especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

- 5 * significa el sitio de unión al átomo C2,
 # significa el sitio de unión al átomo C3,
 R⁶ representa hidrógeno,
 y
 R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 10 X representa S u O,
 R¹ representa tiazolilo o oxazolilo, estando tiazolilo y oxazolilo sustituidos con un sustituyente fenilo, pudiendo estar fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, metoxilo, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,
 y
 15 pudiendo estar tiazolilo y oxazolilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxilo, amino, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,
 R² representa un grupo de fórmula



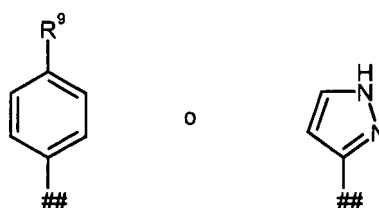
- 20 en la que
 ## significa el sitio de unión al biciclo,
 en la que
 R⁹ representa hidrógeno o alcoxilo (C₁-C₄),
 pudiendo estar alcoxilo (C₂-C₄) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo,

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

- 25 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que
 R¹ representa tiazolilo u oxazolilo,
 estando tiazolilo y oxazolilo sustituidos con un sustituyente fenilo,
 pudiendo estar fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo,
 30 metoxilo, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,
 y
 pudiendo estar tiazolilo y oxazolilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro,
 ciano, metilo, etilo, metoxilo, amino, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo.

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

- 35 R² representa un grupo de fórmula



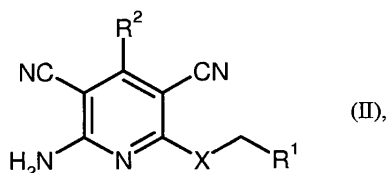
en la que

significa el sitio de unión al biciclo,
en la que

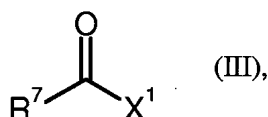
- 5 R^9 representa hidrógeno o alcoxilo (C_1-C_4),
pudiendo estar alcoxilo (C_2-C_4) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según la invención, caracterizado porque

[A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



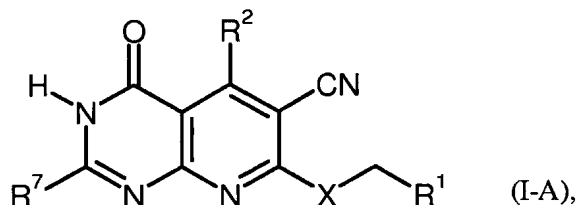
- 10 en la que X, R^1 y R^2 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de fórmula (III)



en la que R^7 tiene el significado indicado anteriormente y

X^1 representa hidroxilo o $-OC(O)R^7$,

- 15 en el que R^7 tiene el significado indicado anteriormente,
para dar un compuesto de fórmula (I-A)



- 20 en la que X, R^1 , R^2 y R^7 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
a continuación los compuestos resultantes de fórmula (I-A) se transforman dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii)
las bases o los ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- Los grupos funcionales dado el caso presentes en los compuestos de fórmula (II) o en los restos R^2 , R^6 y/o R^7 , (tales como particularmente grupos amino, hidroxilo y carboxilo) pueden encontrarse en este procedimiento, en caso conveniente o necesario, también en forma temporalmente protegida. La introducción y eliminación de tales grupos protectores se realiza a este respecto según procedimientos habituales, conocidos por el experto [véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín, 1984]. En el caso de la presencia de varios grupos protectores, la eliminación puede realizarse dado el caso de manera simultánea en una reacción en un único recipiente o en etapas de reacción separadas.

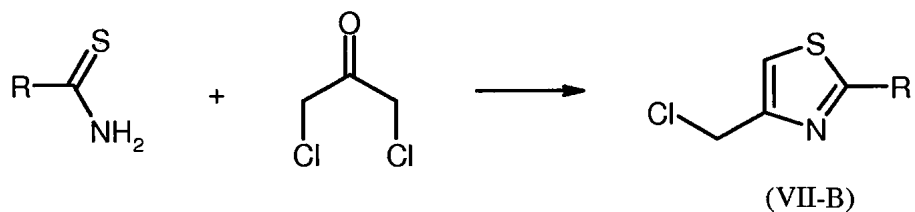
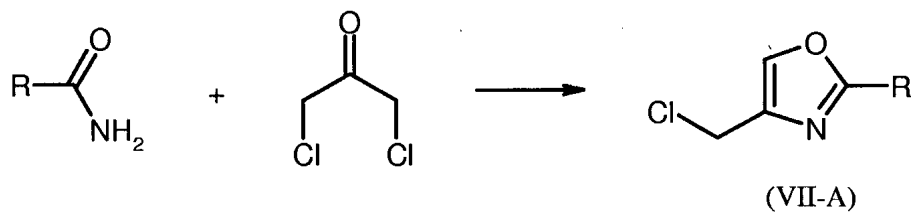
- 30 Dado el caso también pueden prepararse otros compuestos según la invención mediante transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, especialmente los expuestos en R^2 y Q, partiendo de los compuestos (I-A) obtenidos según los procedimientos anteriores. Estas transformaciones se realizan según procedimientos habituales, conocidos por el experto y comprenden por ejemplo reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas con metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, saponificación, eterificación, ruptura de éteres, formación de carbonamidas, así como la introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

- 40 Los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía. Así pueden obtenerse por ejemplo mediante reacción de amidas, tioamidas o derivados de tiourea con un derivado de oxazol y tiazol de fórmula (VII-A) y (VII-B) sustituido

con 1,3-dihaloacetona (véase el esquema 1):

Esquema 1

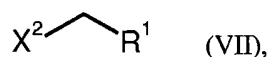


5 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía. [Véase por ejemplo M. Suzuki *et al.*, J. Org. Chem. 1973, 38, 3571-3575; E.A. Krasnokutskaya *et al.*, Synthesis 2007, 1, 81-84; J. Hassan *et al.*, Chem Rev. 2002, 102, 1359-1469].

Los compuestos de fórmula (II) en la que X representa S pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)



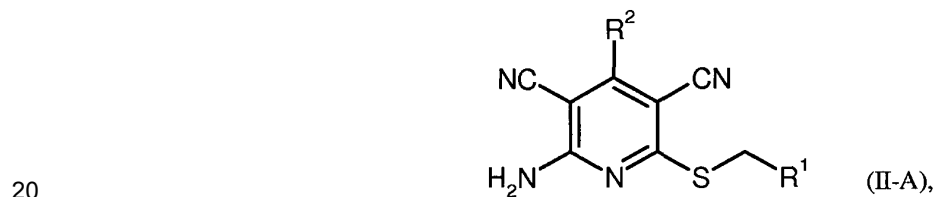
en la que R² tiene el significado indicado anteriormente,
en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VII)



en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente y

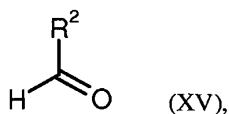
X² representa un grupo saliente adecuado, preferentemente representa halógeno, en particular cloro, bromo o yodo, o representa mesilato, tosilato o triflato,

para dar compuestos de fórmula (II-A)



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

Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía por ejemplo haciendo reaccionar aldehídos de fórmula (XV)

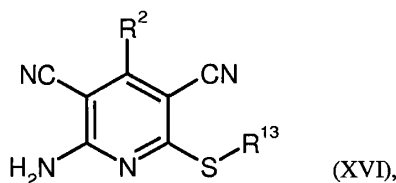


en la que R^2 tiene el significado indicado anteriormente,

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

10 Los compuestos de fórmula (XV) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (II) en la que X representa O pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI)

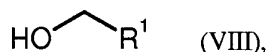


en la que R^2 tiene el significado indicado anteriormente,

15 y

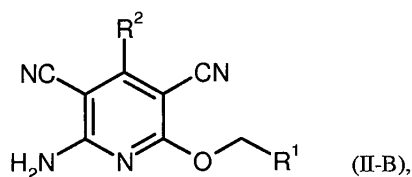
R^{13} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o fenilo,

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



en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente,

20 para dar compuestos de fórmula (II-B)



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

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

30 Los disolventes inertes para las reacciones (II) + (III) \rightarrow (I-A) son por ejemplo éteres acíclicos y cíclicos tales como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidina (NMP), acetonitrilo o piridina. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Preferentemente se usa tetrahidrofurano como disolvente.

35 La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +160 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +140 °C, particularmente a +50 °C a +140 °C, dado el caso en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa). Generalmente se trabaja a presión normal.

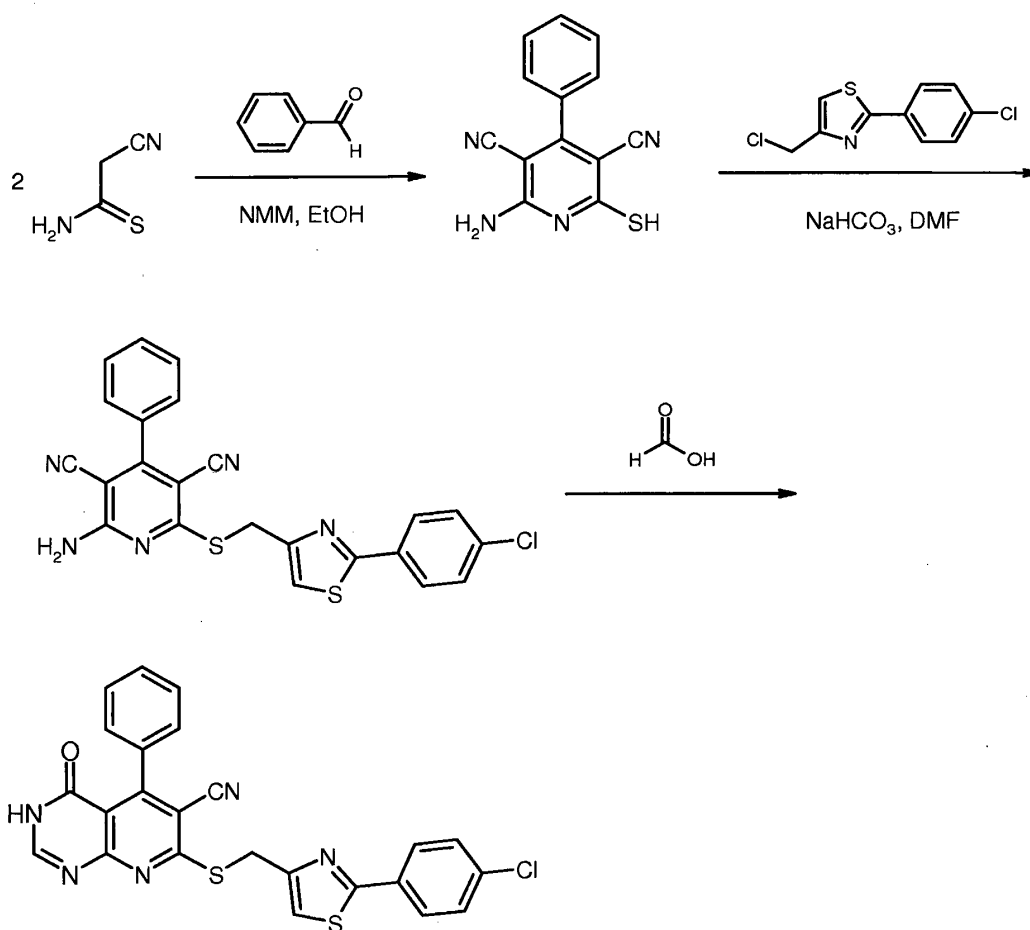
Los disolventes inertes para las reacciones (XIII) + (VII) \rightarrow (II-A) son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres

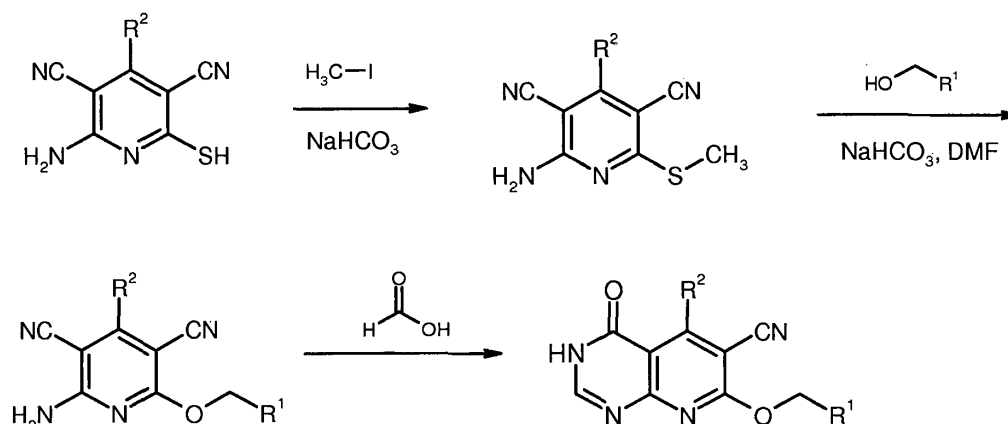
acíclicos y cíclicos tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como acetato de etilo o acetato de butilo, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano y clorobenceno, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. Igualmente es adecuada agua como disolvente. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Preferentemente se usa dimetilformamida como disolvente.

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

10 El procedimiento descrito anteriormente puede explicarse mediante el siguiente esquema de reacción 2 y 3:

Esquema 2



Esquema 3

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

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

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

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

- 15 Los compuestos según la invención pueden actuar dependiendo de su respectiva estructura como agonistas de receptores de adenosina totales, como agonistas de receptores de adenosina parciales o como antagonistas de receptores de adenosina. A este respecto se definen agonistas de receptores de adenosina parciales como ligandos de receptores que activan una respuesta funcional en receptores de adenosina, que es más baja que en caso de agonistas totales (tal como por ejemplo la propia adenosina). Como consecuencia de eso, los agonistas parciales presentan una actividad más baja con respecto a la activación de receptores que los agonistas totales.
- 20

- Los compuestos de fórmula (I) son adecuados solos o en combinación con uno o varios principios activos adicionales para la preparación de un fármaco para la prevención y/o el tratamiento de distintas enfermedades, así por ejemplo particularmente de hipertensión y otras enfermedades del sistema cardiovascular (enfermedades cardiovasculares), para la cardioprotección tras daños del corazón así como de enfermedades metabólicas y renales.
- 25

- En el sentido de la presente invención ha de entenderse por enfermedades del sistema cardiovascular o enfermedades cardiovasculares además de la hipertensión por ejemplo las siguientes enfermedades: angiopatías periféricas y cardíacas, cardiopatía coronaria, restenosis coronaria tal como por ejemplo restenosis tras angioplastia de vasos sanguíneos periféricos, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, angina de pecho estable e inestable, insuficiencia cardíaca, taquicardias, arritmias, fibrilación auricular y ventricular, trastornos de la circulación periférica de la sangre, nivel elevado de fibrinógeno y de LDL de densidad baja, así como concentraciones elevadas de inhibidor 1 del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), particularmente cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular e hipertensión.
- 30

- En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca comprende las formas de aparición tanto agudas como crónicas de insuficiencia cardíaca, tal como también las formas patológicas específicas o relacionadas tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, anomalía cardíaca congénita, defecto valvular, insuficiencia cardíaca con defectos valvulares, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defecto valvular combinado, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, enfermedades de almacenamiento cardíacas, insuficiencia cardíaca diastólica así como sistólica.
- 35
- 40

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

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

10 Además son adecuados los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales, particularmente de insuficiencia renal. En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia renal comprende formas de aparición tanto agudas como crónicas de la insuficiencia renal, tal como también enfermedades renales subyacentes o relacionadas tales como hipoperfusión renal, uropatía obstructiva, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, nefropatías inducidas mediante sustancias tóxicas, nefropatías diabéticas, pielonefritis, quistes renales y nefroesclerosis, que pueden caracterizarse de manera diagnóstica por ejemplo por excreción de creatinina y/o agua reducida de manera anómala, concentraciones en sangre elevadas de manera anómala de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales tales como por ejemplo glutamilsintetasa, cantidad de orina u osmolaridad de orina modificada, microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención comprende también el uso de los compuestos según la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de secuelas de una insuficiencia renal, tales como por ejemplo hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos de electrolitos (por ejemplo hiperpotasemia, hiponatremia) y trastornos en el metabolismo de huesos e hidratos de carbono.

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

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

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

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

50 Otro objeto de la presente invención son los compuestos según la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

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

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

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

- 5 Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente: principios activos que modifican el metabolismo lipídico, antidiabéticos, agentes que reducen la tensión arterial, agentes que actúan de manera potenciadora de la circulación y/o agentes de acción antitrombótica, antioxidantes, antagonistas del receptor de quimiocina, inhibidores de la p38-cinasa, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos (inhibidores de COX, antagonistas del receptor LTB₄), analgésicos tales como por ejemplo aspirina, anti-depresivos y otros psicofármacos.

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

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

- 15 • principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la expresión de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inductores del receptor de LDL, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, activadores de LpL, fibratos, niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- α , PPAR- γ y/o PPAR- δ , moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, inhibidores de la ATP-citrato-*liasa*, antagonistas de Lp(a), antagonistas del receptor 1 cannabinoide, agonistas del receptor de leptina, agonistas del receptor de bombesina, agonistas del receptor de histamina así como de los antioxidantes/captadores de radicales;
- 20 • antidiabéticos que se mencionan en der Roten Liste 2004/II, capítulo 12, así como a modo de ejemplo y preferentemente aquéllos del grupo de las sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de la glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), oxadiazolidinonas, tiazolidindionas, agonistas del receptor de GLP1, antagonistas de glucagón, sensibilizadores de insulina, agonistas del receptor de CCK 1, agonistas del receptor de leptina, inhibidores de enzimas hepáticas, que participan en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la absorción de glucosa así como de la apertura de los canales de potasio, tales como por ejemplo aquéllos que se dan a conocer en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861;
- 25 • principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores beta, bloqueadores de receptores alfa, antagonistas de aldosterona, antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de ECE, inhibidores de ACE/NEP así como los inhibidores de vasopeptidasa; y/o
- 30 • agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes,
- 35 • diuréticos;
- 40 • antagonistas del receptor de vasopresina;
- nitratos orgánicos y donadores de NO;
- compuestos de acción ionotrópica positiva;
- 45 • compuestos que inhiben la degradación de guanósín monofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de la PDE 5 tal como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo, así como inhibidores de PDE 3 tales como milrinona;
- 50 • péptidos natriuréticos, tales como por ejemplo "péptidos natriuréticos auriculares" (ANP, anaritida), "péptidos natriuréticos de tipo B" o "péptidos natriuréticos cerebrales" (BNP, nesiritida), "péptido natriurético de tipo C" (CNP) así como uroilatina;
- agonistas del receptor de prostaciclina (receptores IP), tales como por ejemplo iloprost, beraprost, cicaprost;
- inhibidores del canal If (*funny channel*), tales como por ejemplo ivabradina;
- sensibilizadores de calcio, tales como a modo de ejemplo y preferentemente levosimendán;
- complementos de potasio;
- 55 • estimuladores independientes de NO, sin embargo dependientes del grupo hemo de la guanilatociclasa, tales como particularmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- activadores independientes de NO y grupo hemo de la guanilatociclasa, tales 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;
- 60 • inhibidores de la elastasa neutrófila humana (HNE), tales como por ejemplo sivelestat o DX-890 (reltrán);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como por ejemplo inhibidores de la tirosina cinasa, particularmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib; y/o

- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como por ejemplo etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina.

- 5 Por los principios activos que modifican el metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de MTP, inhibidores de la lipasa, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, agonistas del receptor de niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- α , agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, antioxidantes/captadores de radicales así como de los antagonistas del receptor 1 cannabinoide.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tales como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con una hormona tiroidea y/o mimético tiroideo, tales como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina o 3,5,3'-triyodotironina (T3).
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista del receptor de niacina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente niacina, acipimox, acifran o radecol.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib, JTT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 o vacuna contra CETP (Avant).
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR- γ , tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR- δ , tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW-501516 o BAY 68-5042.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un adsorbedor polimérico del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antioxidante/captador de radicales, tal como a modo de ejemplo y preferentemente probucol, AGI-1067, BO-653 o AEOL-10150.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista del receptor 1 cannabinoide, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rimonabant o SR-147778.

- 5 Por antidiabéticos se entiende preferentemente insulina y derivados de insulina así como principios activos hipoglucémicos eficaces por vía oral. A este respecto, insulina y derivados de insulina comprende tanto insulina de origen animal, humano o biotecnológico como mezclas de las mismas. Los principios activos hipoglucémicos eficaces por vía oral comprenden preferentemente sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de la glucosidasa y agonistas de PPAR-gamma.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con insulina.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con una sulfonilurea, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida o gliclazida.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con una biguanida, tal como a modo de ejemplo y preferentemente metformina.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un derivado de meglitinida, tal como a modo de ejemplo y preferentemente repaglinida o nateglinida.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la glucosidasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente miglitol o acarbosa.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de DPP-IV, tal como a modo de ejemplo y preferentemente sitagliptina y vildagliptina.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma por ejemplo de la clase de las tiazolidindionas, tales como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- 25 Por agentes que disminuyen la tensión arterial se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, bloqueadores de receptores beta, bloqueadores de receptores alfa y diuréticos.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, valsartán, candesartán, embusartán, olmesartán o telmisartán.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebitolol, epanolol o bucindolol.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista del receptor de aldosterona o mineralocorticoide, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista del receptor de vasopresina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente conivaptán, tolvaptán, lixivaptán o SR-121463.

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

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

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

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

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

- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la trombina, tales como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, dabigatrán, bivalirudina o clexane.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A. Ejemplos

Abreviaturas usadas:

ac.	acuoso
s a	singlete ancho (en RMN)
Ejm.	ejemplo
c	concentración
d	doblete (en RMN)
dd	doblete de doblete (en RMN)
CCF	cromatografía en capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en rendimiento)
ee	exceso enantiomérico
EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
ent	enantiómero / enantioméricamente puro
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
P.f	punto de fusión
EM-CG	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión

	cat.	catalítico
	conc.	concentrado
	EM-CL	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
	Lit.	(cita) bibliográfica
5	MeCN	acetonitrilo
	min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
	NMP	N-metilpirrolidona
10	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
	c	cuadruplete (en RMN)
	rac.	racémico
	RP-HPLC	HPLC en fase inversa
	TA	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención (en HPLC)
15	s	singlete (en RMN)
	t	triplete (en RMN)
	t-Bu	terc-butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
20	THF	tetrahidrofurano
	dilu.	diluido

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

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

30 Procedimiento 2 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: 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 10 % de B → 7,0 min 95 % de B → 9,0 min 95 % de B; horno: 35 °C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 7,0 min 2,0 ml/min → 9,0 min 2,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

35 Procedimiento 3 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 µ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 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.

40 Procedimiento 4 (EM-CL): instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm. Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 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.

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

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

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

55 Procedimiento 8 (EM-CL): instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 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 9 (EM-CL): instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 $^{\circ}$ C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 10 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 x 4,6 mm; eluyente A: 11 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 10 % de B \rightarrow 7,0 min 95 % de B \rightarrow 9,0 min 95 % de B; horno: 35 $^{\circ}$ C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min \rightarrow 7,0 min 2,0 ml/min \rightarrow 9,0 min 2,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 11 (EM-CL): instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 mm; eluyente A: 11 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 0,2 min 100 % de A \rightarrow 2,9 min 30 % de A \rightarrow 3,1 min 10 % de A \rightarrow 5,5 min 10 % de A; horno: 50 $^{\circ}$ C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

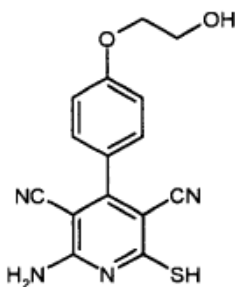
Procedimiento 12 (EM-CL): tipo de aparato de EM: M-40 DCI (NH₃); tipo de aparato de HPLC: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70 %) / litro de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B \rightarrow 0,5 min 2 % de B \rightarrow 4,5 min 90 % de B \rightarrow 6,5 min 90 % de B \rightarrow 6,7 min 2 % de B \rightarrow 7,5 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 13 (EM-CL): instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml) \rightarrow 5,00 min 100 % de A; horno: 50 $^{\circ}$ C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:

Ejemplo 1A

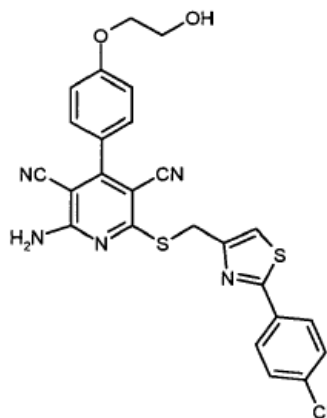
2-Amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



La preparación se realizó tal como se describe en el documento WO 03/053441 para el ejemplo 6 (1ª etapa). EM-CL (procedimiento 4): Rt = 1,73 min; EM (ESlpos): m/z = 313 [M+H]⁺.

Ejemplo 2A

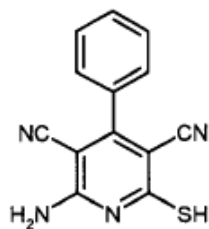
2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



5 La preparación se realizó tal como se describe en el documento WO 03/053441 para el ejemplo 6 (2ª etapa). EM-CL (procedimiento 10): Rt = 5,69 min; EM (ESIpos): m/z = 520 [M+H]⁺.

Ejemplo 3A

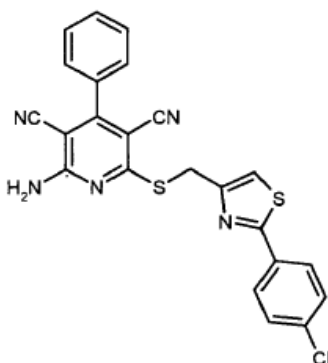
2-Amino-4-fenil-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



10 La preparación se realizó tal como se describe en el documento WO 03/053441 para el ejemplo 6 (1ª etapa). EM (ESIpos): m/z = 253 (M+H)⁺

Ejemplo 4A

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



15 Se mezclaron 5,0 g (19,82 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 5,0 g (59,45 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y 5,32 g (21,80 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol en 100 ml de DMF absoluta y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 700 ml de agua. El precipitado producido se separó por filtración a través de una frita de vidrio y se lavó con agua. El residuo se secó a vacío.

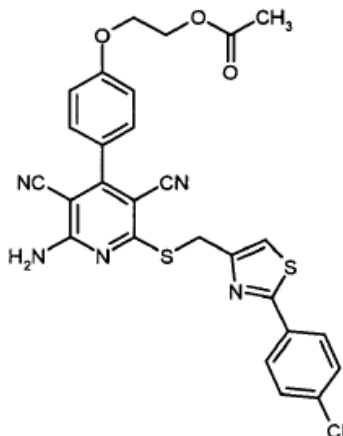
Rendimiento: 9,25 g (93 % d. t., 92 % de pureza)

EM-CL (procedimiento 4): Rt = 4,26 min; EM (ESIpos): m/z = 460 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 7A

Acetato 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 disolvieron 500 mg (0,96 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 1,9 ml de anhídrido de ácido acético y se calentaron durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agitó posteriormente durante diez minutos. El precipitado producido se separó por filtración y se suspendió en 8 ml de etanol, se agitó brevemente y se separó por filtración otra vez. El precipitado se secó a vacío.

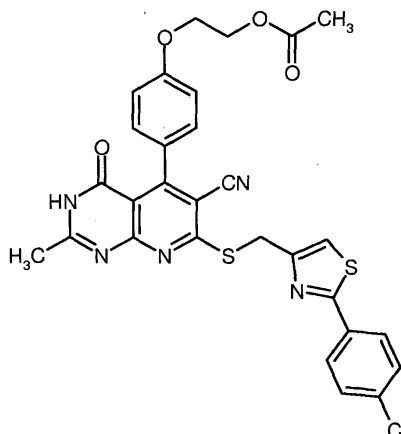
Rendimiento: 422 mg (77 % d. t.)

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,38-4,35 (m, 2H), 4,29-4,25 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

EM-CL (procedimiento 7): Rt = 4,08 min; EM (ESlpos): m/z = 562 [M+H]⁺.

Ejemplo 8A

Acetato de 2-{4-[7-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-6-ciano-2-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi}etilo



15 Se disolvieron 200 mg (0,36 mmol) del compuesto del ejemplo 7A en 0,7 ml de anhídrido de ácido acético y se calentaron durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agitó posteriormente durante diez minutos. El precipitado producido se separó por filtración y se suspendió en 8 ml de etanol, se agitó brevemente y se separó por filtración otra vez. El precipitado se secó a vacío y a continuación se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

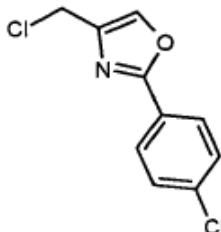
Rendimiento: 24 mg (11 % d. t.)

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,28-8,00 (s a, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 2H), 4,32-4,23 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

25 EM-CL (procedimiento 7): Rt = 2,39 min; EM (ESlpos): m/z = 604 [M+H]⁺.

Ejemplo 12A

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



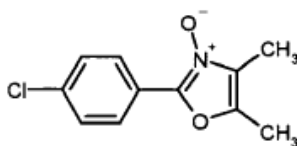
5 Se combinaron 408 mg (3,21 mmol) de 1,3-dicloroacetona y 500 mg (3,21 mmol) de 4-clorobenzamida y se agitaron durante 1 h a 135 °C. A continuación se enfrió hasta TA y se mezcló cuidadosamente con 1,1 ml de ácido sulfúrico conc. y se agitó posteriormente durante 5 min. La mezcla se vertió cuidadosamente en hielo. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. Tras el secado se usó el producto bruto sin purificación adicional en la siguiente reacción.

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

10 EM-CL (procedimiento 11): Rt = 3,78 min; EM (ESIpos): m/z = 228 [M].

Ejemplo 13A

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



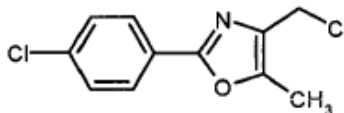
15 Se dispusieron 1,00 g (9,89 mmol) de diacetilmonoxima y 1,53 g (10,88 mmol) de 4-clorobenzaldehído en 2 ml (34,94 mmol) de ácido acético glacial. Después se introdujo durante 30 min gas cloruro de hidrógeno con enfriamiento con hielo de la mezcla de reacción. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con 10 ml de dietiléter. Precipitó un precipitado que se separó por filtración y se lavó dos veces con 2 ml cada vez de dietiléter. El precipitado se resuspendió en aproximadamente 5 ml de agua y se ajustó básicamente la suspensión con solución acuosa de amoníaco al 25 %. Entonces se extrajo cuatro veces con 10 ml cada vez de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente en rotavapor. El residuo se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

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

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

Ejemplo 14A

25 4-(Clorometil)-2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol



30 Se dispuso 1,00 g (4,47 mmol) del compuesto del ejemplo 13A en 15 ml de cloroformo y se mezcló cuidadosamente con 1,5 ml (16,10 mmol) de oxicluro de fósforo. La mezcla de reacción se calentó durante 30 min con agitación a reflujo. A continuación se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se ajustó de manera débilmente básica mediante la adición de solución acuosa de amoníaco al 25 %. La mezcla se extrajo tres veces con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 5 ml cada vez de agua y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó en rotavapor. El residuo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

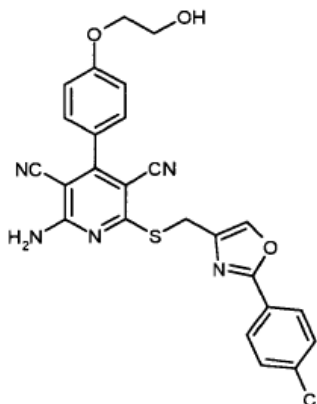
Rendimiento: 1,33 g (96 % d. t., 78 % de pureza)

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

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

Ejemplo 15A

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



5 Se disolvieron 500 mg (1,60 mmol) del ejemplo 1A, 365 mg (1,60 mmol) del ejemplo 12A y 403 mg (4,80 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 11 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con aproximadamente 5 ml de agua y se agitó posteriormente durante 1 h. El precipitado formado se separó por filtración y se secó a 40 °C en una estufa. Una purificación adicional es posible mediante HPLC (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 /15 µm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

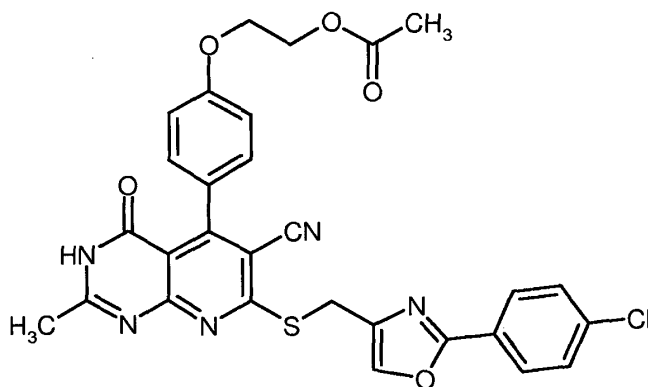
Rendimiento: 665 mg (77 % d. t.)

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (s, 1H), 8,31-7,89 (s a, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (c, 2H).

EM-CL (procedimiento 3): Rt = 2,53 min; EM (ESlpos): m/z = 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 23A

15 Acetato de 2-{4-[7-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-6-ciano-2-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi}etilo



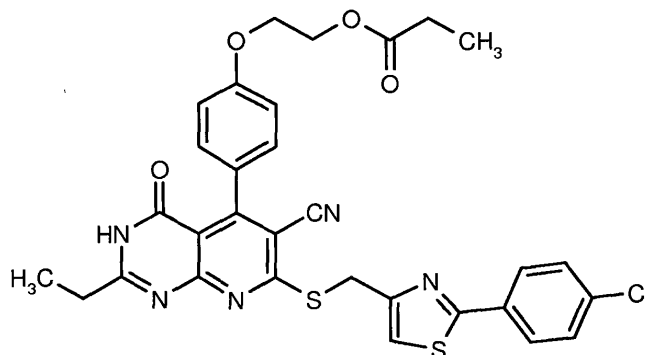
20 Se llevaron a reflujo 770 mg (1,528 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo durante 1 h en 2,883 ml (30,557 mmol) de anhídrido de ácido acético. A continuación se mezcló la mezcla de reacción enfriada con ácido clorhídrico 1 N, se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua y dietiléter y se secó a vacío. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 102 mg (11 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,15 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,38-4,35 (m, 2H), 4,31-4,29 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

25 EM-CL (procedimiento 5): Rt = 2,29 min; EM (ESlpos): m/z = 588 [M+H]⁺.

Ejemplo 24A

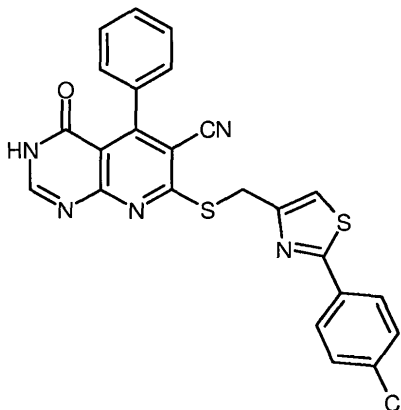
Propanoato de 2-{4-[7-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-6-ciano-2-etil-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi}etilo



- 5 Se llevaron a reflujo 100 mg (0,192 mmol) de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo durante 1 h en 0,493 ml (3,846 mmol) de anhídrido de ácido propanoico. A continuación se purificó la mezcla de reacción enfriada directamente por medio de HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 44 mg (36 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,13 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,40-4,37 (m, 2H), 4,31-4,29 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,35 (c, 2H), 1,14 (t, 3H), 1,03 (t, 3H). EM-CL (procedimiento 5): Rt = 2,61 min; EM (ESIpos): m/z = 632 [M+H]⁺.

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

- 15 7-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-oxo-5-fenil-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



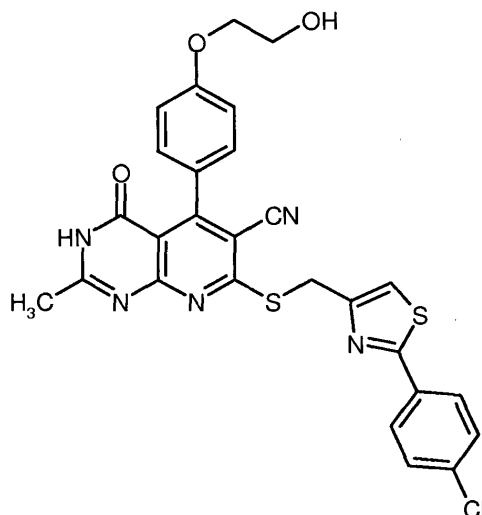
Se prepararon siete mezclas de reacción de los siguientes parámetros:

Se disolvieron 50 mg (0,11 mmol) del ejemplo 4A en 200 ml de THF, se mezclaron con 0,6 ml (16,3 mmol) de ácido fórmico y se irradiaron durante 30 min a 180 °C en el microondas.

- 20 Las siete soluciones de reacción se combinaron y se vertieron cuidadosamente en una mezcla de solución semiconcentrada de hidrogenocarbonato de sodio y éster etílico del ácido acético (fuerte desarrollo de gases). Las dos fases se separaron, la fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de una HPLC preparativa [Chromasil, agua/acetonitrilo + 0,3 % de ácido fórmico]. Se obtuvieron 32 mg, que se separaron otra vez por medio de HPLC preparativa [Waters Symmetry C 18, 7 μm, 300 x 19 mm; eluyente: acetonitrilo + 0,2 % de ácido trifluoroacético; flujo 25 ml/min; TA; detección: 210 nm].
- 25 Rendimiento: 4 mg (1 % d. t.)
- 30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,61 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 2H), 4,80 (s, 2H). EM-CL (procedimiento 10): Rt = 5,39 min; EM (ESIpos): m/z = 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

7-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)tio)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



- 5 Se dispusieron 24 mg (0,04 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 2.3 ml de una mezcla 2:1 de dioxano y agua y con 1,9 mg (0,08 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Se añadieron a esto otros 1,9 mg (0,08 mmol) de hidróxido de litio y se agitaron otra vez durante 4 h. La mezcla de reacción se mezcló con 2 ml de agua. Se extrajo en total tres veces con 4 ml en cada caso de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5).

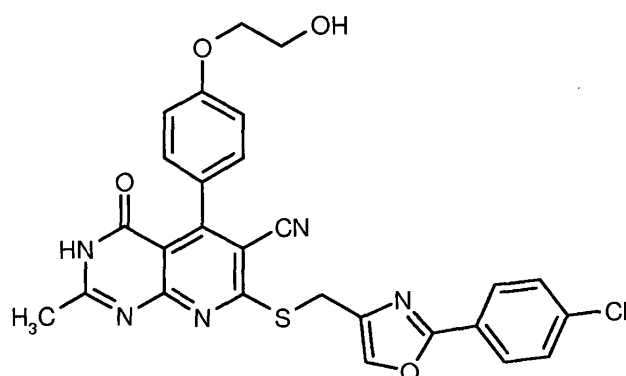
Rendimiento: 15 mg (68 % d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,14 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,89 (t, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,78-3,73 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

- 15 EM-CL (procedimiento 3): Rt = 2,74 min; EM (ESIpos): m/z = 562 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

7-([2-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



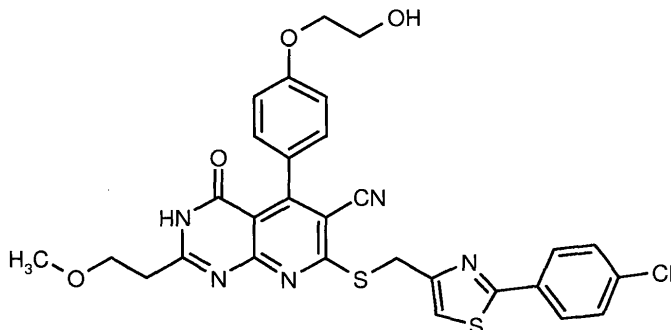
- 20 Se dispusieron 95 mg (0,162 mmol) de acetato de 2-{4-[7-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-6-ciano-2-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi}etilo en 10 ml de mezcla de dioxano/agua 2:1, se mezclaron con 7,7 mg (0,323 mmol) de hidróxido de litio y se agitaron durante 5 h a TA. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el agente secante se separó por filtración y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 88 mg (99 % d. t.) del compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,15 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 2,25 (s, 3H).

EM-CL (procedimiento 6): Rt = 1,27 min; EM (ESIpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

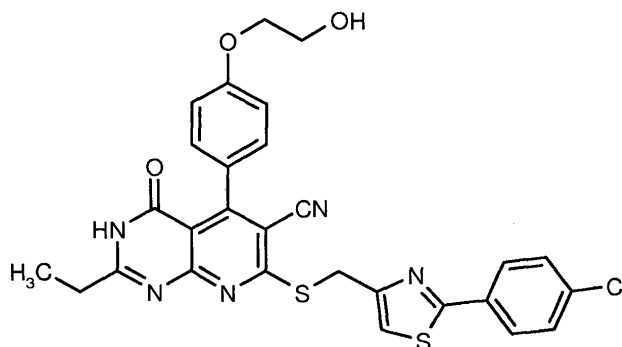
7-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-(2-metoxietil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



- 5 Se mezclaron 100 mg (0,192 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo con 731 mg (3,846 mmol) de anhídrido de ácido 3-metoxipropanoico y se agitaron durante 1 h a 140 °C. A continuación se purificó la mezcla de reacción por medio de HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 51 mg (44 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,41-8,02 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,40-4,38 (m, 2H), 4,29-4,27 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,57 (t, 2H). EM-CL (procedimiento 6): Rt = 1,48 min; EM (ESIpos): m/z = 606 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

- 15 7-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-2-etil-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



- 20 Se dispusieron 40 mg (0,063 mmol) de propanoato de 2-{4-[7-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-ciano-2-etil-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]fenoxi}etilo en 4 ml de mezcla de dioxano/agua 2:1, se mezclaron con 3 mg (0,127 mmol) de hidróxido de litio y se agitaron a TA. Tras 3 h se purificó la mezcla de reacción por medio de HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 27 mg (70 % d. t.) del compuesto objetivo.
- RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,13 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).
- EM-CL (procedimiento 6): Rt = 1,39 min; EM (ESIpos): m/z = 576 [M+H]⁺.

25 B. Evaluación de la actividad farmacológica y fisiológica

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

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

- 30 Se transfectan de manera estable células de la línea permanente CHO (*Chinese Hamster Ovary*, ovario de hámster chino) con el ADNc para los subtipos A1, A2a y A2b de receptor de adenosina. Los receptores A1 de adenosina están acoplados a través de proteínas G_i y los receptores A2a y A2b de adenosina a través de proteínas G_s a la adenilato ciclasa. De manera correspondiente se inhibe o se estimula la formación de AMPc en la célula. Mediante un promotor dependiente de AMPc se modula después la expresión de la luciferasa. La prueba de la luciferasa se optimiza, con el objetivo de alta sensibilidad y reproducibilidad, baja varianza y buena idoneidad para la realización

en un sistema robotizado, mediante la variación de varios parámetros de prueba, tales como por ejemplo densidad celular, duración de la fase de cultivo y de la incubación de prueba, concentración de forskolina y composición del medio. Para la caracterización farmacológica de las células y para la selección de sustancias asistida por robot se usa el siguiente protocolo de prueba:

- 5 Los cultivos madre se cultivan en medio DMEM/F12 con FCS (suero de ternera fetal) al 10 % a 37 °C con CO₂ al 5 % y respectivamente se dividen tras 2-3 días 1:10. Se siembran en placa cultivos de prueba con 2000 células por pocillo en placas de 384 pocillos y se dejan actuar durante aproximadamente 48 horas a 37 °C. Entonces se sustituye el medio por una solución de cloruro de sodio fisiológica (cloruro de sodio 130 mM, cloruro de potasio 5 mM, cloruro de calcio 2 mM, HEPES 20 mM, cloruro de magnesio hexahidratado 1 mM, hidrogenocarbonato de sodio 5 mM, pH 7,4). Las sustancias que van a someterse a prueba disueltas en DMSO se pipetea en una serie de dilución de 5×10^{-11} M a 3×10^{-6} M (concentración final) a los cultivos de prueba (concentración final máxima de DMSO en la mezcla de reacción de prueba: 0,5%). 10 minutos más tarde se añade forskolina a las células A1 y a continuación se incuban todos los cultivos durante cuatro horas a 37 °C. Después se añade a los cultivos de prueba 35 µl de una solución constituida por el 50% de reactivo de lisis (hidrogenofosfato de disodio 30 mM, glicerina al 10 %, Triton X100 al 3 %, TrisHCl 25 mM, ditioneitol (DTT) 2 mM, pH 7,8) y hasta el 50 % de solución de sustrato de luciferasa (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricina 10 mM, sulfato de magnesio 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8), se agita aproximadamente durante 1 minuto y se mide la actividad de la luciferasa con un sistema de cámara. Se determinan los valores de CE₅₀, es decir las concentraciones en las que en caso de la célula A1 se inhibe un 50% de la respuesta de la luciferasa o en caso de las células A2b y A2a se alcanza el 50 % de la capacidad de estimulación máxima con la sustancia correspondiente. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos el compuesto análogo a adenosina NECA (5-N-etilcarboxamido-adenosina), que se une con alta afinidad a todos los subtipos de receptor de adenosina y tiene una acción agonista [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357, 1-9 (1998)].

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

Tabla 1

N.º de ejemplo	CE ₅₀ A1 [nM] (1µM forskolina)	CE ₅₀ A2a [nM]	CE ₅₀ A2b [nM]
10	0,4	1370	213

B-2. Estudio en vasos aislados

- 30 Se prepara la arteria caudalis a partir de ratas anestesiadas y se fija en un aparato convencional para medir vasos aislados. Los vasos se perfunden en un baño caliente y se contraen con fenilefrina. La dimensión de la contracción se determina por medio de un medidor de contracción. A los vasos contraídos previamente se les proporcionan las sustancias de prueba y se mide la reducción de la contracción de los vasos. Una reducción de la contracción corresponde a una dilatación de los vasos. Como valor CE₅₀ de una sustancia de prueba con respecto a sus propiedades relajantes se indica la concentración con la que se reduce la contracción de los vasos hasta un 50 %.

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

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

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

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

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

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

expresión de la luciferasa.

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

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

Para la prueba en el formato de placas de 384 pocillos se siembran en placa las células con 2000 células/pocillo en 25 μl /pocillo de medio de siembra y se cultiva hasta la prueba de sustancias a 37 °C con dióxido de carbono al 5%. Las células A2a y A2b se siembran en placa 24 h antes de la prueba de sustancias en medio con aditivos y FCS al 5%, usándose para las células A2a como medio básico DMEM/F12 y para las células A2b OptiMEM (n.º de catálogo 31985-047; Gibco). Las células A1-G α 16 se siembran en placa 48 h antes de la prueba de sustancias en OptiMEM con FCS dializado al 2,5 % y aditivos. El día de la prueba, antes de la adición de la sustancia, se sustituye el medio por 25 μl de tampón Cafty (n.º catálogo T21-154; PAA) con cloruro de calcio 2 mM y BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1 %. De las sustancias que van a someterse a prueba disueltas en DMSO se aplican series de dilución en tampón Cafty con cloruro de calcio 2 mM y BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1 % y a una concentración adecuada del agonista. Se pipetea las sustancias en una concentración final de 5×10^{-5} M a $2,56 \times 10^{-11}$ M a los cultivos de prueba, no permitiendo que el contenido en DMSO en las células supere el 0,5 %. Como agonista se usa para las células A2a y A2b NECA (5-N-etilcarboxamido-adenosina) en una concentración final de 30 nM, lo que corresponde aproximadamente a la concentración CE₅₀. Para las células A1-G α 16 se usa CPA (N6-ciclopentil-adenosina) 25 nM como agonista, lo que corresponde aproximadamente a la concentración CE₇₅. Tras la adición de las sustancias se incuban las placas de células durante 3-4 h a 37 °C con dióxido de carbono al 5%. A continuación se mezclan las células directamente antes de la medición con 25 μl de una solución, constituida en un 50 % por reactivo de lisis (hidrogenofosfato de disodio 30 mM, glicerina al 10 %, Triton X-100 al 3 %, TrisHCl 25 mM, ditiotreitól (DTT) 2 mM, pH 7,8) y en un 50 % por solución de sustrato de luciferasa (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricina 10 mM, sulfato de magnesio 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8). La actividad de la luciferasa se detecta con un lector de luminiscencia. Se determinan los valores CI₅₀, es decir la concentración con la que se inhibe la respuesta de luciferasa causada por los respectivos agonistas en un 50 %. Como antagonista de referencia se usa para las células A2a y A2b ZM241385 y para las células A1-G α 16 DPCPX (1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina).

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

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

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

Preparación:

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

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

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

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

Preparación:

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

Solución administrable por vía oral:

5 Composición:

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

Preparación:

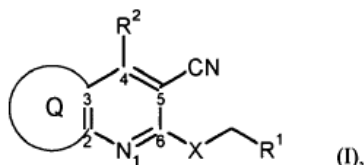
10 El compuesto según la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

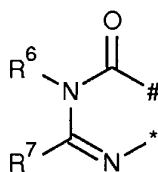
15 El compuesto según la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I),



5 en la que
el anillo Q representa un grupo de fórmula



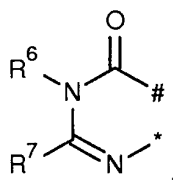
en la que

- * significa el sitio de unión al átomo C2,
significa el sitio de unión al átomo C3,
R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o alilo,
pudiendo estar alquilo (C₁-C₄) sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo y amino,
R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino o di-alquil-(C₁-C₄)-amino,
pudiendo estar alquilo (C₁-C₄) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxilo, metoxilo y amino,
X representa S u O,
R¹ representa heteroarilo de 5 a 10 miembros,
pudiendo estar heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y N'-alquil-(C₁-C₄)-piperazino, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
pudiendo estar fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo,
R² representa cicloalquilo (C₅-C₆), heterociclilo de 5 ó 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
en donde cicloalquilo (C₅-C₆) puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, oxo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino y di-alquil-(C₁-C₆)-amino,
pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) y alcoxilo (C₁-C₆) sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇),
pudiendo estar cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
y
en donde heterociclilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de oxo, tioxo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino y cicloalquilo (C₃-C₇),
pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, oxo, hidroxilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-carboniloxilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino y cicloalquilo (C₃-C₇),
pudiendo estar cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
y
pudiendo estar alquil-(C₁-C₆)-carbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

- y
 pudiendo estar cicloalquilo (C₃-C₇) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
 y
 5 en donde fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), cicloalcoxilo (C₃-C₇) y -NR^AR^B,
 pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de flúor,
 y
 10 pudiendo estar alcoxilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, amino, monoalquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino,
 y
 15 pudiendo estar cicloalcoxilo (C₃-C₇) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
 y
 representando
 R^A hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
 20 pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) por su parte sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),
 R^B hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo o cicloalquil-(C₃-C₇)-sulfonilo,
 pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) por su parte sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, amino, monoalquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino,
 25 y
 pudiendo estar cicloalquilo (C₃-C₇) por su parte sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxilo (C₁-C₄),
 o
 30 pudiendo formar dos sustituyentes adyacentes en el fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos un 1,3-dioxolano o 2,2-difluoro-1,3-dioxolano,

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

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

- 35 * significa el sitio de unión al átomo C2,
 # significa el sitio de unión al átomo C3,
 R⁶ representa hidrógeno o metilo,
 R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 X representa S u O,
 40 R¹ representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
 estando heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
 en donde fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo,
 45 hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,
 R² representa ciclohexilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo o piridilo,
 en donde ciclohexilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),
 50 pudiendo estar alcoxilo (C₂-C₄) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de hidroxilo y metoxilo
 y
 en donde piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-carbonilo,
 55 pudiendo estar alquilo (C₁-C₄) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del

grupo de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilcarboniloxilo y etilcarboniloxilo,

y

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

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

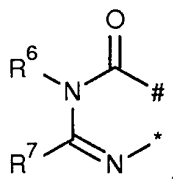
pudiendo estar alcoxilo (C₂-C₄) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y amino,

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

15 pudiendo estar alcoxilo (C₂-C₄) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo y amino,

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

3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



en la que

20 * significa el sitio de unión al átomo C2,

significa el sitio de unión al átomo C3,

R⁶ representa hidrógeno o metilo,

y

25 R⁷ representa hidrógeno o metilo,

X representa S u O,

R¹ representa heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

estando heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

30 en donde fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

R² representa fenilo, pirazolilo o piridilo,

35 en donde fenilo y piridilo pueden estar sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄),

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

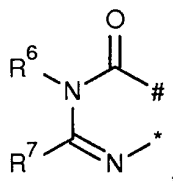
y

40 donde pirazolilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄),

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

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

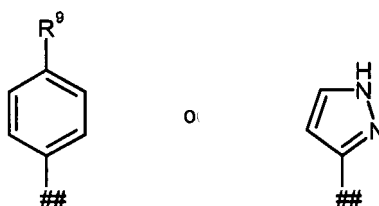
4. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que el anillo Q representa un grupo de fórmula



45 en la que

* significa el sitio de unión al átomo C2,
significa el sitio de unión al átomo C3,
R⁶ representa hidrógeno,

5 y
R⁷ representa hidrógeno o metilo,
X representa S u O,
R¹ representa tiazolilo o oxazolilo,
estando tiazolilo y oxazolilo sustituidos con un sustituyente fenilo, pudiendo estar fenilo sustituido con un
10 sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, metoxilo, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,
y
pudiendo estar tiazolilo y oxazolilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano,
metilo, etilo, metoxilo, amino, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,
R² representa un grupo de fórmula

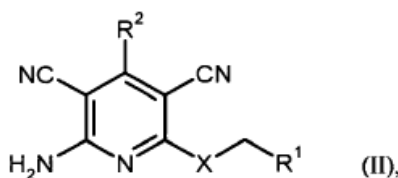


15 en la que
significa el sitio de unión al biciclo, en la que
R⁹ representa hidrógeno o alcoxilo (C₁-C₄),
pudiendo estar alcoxilo (C₂-C₄) sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo,

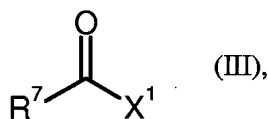
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

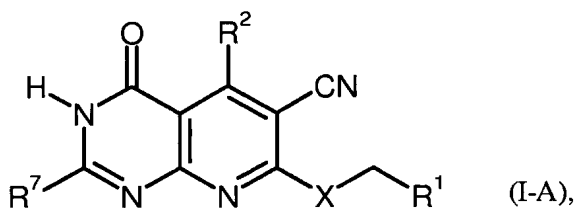
[A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



25 en la que X, R¹ y R² tienen respectivamente los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de fórmula (III)



30 en la que R⁷ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y
X¹ representa hidroxilo o -OC(O)R⁷,
en el que R⁷ tiene el significado indicado anteriormente,
para dar un compuesto de fórmula (I-A)



en la que X, R¹, R² y R⁷ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
a continuación los compuestos resultantes de fórmula (I-A) se transforman dado el caso con los (i) disolventes
y/o (ii) las bases o los ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

6. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.
- 5 8. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.
- 10 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular e hipertensión.
- 10 10. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.
11. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 15 12. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por los principios activos que modifican el metabolismo lipídico, antidiabéticos, principios activos que reducen la tensión arterial y agentes de acción antitrombótica.
- 20 13. Fármaco según las reivindicaciones 11 ó 12 para el tratamiento y/o la prevención de cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular e hipertensión.
14. Fármaco según las reivindicaciones 11 ó 12 para el tratamiento y/o la prevención de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.