

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 917**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2009 PCT/EP2009/001352**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2009 WO09112155**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2009 E 09720733 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2274299**

54 Título: **Dicianopiridinas sustituidas con heteroarilo y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

11.03.2008 DE 102008013587

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

24.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 590 917 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dicianopiridinas sustituidas con heteroarilo y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

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

10 La adenosina, un nucleósido de purina, está presente en todas las células y se libera bajo múltiples 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 ejerce entonces funciones como sustancia de tipo hormona o neurotransmisor.

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 la perfusión de los vasos coronarios. Además actúa sobre la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, 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 la sangre.

20 Estas acciones de la adenosina tienen como fin aumentar el suministro de oxígeno a los órganos afectados o regular el metabolismo de estos órganos para alcanzar con ello una adaptación del metabolismo de los órganos a la perfusión de los órganos en condiciones isquémicas o hipóxicas.

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

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

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

35 A este respecto se observa, en el caso de agonistas A1 (acoplamiento preferentemente a través de proteínas G_i) una reducción del contenido de AMPc intracelular (preferentemente después de la preestimulación directa de la adenilato ciclasa mediante forskolina). Correspondientemente, los agonistas A2a y A2b (acoplamiento preferentemente a través de proteínas G_s) conducen a un aumento y los antagonistas A2a y A2b, a una disminución en el contenido de AMPc de las células. En el caso de los receptores A2, una preestimulación directa de la adenilato ciclasa por forskolina no es de ayuda.

40 La activación de receptores A1 mediante agonistas A1 específicos conduce, en el ser humano, a una reducción dependiente de la frecuencia de la frecuencia cardiaca, sin tener ninguna influencia sobre la tensión arterial. Por tanto, los agonistas A1 selectivos podrían ser adecuados, entre otras cosas, para el tratamiento de angina pectoral y fibrilación auricular.

45 El efecto cardioprotector de los receptores A1 en el corazón se puede aprovechar, entre otras cosas, gracias a la activación de estos receptores A1 por agonistas A1 específicos para el tratamiento y la protección de órganos en el infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, revascularizaciones quirúrgicas, exámenes mediante catéter cardiaco y trasplantes de órganos.

50 La activación de receptores A2b por adenosina o agonistas A2b específicos conduce a una reducción de la tensión arterial a través del ensanchamiento de los vasos. La reducción de la tensión arterial está acompañada por un aumento reflejo de la frecuencia cardiaca. El aumento de la frecuencia cardiaca se puede reducir mediante la activación de receptores A1 por agonistas A1 específicos.

55 La inhibición de receptores A1 mediante antagonistas A1 específicos en el ser humano tiene un efecto uricosúrico, natriurético así como, con ahorro de potasio, diurético sin influir en la tasa de filtración glomerular y, por tanto, de protección renal. Por tanto, los antagonistas A1 selectivos pueden ser adecuados, entre otras cosas, para el tratamiento de insuficiencia cardiaca descompensada aguda e insuficiencia cardiaca crónica. Además, se pueden

emplear para la protección renal en nefropatía y en otras enfermedades renales.

En los adipocitos, la activación de receptores A1 causa una inhibición de la lipólisis. El efecto de agonistas A1 sobre el metabolismo lipídico conduce, por tanto, 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 el caso de diabéticos, a la reducción de la resistencia a la insulina y a la mejora de la sintomatología.

La selectividad de receptor que se ha mencionado anteriormente se puede determinar mediante el efecto de las sustancias en líneas celulares que expresan, después de la transfección estable con el correspondiente ADNc, los respectivos subtipos de receptor (véase en cuanto a esto el documento M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis", J. Biol. Chem. 267 (1992), páginas 10764-10770, cuya divulgación se incluye de este modo en su totalidad por referencia).

El efecto de las sustancias en tales líneas celulares se puede registrar mediante medición bioquímica del mensajero intracelular AMPc (véase en cuanto a esto el documento K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998), páginas 1-9, cuya divulgación se incluye de este modo en su totalidad por referencia).

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

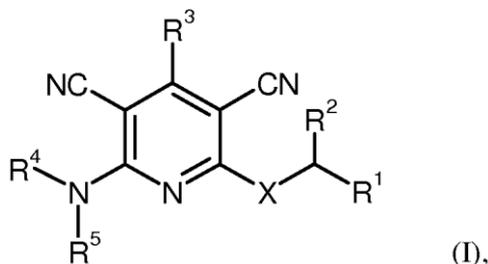
En los documentos WO 01/25210, WO 02/070484, WO 02/070485, WO 2008028590, WO 2008064788 y WO 2008/064789 se desvelan 2-tio- o 2-oxi-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas como ligandos de receptor de adenosina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En el documento WO03/053411 se describen 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas de forma específica como ligandos selectivos del receptor A1 de adenosina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. No obstante, se ha mostrado que estos compuestos en relación con sus propiedades físico-químicas, tales como, por ejemplo, su solubilidad y/o capacidad de formulación, y/o con respecto a sus propiedades *in vivo*, tales como, por ejemplo, su comportamiento farmacocinético, su relación dosis-efecto y/o su ruta de metabolización, presentan desventajas.

Están indicadas diversas 3-tienil-3,5-dicianopiridinas en el banco de datos Chemical Abstracts sin indicaciones más detalladas en relación con la preparación y el uso.

Se describen 2-amino-3,5-dicianopiridinas sustituidas en J. Med. Chem. 2007, 50, 65-73 para el tratamiento de infecciones por priones. El documento JP 09-132529 describe aminopiridinas como inhibidores de NO-sintasa. El documento JP 10-324687 reivindica pirroles sustituidos como fungicidas. Además se desvelan en el documento WO 01/62233 distintos derivados de piridina y pirimidina así como su uso como moduladores del receptor de adenosina. Se reivindican 3,5-dicianopiridinas sustituidas como agentes de apertura de canal de potasio dependientes de calcio para el tratamiento de enfermedades urológicas en los documentos EP 1 302 463-A1 y JP 2003-183254. En el documento WO 03/091246 se describen piridinas y pirimidinas sustituidas con pirrol como inhibidores de cinasa para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer.

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

El objeto de la presente invención son compuestos de Fórmula (I)



en la que

X se refiere a O o S,

R¹ se refiere a heteroarilo de 5 o 6 miembros,
 estando sustituido heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente
 5 entre sí, del grupo halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (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, cicloalquil-(C₃-C₇)-aminocarbonilo,
 10 aminosulfonilo, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminosulfonilo, di-alquil-(C₁-C₆)-aminosulfonilo, alquil-(C₁-C₆)-
 sulfonilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N'-alquil-(C₁-C₄)-piperazino, pirrolidinocarbonilo,
 piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N'-alquil-(C₁-C₄)-piperazinocarbonilo, fenilo y
 heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados, independientemente entre sí, del grupo halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), difluorometilo,
 15 trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-
 alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo,

R² se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R³ se refiere a tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo,
 oxadiazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo,

20 pudiendo estar sustituidos tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo,
 triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente
 entre sí, del grupo halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₇) y -NR^AR^B,

en la que alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados,
 independientemente entre sí, del grupo flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄),
 hidroxicarbonilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino

25 y

en la que cicloalcoxi (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados,
 independientemente entre sí, del grupo alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxi (C₁-C₄)

y

en la que

30 R^A se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

en la que, a su vez, alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor

y

en la que, a su vez, alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo hidroxilo
 y alcoxi (C₁-C₄),

35 R^B se refiere a hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo
 o cicloalquil-(C₃-C₇)-sulfonilo, pudiendo estar sustituido, a su vez, alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes flúor
 y pudiendo estar sustituido, a su vez, alquilo (C₁-C₆) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados,
 independientemente entre sí, del grupo cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo,
 40 amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino y cicloalquil-(C₃-C₇)-amino, y pudiendo estar
 sustituido, a su vez, cicloalquilo (C₃-C₇) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí,
 del grupo alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxi (C₁-C₄)

o

45 R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que
 puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y puede estar sustituido con 1 o 2
 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxi (C₁-
 C₄),

R⁴ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

50 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí,
 del grupo hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcocicarbonilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino y
 di-alquil-(C₁-C₄)-amino,

R⁵ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí,
 del grupo hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino
 y di-alquil-(C₁-C₄)-amino

o

5 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxi (C₁-C₄), así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales.

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

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por lo tanto, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar de forma conocida los constituyentes estereoisoméricamente unitarios.

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

20 Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. También están comprendidas sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas en sí, que, sin embargo, se pueden usar para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

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

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

En el marco de la presente invención, los sustituyentes, a menos que no se especifique de otro modo, tienen el siguiente significado:

40 Alquilo se refiere en el marco de la invención a un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. 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.

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

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

50 Alcoxi se refiere en el marco de la invención a un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 o 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 o 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi y *n*-hexoxi.

Cicloalcoxi se refiere en el marco de la invención a un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono que está unido a través de un átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan:

ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi.

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

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

10 Di-alquilamino se refiere en el marco de la invención a un grupo amino con dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o distintos que presentan, en cada caso, 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino lineales o ramificados con en cada caso 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.

Cicloalquilamino se refiere en el marco de la invención a un grupo amino con un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino y cicloheptilamino.

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

25 Di-alquilaminocarbonilo se refiere en el marco de la invención a un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o distintos con en cada caso 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto dialquilaminocarbonilo con en cada caso 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, *N-terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metilaminocarbonilo, *N-n*-pentil-*N*-metilaminocarbonilo y *N-n*-hexil-*N*-metilaminocarbonilo.

30 Cicloalquilaminocarbonilo se refiere en el marco de la invención a un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo y cicloheptilaminocarbonilo.

Mono-alquilaminosulfonilo se refiere en el marco de la invención a un grupo amino que está enlazado a través de un grupo sulfonilo y que presenta un sustituyente alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, *n*-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, *n*-butilaminosulfonilo y *terc*-butilaminosulfonilo.

40 Di-alquilaminosulfonilo se refiere en el marco de la invención a un grupo amino que está enlazado a través de un grupo sulfonilo y que presenta dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados iguales o distintos con en cada caso 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilaminosulfonilo, *N,N*-dietilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-metil-*N-n*-propilaminosulfonilo, *N-n*-butil-*N*-metilaminosulfonilo y *N-terc*-butil-*N*-metilaminosulfonilo.

45 Alquilsulfonilo se refiere en el marco de la invención a 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.

50 Cicloalquilsulfonilo se refiere en el marco de la invención a un resto carbociclo saturado monocíclico 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.

Alquilsulfonilamino se refiere en el marco de la invención a un grupo amino con un sustituyente alquilsulfonilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono y que está enlazado con el átomo de N a través del grupo sulfonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, *n*-propilsulfonilamino, *iso*-propilsulfonilamino, *n*-butilsulfonilamino, *terc*-butilsulfonilamino, *n*-pentilsulfonilamino y *n*-hexilsulfonilamino. Heterociclo se refiere en el marco de la invención a un heterociclo saturado con en total de 4 a 7 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y que 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: azetidino, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino y tiomorfolino. Se prefiere azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

5 Heteroarilo se refiere en el marco de la invención a un heterociclo aromático monocíclico (compuesto heteroaromático) con, en total, 5 o 6 átomos de anillo que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o, dado el caso, a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: furilo, pirrolo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino, pirazino y triazino.

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

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

15 En las fórmulas del grupo a las que se puede referir R^3 , el punto final de la línea en la que se encuentra un símbolo * no se refiere solo a un átomo de carbono o un grupo CH_2 , sino que es parte del enlace al átomo en cada caso indicado al cual está unido R^3 .

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

En el marco de la presente invención se prefieren compuestos de Fórmula (I), en la que

X se refiere a O o S,

25 R^1 se refiere a heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando sustituido heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), mono-alquil- (C_1-C_4) -amino, di-alquil- (C_1-C_4) -amino, hidroxicarbonilo, alcoxi- (C_1-C_4) -carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil- (C_1-C_4) -amino-carbonilo, di-alquil- (C_1-C_4) -aminocarbonilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N' -alquil- (C_1-C_4) -piperazino, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

30 en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4), difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo y alcoxi- (C_1-C_4) -carbonilo,

R^2 se refiere a hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

35 R^3 se refiere a pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo,

40 pudiendo estar sustituido pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4) y $-NR^A R^B$,

en la que alquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_4) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

45 en la que alquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_2-C_4) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, N,N -dimetilamino y N,N -dietilamino,

y

en la que

R^A se refiere a hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

50 en la que alquilo (C_1-C_4) a su vez puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo hidroxilo y alcoxi (C_1-C_4),

R^B se refiere a hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

en la que alquilo (C_1-C_4) a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4) e hidroxicarbonilo,

R⁴ se refiere a hidrógeno o metilo,

R⁵ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo, metoxi y etoxi,

5 o
R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, metoxi y etoxi así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de Fórmula (I) en la que

X se refiere a O o S,

R¹ se refiere a heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando sustituido heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N'-alquil-(C₁-C₄)-piperazino, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros, en la que fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

R² se refiere a hidrógeno o metilo,

R³ se refiere a pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo, pudiendo estar sustituido pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄) y NR^AR^B, en la que alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₂-C₄) pueden estar sustituidos 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, amino, metilamino, etilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino,

y

en la que

R^A se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en la que alquilo (C₁-C₄) a su vez puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

R^B se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en la que alquilo (C₁-C₄) a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) e hidroxicarbonilo,

R⁴ se refiere a hidrógeno o metilo,

R⁵ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo, metoxi y etoxi,

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, metoxi y etoxi así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el marco de la presente invención se prefieren muy en particular compuestos de Fórmula (I), en la que

X se refiere a S

R¹ se refiere a oxazolilo, tiazolilo o piridilo,

estando sustituido piridilo con un sustituyente seleccionado del grupo ciano, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo,

y

pudiendo estar sustituido piridilo con un sustituyente seleccionado del grupo flúor, cloro, metilo, etilo y

trifluorometilo,

y

estando sustituidos oxazolilo y triazolilo con un sustituyente fenilo,

en la que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,

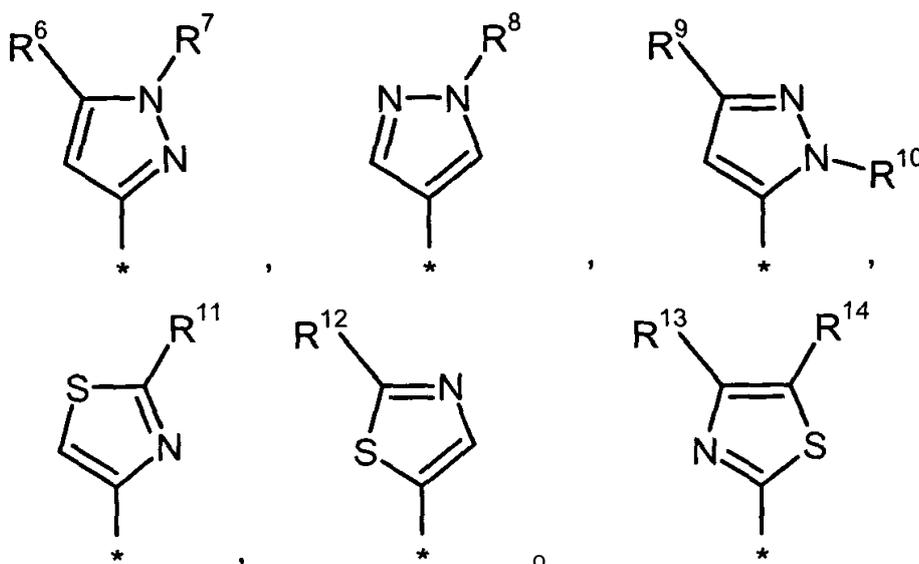
5

y

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

R² se refiere a hidrógeno,

10 R³ se refiere a un grupo de fórmula



en la que

* se refiere al punto del enlace a la piridina

15

y

en la que

R⁶ se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

R⁷ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo o metoxi,

20

R⁸ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo y metoxi,

R⁹ se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

R¹⁰ se refiere a hidrógeno,

25

R¹¹ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo y metoxi,

R¹² se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo y metoxi,

30

R¹³ se refiere a hidrógeno, metilo o etilo y

R¹⁴ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆)

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo y metoxi,

35 R⁴ se refiere a hidrógeno,

R⁵ se refiere a hidrógeno, etilo, *n*-propilo o *sec*-butilo, pudiendo estar sustituido etilo, *n*-propilo y *sec*-butilo con 1 o 2 sustituyentes hidroxilo

o

40 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico o pirrolidínico que puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de Fórmula (I) en la que

X se refiere a O o S,

R¹ se refiere a oxazolilo, tiazolilo o piridilo, estando sustituidos oxazolilo, tiazolilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, *N*-alquil-(C₁-C₄)-piperazino, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en la que fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxycarbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

R² se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R³ se refiere a tien-2-ilo o tien-3-ilo, pudiendo estar sustituidos tien-2-ilo y tien-3-ilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄) y -NR^AR^B,

en la que alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₄) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

en la que alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₂-C₄) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo trifluorometilo, hidroxil, metoxil, etoxil, hidroxycarbonilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino,

y

en la que

R^A se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

en la que alquilo (C₁-C₄) a su vez puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo hidroxil y alcoxi (C₁-C₄),

R^B se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

en la que a su vez alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxil, alcoxi (C₁-C₄) e hidroxycarbonilo,

R⁴ se refiere a hidrógeno o metilo,

R⁵ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxil, metoxil y etoxil,

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de N, O o S y que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo alquilo (C₁-C₄), hidroxil, metoxil y etoxil, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de Fórmula (I) en la que

X se refiere a O o S,

R¹ se refiere a oxazolilo, tiazolilo o piridilo, estando sustituidos oxazolilo, tiazolilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, *N*-alquil-(C₁-C₄)-piperazino, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en la que fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxycarbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

R² se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R³ se refiere a tien-2-ilo o tien-3-ilo,

pudiendo estar sustituidos tien-2-ilo y tien-3-ilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄) y -NR^AR^B,

en la que alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₂-C₄) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo, amino, metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino y *N,N*-dietilamino,

y

en la que

R^A se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

en la que alquilo (C₁-C₄) a su vez puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

R^B se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

en la que a su vez alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) e hidroxycarbonilo,

R⁴ se refiere a hidrógeno o metilo,

R⁵ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo, metoxi y etoxi,

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de N, O o S y que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, metoxi y etoxi, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el marco de la presente invención se prefieren también muy en particular compuestos de Fórmula (I) en la que

X se refiere a S,

R¹ se refiere a oxazolilo, tiazolilo o piridilo,

estando sustituido piridilo con un sustituyente seleccionado del grupo ciano, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo

y

pudiendo estar sustituido piridilo con un sustituyente seleccionado del grupo flúor, cloro, metilo, etilo y trifluorometilo

y

estando sustituidos oxazolilo y tiazolilo con un sustituyente fenilo,

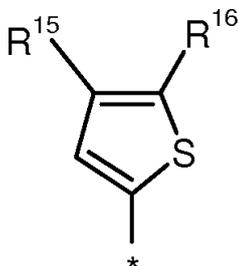
en la que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, hidroxycarbonilo y metoxicarbonilo,

y

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

R² se refiere a hidrógeno,

R³ se refiere a un grupo de fórmula



en la que

* se refiere al punto de enlace a la piridina

y en la que

R¹⁵ se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

R¹⁶ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

en la que alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo y metoxi,

R⁴ se refiere a hidrógeno,

R⁵ se refiere a hidrógeno, etilo, *n*-propilo o *sec*-butilo,

pudiendo estar sustituidos etilo, *n*-propilo o *sec*-butilo con 1 o 2 sustituyentes hidroxilo,

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico o pirrolidinilo que puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

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

5 En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de Fórmula (I) en la que

R¹ se refiere a oxazolilo, tiazolilo o piridilo, estando sustituido piridilo con un sustituyente seleccionado del grupo ciano, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo,

10 y pudiendo estar sustituido piridilo con un sustituyente seleccionado del grupo flúor, cloro, metilo, etilo y trifluorometilo,

y estando sustituidos oxazolilo y triazolilo con un sustituyente fenilo,

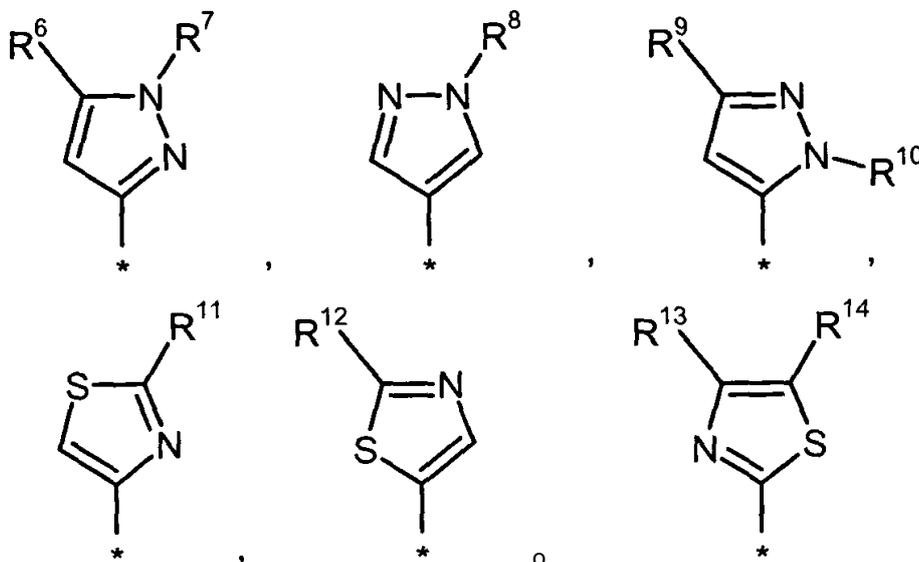
15 en la que fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,

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

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

20 En el marco de la presente invención se prefieren también compuestos de Fórmula (I) en la que

R³ se refiere a un grupo de fórmula



25 en la que
* se refiere al punto del enlace a la piridina

y en la que

R⁶ se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

30 R⁷ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo o metoxi,

R⁸ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo hidroxilo y metoxi,

35 R⁹ se refiere a hidrógeno, metilo o etilo,

R¹⁰ se refiere a hidrógeno,

R¹¹ se refiere a hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

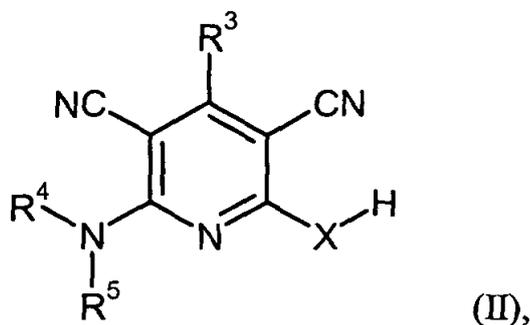
en la que alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente

entre sí, del grupo hidroxilo y metoxi,
 R^{12} se refiere a hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),
 en la que alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente
 entre sí, del grupo hidroxilo y metoxi,
 5 R^{13} se refiere a hidrógeno, metilo o etilo y
 R^{14} se refiere a hidrógeno o alquilo (C_1-C_6)
 en la que alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente
 entre sí, del grupo hidroxilo y metoxi

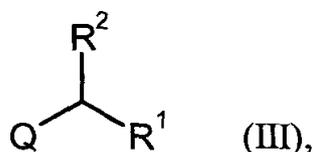
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de Fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar

[A] un compuesto de Fórmula (II)



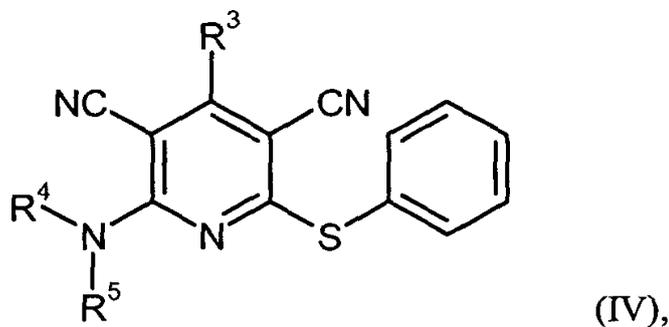
15 en la que X, R^3 , R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de Fórmula (III)



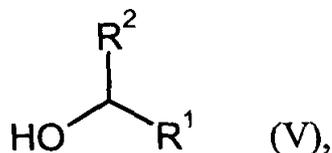
en la que R^1 y R^2 tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente y
 Q se refiere a un grupo saliente adecuado, preferentemente a halógeno, en particular cloro, bromo o yodo
 o a mesilato, tosilato o triflato,

20 o

[B] en el caso de que X se refiera a O, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (IV)



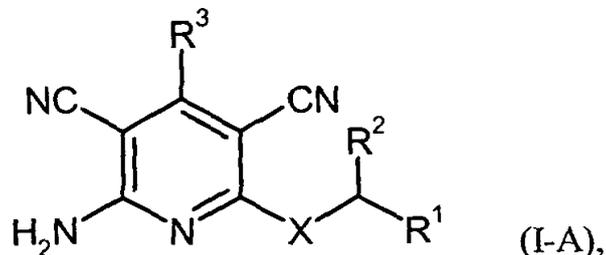
en la que R^3 , R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de Fórmula (V)



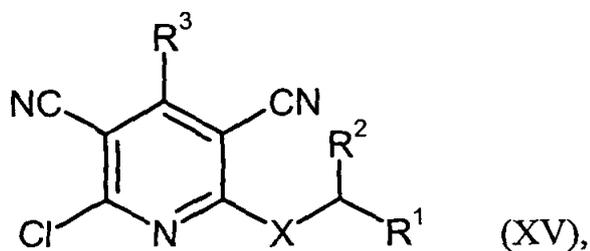
25

en la que R¹ y R² tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente
o

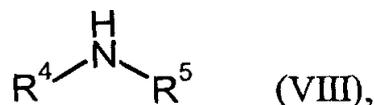
[C] se convierte un compuesto de Fórmula (I-A)



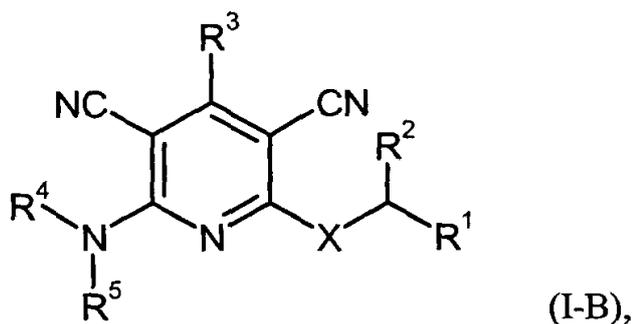
5 en la que R¹, R² y R³ tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, en primer lugar con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en un compuesto de Fórmula (XV)



10 en la que R¹, R² y R³ tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, y al hacer reaccionar el mismo a continuación con un compuesto de Fórmula (VIII)



15 en la que R⁴ y R⁵ tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, y siendo al menos uno de los dos restos R⁴ y R⁵ distintos de hidrógeno, hasta dar un compuesto de Fórmula (I-B)



en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente, y siendo al menos uno de los dos restos R⁴ y R⁵ distintos de hidrógeno,

20 a continuación se escinden grupos protectores dado el caso presentes y los compuestos resultantes de Fórmula (I) se convierten dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los compuestos de Fórmula (I-A) y los compuestos de Fórmula (I-B) forman conjuntamente los compuestos de Fórmula (I).

25 En los compuestos de las Fórmulas (II) y (IV) o en los restos R³, R⁴ y/o R⁵ los grupos funcionales dado el caso presentes tales como en particular grupos amino, hidroxilo y carboxilo pueden estar presentes en este procedimiento,

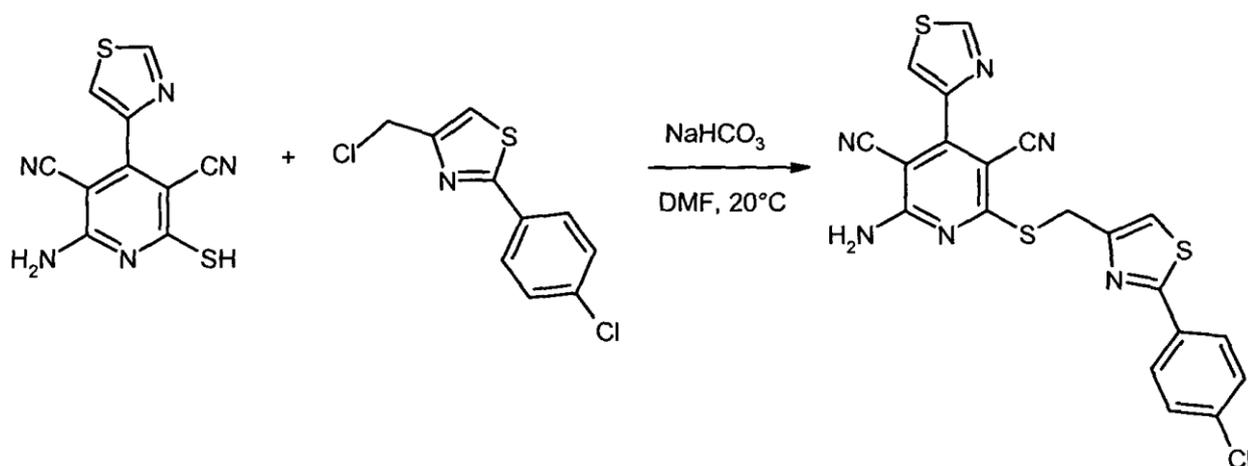
en caso de que sea apropiado o necesario, también en una forma protegida temporalmente. En este sentido, la introducción y la retirada de tales grupos protectores se realiza de acuerdo con procedimientos habituales conocidos por el experto [véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín, 1984].

5 En caso de la presencia de varios grupos protectores, la retirada se puede efectuar dado el caso de forma simultánea en una reacción de una sola etapa o en etapas independientes de la reacción.

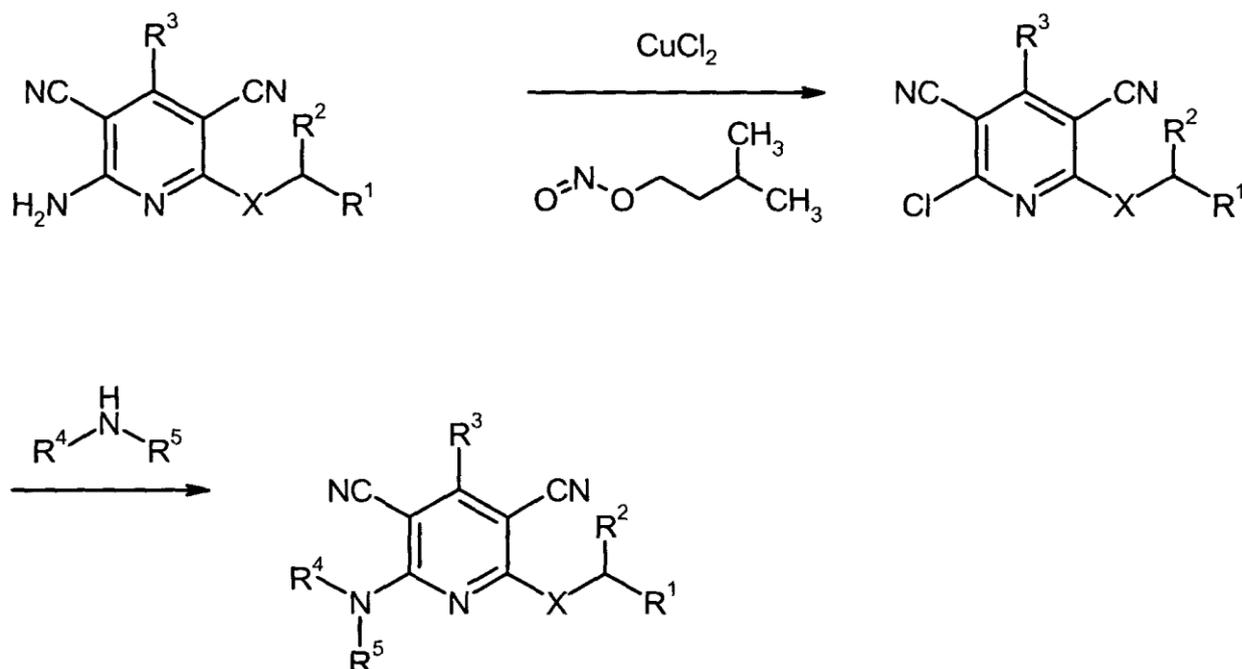
10 Como grupo protector amino se usa preferentemente *tert*-butoxicarbonilo (boc) o benciloxicarbonilo (Z). Para la protección de grupos carboxilo son particularmente adecuados los correspondientes ésteres de metilo, etilo o *tert*-butilo. Para una función hidroxilo se emplea como grupo protector preferentemente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

El procedimiento que se ha descrito anteriormente se puede explicar a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción 1 y 2:

15 **Esquema 1**



Esquema 2



20 Como disolvente para la reacción (II) + (III) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos

tales como éter de dietilo, éter de metil-*terc*-butilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster de etilo de ácido acético o éster de butilo de ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano y clorobenceno u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. Asimismo es posible emplear mezclas de disolventes que se han mencionado anteriormente. Con preferencia se usa dimetilformamida.

Como bases para esta reacción son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen, preferentemente, hidróxidos de metal alcalino tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butillitio o fenillitio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefieren los carbonatos e hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio.

En este caso, la base se puede emplear en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, en particular de 1 a 3 mol, en relación con 1 mol del compuesto de Fórmula (II).

La reacción (II) + (III) se realiza, en general, en un intervalo de temperaturas de -78 °C a +140 °C, preferentemente en el intervalo de -20 °C a +100 °C, en particular a de 0 °C a +60 °C (para X = S) o de +20 °C a +100 °C (para X = O), dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

Como disolventes inertes para la reacción (IV) + (V) son particularmente adecuados éteres acíclicos y cíclicos tales como éter de dietilo, éter de metil-*terc*-butilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano o disolventes dipolares tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP) y piridina. Asimismo es posible emplear mezclas de estos disolventes. Preferentemente se usa 1,2-dimetoxietano.

Como bases para esta reacción son adecuados en particular alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de sodio o potasio, amidas tales como amida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio o compuestos organometálicos tales como butillitio o fenillitio. Preferentemente se usa *terc*-butilato de potasio.

A este respecto, la base se emplea por norma general en una cantidad de 1 a 1,25 mol, preferentemente en una cantidad equimolar, en relación con 1 mol del compuesto de Fórmula (V).

La reacción (IV) + (V) se realiza, en general, en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +120 °C, preferentemente a +20 °C a +100 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

La etapa de procedimiento (I-A) → (XV) se realiza, en general, con una relación molar de 2 a 12 mol de cloruro de cobre (II) y 2 a 12 mol de nitrito de isoamilo en relación con 1 mol del compuesto de Fórmula (I-A).

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

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperaturas de -78 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +100 °C, en particular a de +20 °C a +60 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general trabaja a presión normal.

La etapa del procedimiento (XV) → (VIII) se realiza en general con una relación molar de 1 a 8 mol del compuesto de la Fórmula (VIII) con respecto a 1 mol del compuesto de Fórmula (XV).

Como disolventes para esta etapa del procedimiento son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol y *terc*-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como éter de dietilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres tales como éster de etilo de ácido acético o éster de butilo de ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y clorobenceno u otros disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo, piridina o dimetilsulfóxido. El agua también es adecuada como disolvente. Asimismo

es posible emplear mezclas de estos disolventes. Un disolvente preferente es dimetilformamida.

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +120 °C, en particular a +20 °C a +100 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

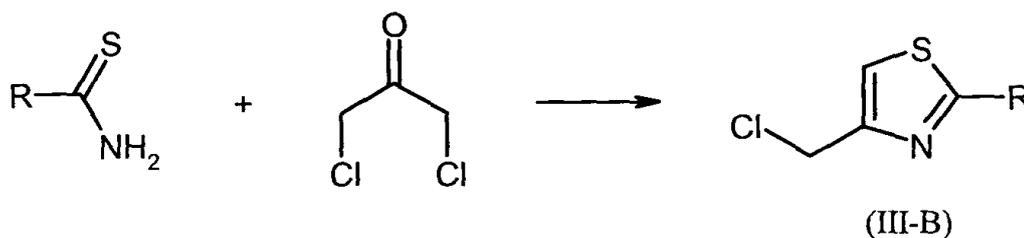
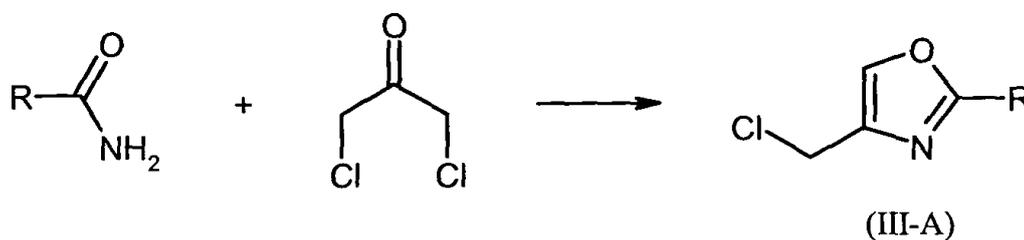
5

Los compuestos de Fórmula (VIII) están disponibles en el mercado, son conocidos por el experto o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos habituales.

Los compuestos de Fórmula (III) están disponibles en el mercado, son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por la bibliografía. Así, por ejemplo, mediante reacción de amidas o tioamidas con 1,3-dihaloacetona se pueden obtener derivados de oxazol y tiazol sustituidos de Fórmulas (III-A) y (III-B) (véase el Esquema 3):

10

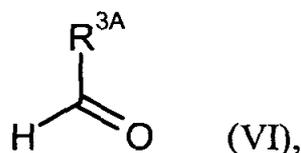
Esquema 3



15

Los compuestos de Fórmula (V) asimismo están disponibles en el mercado o se conocen por la bibliografía o se pueden preparar en analogía a los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo de forma similar a los compuestos de Fórmula (III).

Los compuestos de Fórmula (II), en la que X se refiere a S y R⁴ y R⁵, a hidrógeno, se pueden preparar en analogía a los procedimientos conocidos por la bibliografía, por ejemplo, al hacer reaccionar aldehídos de Fórmula (VI)



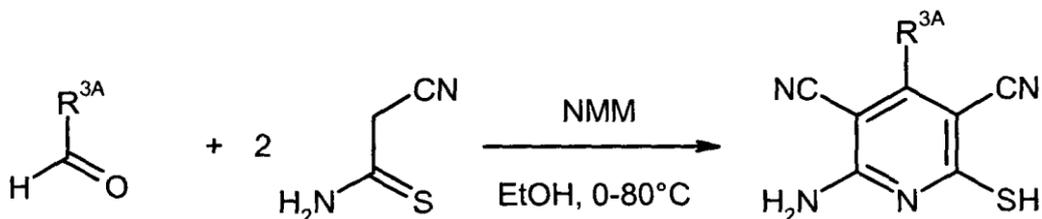
20 en la que

R^{3A} se refiere a tienilo, pirrolilo unido a C, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo unido a C, imidazolilo unido a C, triazolilo unido a C, oxadiazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo unido a C,

que pueden estar sustituidos en el alcance del significado indicado para R³,

25

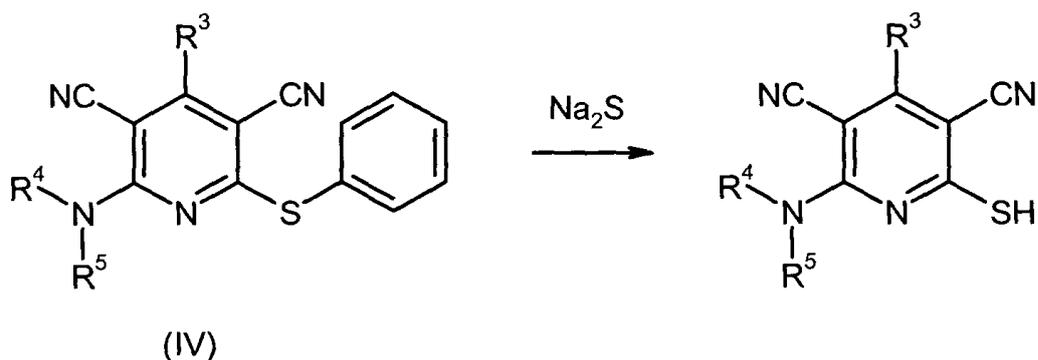
en presencia de una base con dos equivalentes de cianotioacetamida [véase el Esquema 4; compárese, por ejemplo, con Dyachenko y col., Russ. J. Chem. 33 (7), 1014-1017 (1997), 34 (4), 557-563 (1998); Dyachenko y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds 34 (2), 188-194 (1998); Qintela y col., Eur. J.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

Esquema 4

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

Los compuestos de Fórmula (VI) están disponibles en el mercado, son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por la bibliografía.

Los compuestos de Fórmula (II), en la que X se refiere a S, se pueden obtener también partiendo de compuestos de Fórmula (IV) mediante reacción con un sulfuro de metal alcalino. Este procedimiento de preparación se explica mediante el siguiente Esquema de fórmula 5:

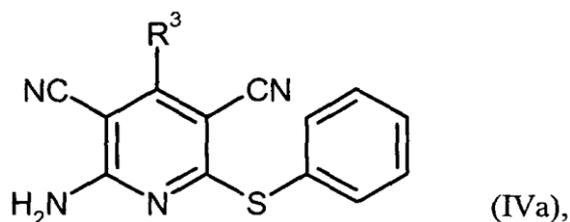
Esquema 5

Como el sulfuro de metal alcalino se emplea preferentemente sulfuro de sodio en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 8 mol, en particular de 1 a 5 mol, en relación con 1 mol del compuesto de Fórmula (IV).

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

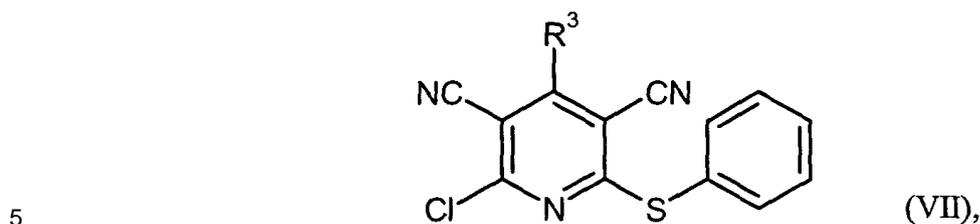
La reacción se realiza en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +120 °C, en particular a +40 °C a +100 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

Se pueden preparar compuestos de Fórmula (IV), en la que al menos uno de los dos restos R⁴ y R⁵ no se refieren a hidrógeno, al convertir compuestos de Fórmula (IVa)



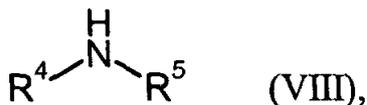
en la que R³ tiene el significado que se ha indicado anteriormente,

en primer lugar con cloruro de cobre(II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en compuestos de Fórmula (VII)



en la que R³ tiene el significado que se ha indicado anteriormente,

y al hacer reaccionar a continuación con un compuesto de Fórmula (VIII)

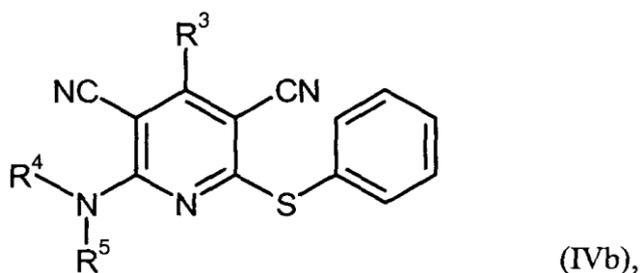


en la que R⁴ y R⁵ tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente,

10 y

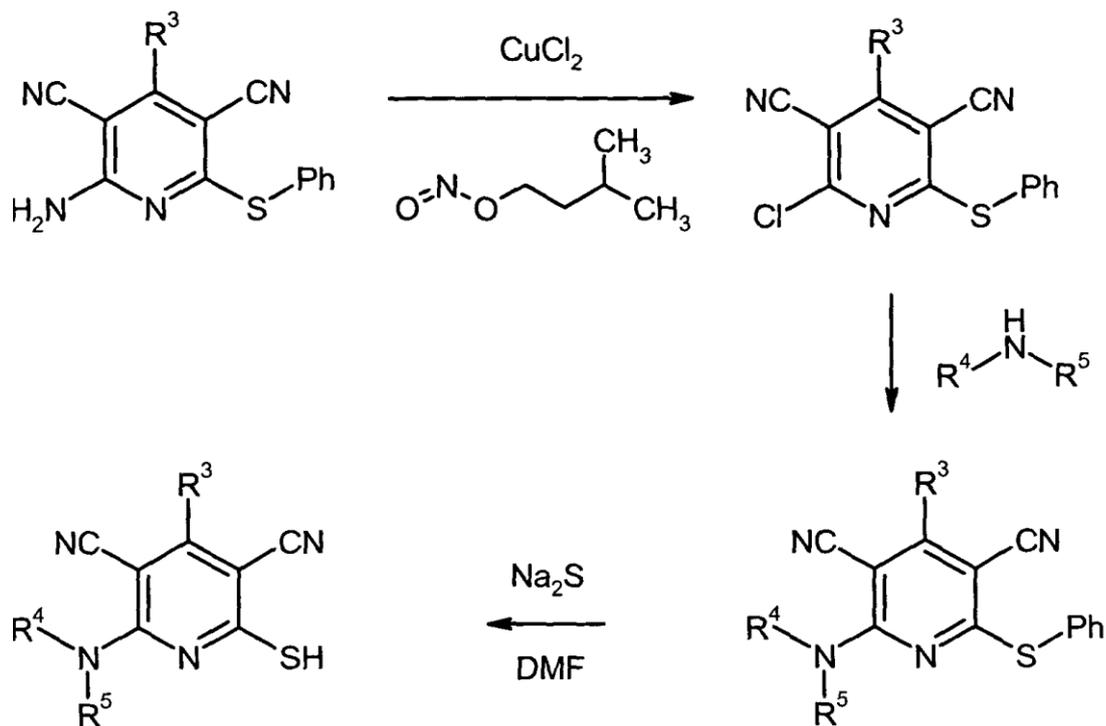
en la que al menos uno de los dos restos R⁴ y R⁵ es distinto de hidrógeno,

hasta dar compuestos de Fórmula (IVb)



en la que R³, R⁴ y R⁵ tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente;

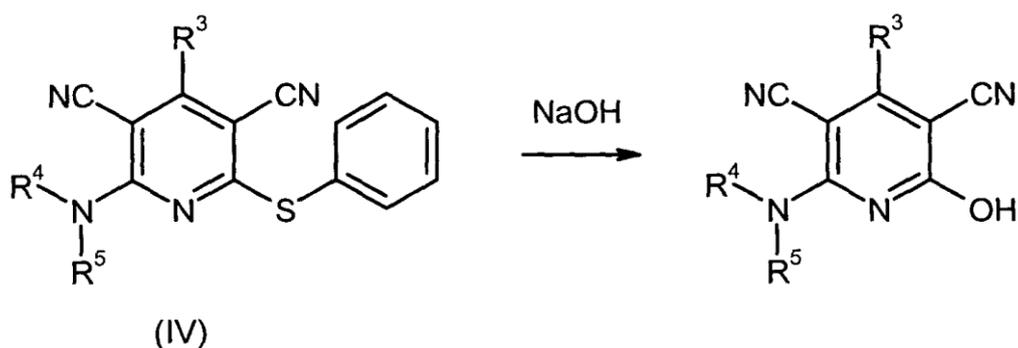
15 dado el caso los mismos entonces se pueden convertir con ayuda de un sulfuro de metal alcalino, tal como se ha descrito anteriormente, en los correspondientes compuestos de Fórmula (II), en la que X se refiere a S y al menos uno de los dos restos R⁴ y R⁵ no se refiere a hidrógeno. Este procedimiento se puede aclarar mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 6

[Ph = fenilo].

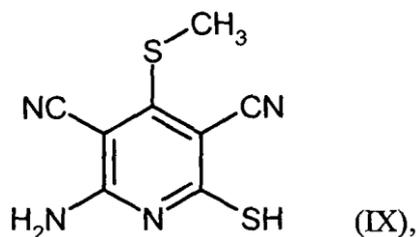
5 Para esta vía de procedimiento se aplican los parámetros de reacción que se han descrito previamente para la secuencia (I-A) \rightarrow (XV) \rightarrow (I-B) tales como disolventes, temperaturas de reacción y relaciones molares de forma análoga.

Se pueden obtener compuestos de Fórmula (II), en la que X se refiere a O, partiendo de compuestos de Fórmula (IV) mediante calentamiento con un hidróxido de metal alcalino. Este procedimiento de preparación se explica mediante el siguiente esquema de reacción:

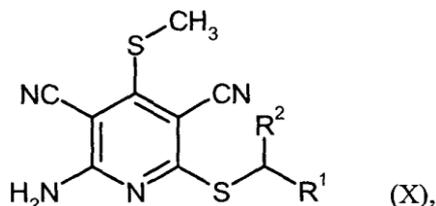
10 **Esquema 7**

15 Como hidróxido de metal alcalino se emplea, preferentemente, un exceso de hidróxido de sodio o potasio. Como disolventes son particularmente adecuados alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol y *tert*-butanol así como sus mezclas con agua. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +120 °C, preferentemente a de +50 °C a +100 °C.

Otros compuestos de Fórmula (II), en la que X se refiere a S y R⁴ y R⁵ a hidrógeno, se pueden preparar al convertir el compuesto de Fórmula (IX)



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



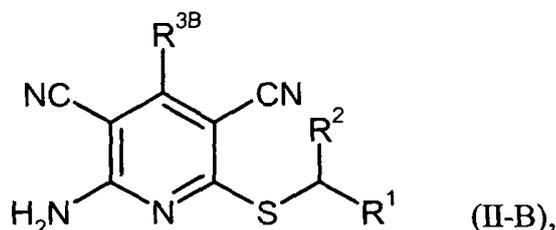
- 5 en la que R^1 y R^2 tienen los significados que se han indicado anteriormente, y al hacer reaccionar el mismo entonces en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de Fórmula (XI)



en la que

- 10 R^{3B} se refiere a pirrolilo unido a N, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo que en cada caso pueden estar sustituidos como en el alcance del significado indicado para R^3 ,

hasta dar compuestos de Fórmula (II-B)



en la que R^1 , R^2 y R^{3B} tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente.

- 15 Como disolventes para la etapa de procedimiento (IX) + (III) \rightarrow (X) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol y *tert*-butanol, cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como éter de dietilo, éter de metil-*tert*-butilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano y dioxano, ésteres tales como éster de etilo de ácido acético o éster de butilo de ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano y clorobenceno u otros
- 20 disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. El agua también es adecuada como disolvente. Asimismo es posible emplear mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente. Preferentemente se usa como disolvente dimetilformamida.

- 25 Como bases para la etapa de procedimiento (IX) + (III) \rightarrow (X) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen, preferentemente, hidróxidos de metal alcalino tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *tert*-butilato de potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butillitio o fenillitio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefieren los
- 30 carbonatos e hidrogenocarbonatos de metal alcalino.

En este caso, la base se puede emplear en una cantidad de 1 a 10 mol, preferentemente de 1 a 5 mol, en particular de 1 a 4 mol, en relación con 1 mol del compuesto de Fórmula (IX).

La reacción se realiza, en general, en un intervalo de temperaturas de -78 °C a +140 °C, preferentemente en el intervalo de -20 °C a +80 °C, en particular a de 0 °C a +50 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

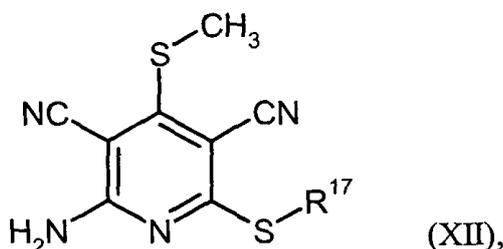
- 5 Como disolventes para la etapa de procedimiento (X) + (XI) → (II-B) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol y *tert*-butanol, cetonas tales como acetona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

La etapa de procedimiento (X) + (XI) → (II-B) se realiza, en general, en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +100 °C, en particular a de +60 °C a +100 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

- 20 Los compuestos de Fórmula (XI) están disponibles en el mercado, son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar en analogía a procedimientos conocidos por la bibliografía.

El compuesto de Fórmula (IX) se puede obtener de forma sencilla mediante reacción de [bis(metiltio)metilen]malononitrilo con cianotioacetamida en presencia de una base tal como trietilamina.

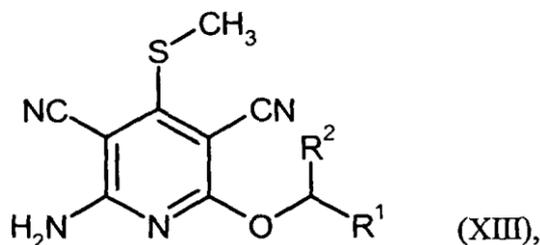
- 25 Se pueden preparar otros compuestos de Fórmula (II), en la que X se refiere O y R⁴ y R⁵ a hidrógeno, al convertir el compuesto de Fórmula (XII)



en la que

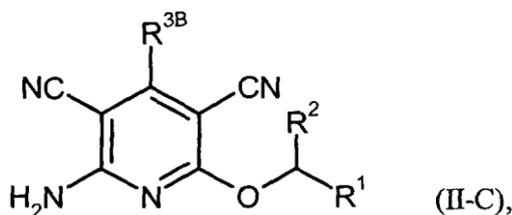
R¹⁷ se refiere a alquilo (C₁-C₄) o fenilo,

- 30 en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de Fórmula (V) en un compuesto de Fórmula (XIII)



en la que R¹ y R² tienen los significados que se han indicado anteriormente,

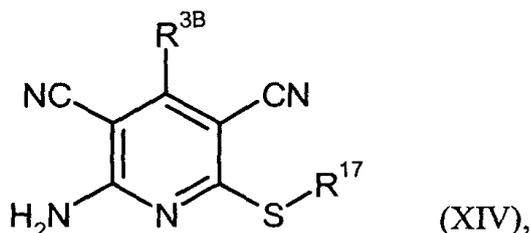
y al hacer reaccionar entonces el mismo en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de Fórmula (XI) hasta dar compuestos de Fórmula (II-C)



en la que R¹, R² y R^{3B} tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente,

o

como alternativa al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XII) en primer lugar en un disolvente inerte o sin disolvente con un compuesto de Fórmula (XI) hasta dar compuestos de Fórmula (XIV)



en la que R^{3B} y R¹⁷ tienen en cada caso los significados que se han indicado anteriormente,

y al convertir el mismo a continuación con un compuesto de Fórmula (V) en compuestos de Fórmula (II-C).

Los compuestos de Fórmula (XII), en la que R¹⁷ se refiere a fenilo, se pueden preparar a partir del compuesto de Fórmula (IX) en analogía al procedimiento descrito en Fujiwara, H. y col., Heterocycles 1993, 36 (5), 1105-1113.

Los compuestos de Fórmula (XII), en la que R¹⁷ se refiere a alquilo (C₁-C₄), se pueden preparar a partir del compuesto de Fórmula (IX) en analogía al procedimiento descrito en Su y col., J. Med Chem. 1988, 31, 1209-1215.

Como disolventes inertes para las reacciones (XII) + (V) y (XIV) + (V) son particularmente adecuados éteres acíclicos y cíclicos tales como éter de dietilo, éter de metil-*tert*-butilo, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano y dioxano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP) y piridina. Asimismo es posible emplear mezclas de estos disolventes. Preferentemente se usa 1,2-dimetoxietano.

Como bases para estas reacciones son adecuados en particular alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *tert*-butilato de sodio o potasio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, sodio o potasio, amidas tales como amida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio o compuestos organometálicos tales como butillitio o fenillitio. Preferentemente se usa *tert*-butilato de potasio.

A este respecto, la base se emplea por norma general en una cantidad de 1 a 1,25 mol, preferentemente en una cantidad equimolar, en relación con 1 mol del compuesto de Fórmula (V).

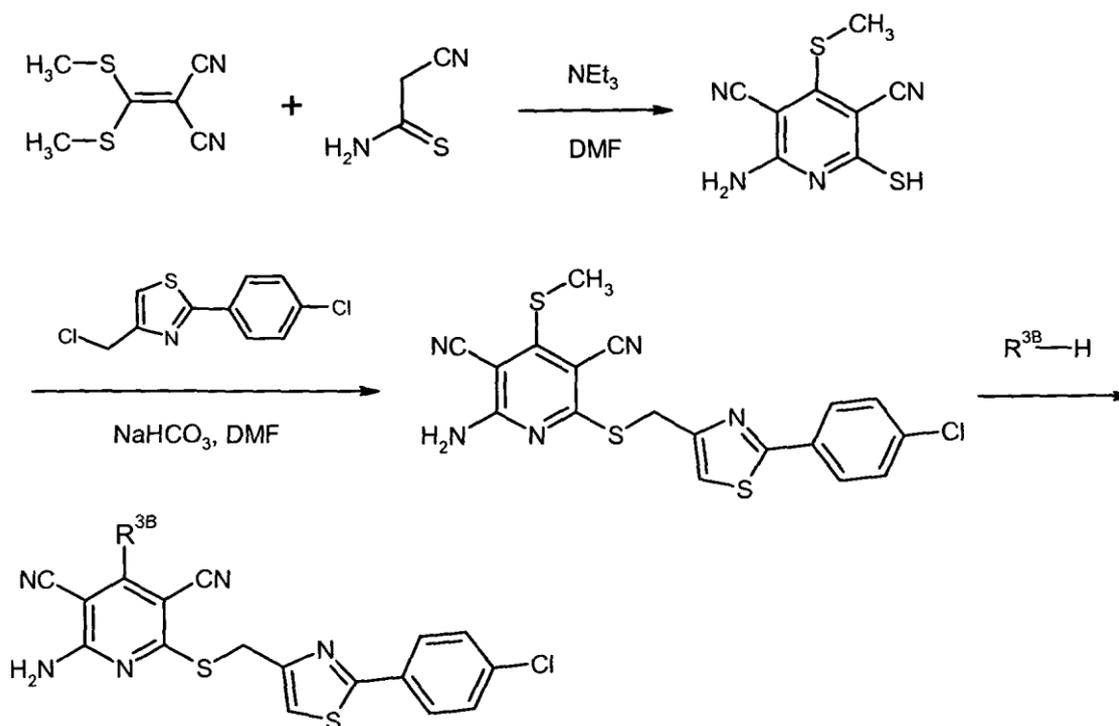
Las reacciones (XII) + (V) y (XIV) + (V) se realizan, en general, en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +120 °C, preferentemente a +20 °C a +100 °C, dado el caso en un microondas. Las reacciones se pueden llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

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

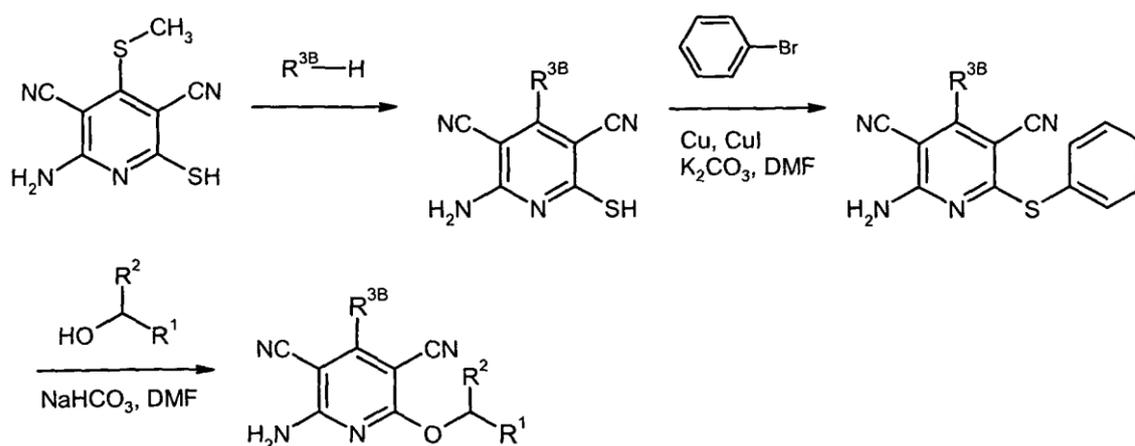
40

Las etapa de procedimiento (XII) o (XIII) + (XI) → (II-C) se realizan, en general, en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +100 °C, en particular a de +60 °C a +100 °C, dado el caso en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

5 **Esquema 8**

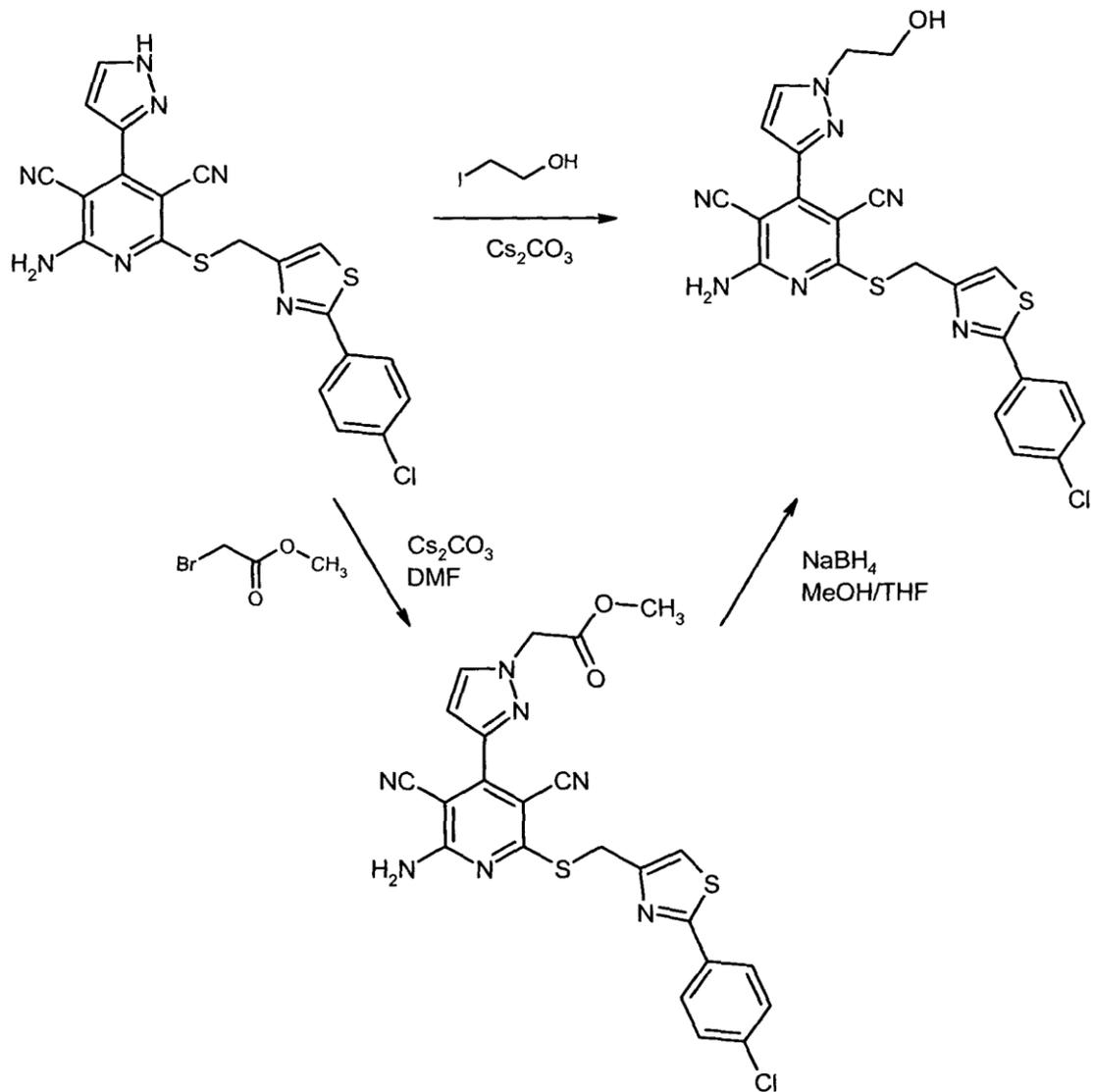


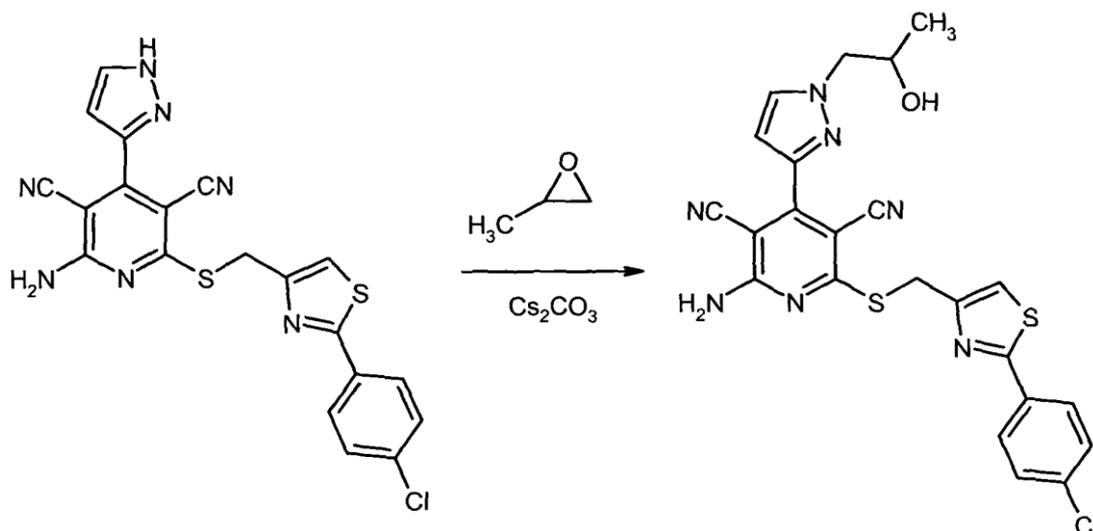
Esquema 9



10 También se pueden preparar dado el caso otros compuestos de acuerdo con la invención mediante transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los indicados en R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ partiendo de los compuestos de Fórmula (I) que se han obtenido de acuerdo con los anteriores procedimientos. Estas transformaciones se llevan a cabo de acuerdo con procedimientos habituales conocidos por el experto y comprenden, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, escisión de éster, eterificación, escisión de éter, formación de carbonamidas, así como introducción y retirada de grupos protectores temporales. Estos procedimientos se aclaran a modo de ejemplo mediante los ejemplos esquemas de reacción:

15

Esquema 10

Esquema 11

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

La eficacia farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar por su efecto como ligandos selectivos potentes en el receptor A1 de adenosina. En este caso actúan como agonistas A1 selectivos o antagonistas A1 selectivos. Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un perfil físico-químico, farmacocinético y/o terapéutico igual o mejorado. Los compuestos de acuerdo con la invención actúan sobre todo como agonistas A1 de adenosina selectivos.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden funcionar, dependiendo de su respectiva estructura, como agonistas de receptor de adenosina completos, como parciales o como antagonistas del receptor de adenosina. En este caso, los agonistas parciales del receptor de adenosina se definen como ligandos del receptor que desencadenan una respuesta funcional en receptores de adenosina que es menor que en el caso de agonistas completos (tal como, por ejemplo, la propia adenosina). Por consiguiente, los agonistas parciales presentan una menor eficacia en relación con la activación del receptor que los agonistas completos.

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

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

En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia cardíaca comprende formas de manifestación de la insuficiencia cardíaca tanto agudas como crónicas al igual que formas de la enfermedad más específicas o relacionadas tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia ventricular derecha,

insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, defectos cardiacos congénitos, defectos de las válvulas cardiacas, insuficiencia cardiaca en caso de defectos de válvulas cardiacas, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, insuficiencia de válvula tricúspide, insuficiencia de válvula tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos combinados de válvulas cardiacas, inflamación del músculo cardiaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardiaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, enfermedades de almacenamiento cardiacas, insuficiencia cardiaca diastólica así como sistólica.

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

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales, en particular de insuficiencia renal. En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia renal comprende formas de manifestación tanto agudas como crónicas de la insuficiencia renal, así como enfermedades renales de base o relacionadas tales como hipoperfusión renal, uropatía obstructiva, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía diabética, pielonefritis, quistes renales y nefroesclerosis que se pueden caracterizar por diagnóstico, por ejemplo, por una excreción anormalmente reducida de creatinina y/o agua, concentraciones anormalmente elevadas en sangre de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales tales como, por ejemplo, glutamilsintetasa, osmolaridad modificada de la de orina o cantidad modificada de orina, microalbuminuria aumentada, 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 de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de manifestaciones secundarias de una insuficiencia renal, tales como, por ejemplo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, alteraciones electrolíticas (por ejemplo hiperpotasemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo óseo y de los hidratos de carbono.

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

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

Finalmente los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear también para la prevención y/o el tratamiento de diabetes, en particular diabetes mellitus, diabetes gestacional, diabetes dependiente de insulina y diabetes no dependiente de insulina, de enfermedades secundarias diabéticas tales como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía, de enfermedades metabólicas (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, intolerancia a glucosa, obesidad (adiposis)) así como de arteriosclerosis y dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de los triglicéridos en plasma postprandiales, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemias combinadas), en particular de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear también para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de la glándula tiroides (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.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades que se han

mencionado anteriormente.

5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado anteriormente, mediante el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención. Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, angina pectoral, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

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

10 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en solitario o, en caso necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

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

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

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

25 • 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;

30

35 • antidiabéticos que se mencionan en Rote Liste 2004/II, capítulo 12, así como a modo de ejemplo y preferentemente aquellos 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 aquellos que se dan a conocer en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861;

40

45 • principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores beta, bloqueadores de receptores alfa, antagonistas de aldosterona, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de ECE, inhibidores de ACE/NEP así como los inhibidores de vasopectidasa; y/o

• agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes,

• diuréticos;

• antagonistas del receptor de vasopresina;

50 • nitratos orgánicos y donadores de NO;

• compuestos de acción ionotrópica positiva;

• compuestos que inhiben la degradación de guanosín 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 sildenafil, vardenafil y tadalafil, así como inhibidores de PDE 3 tales como milrinona;

- 5 • péptidos natriuréticos, tales como por ejemplo “péptido natriurético auricular” (ANP, anaritida), “péptido natriurético de tipo B” o “péptido natriurético cerebral” (BNP, nesiritida), “péptido natriurético de tipo C” (CNP) así como urodilatina;
- agonistas del receptor de prostaciclina (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;
- 10 • 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 15 02/070462 y WO 02/070510;
- 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
- 20 • compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como por ejemplo etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina.

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.

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

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

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

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

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

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

45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con una hormona tiroidea y/o mimético tiroideo, tales como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina o 3,5,3'-triyodotironina (T3).

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

- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib, JTT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 o vacuna de CETP (Avant).
- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR- γ , por ejemplo de la clase de las tiazolidindionas tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR- δ , tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW-501516 o BAY 68-5042.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbedor polimérico del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antioxidante/captador de radicales, tal como a modo de ejemplo y preferentemente probucol, AGI-1067, BO-653 o AEOL-10150.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor 1 cannabinoide, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rimonabant o SR-147778.
- 20 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.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con insulina.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con una sulfonilurea, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida o gliclazida.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con una biguanida, tal como a modo de ejemplo y preferentemente metformina.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un derivado de meglitinida, tal como a modo de ejemplo y preferentemente repaglinida o nateglinida.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la glucosidasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente miglitol o acarbosa.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de DPP-IV, tal como a modo de ejemplo y preferentemente sitagliptina y vildagliptina.
- 40 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.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, valsartán, candesartán, embusartán, olmesartán o telmisartán.
- 50

- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor de aldosterona o mineralocorticoide, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor de vasopresina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente conivaptán, tolvaptán, lixivaptán o SR-121463.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un nitrato orgánico o donador de NO, tal como 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.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un compuesto de acción ionotrópica positiva, tal como a modo de ejemplo y preferentemente glicosidos cardiacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con antisimpatotónicos tales como reserpina, clonidina o alfa-metil-dopa, con agonistas del canal de potasio tales como minoxidilo, diazoxido, dihidralazina o hidralazina, o con sustancias que liberan óxido de nitrógeno tales como nitrato de glicerina o nitroprusiato de sodio.
- 45 Por agentes de acción antitrombótica se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.
- 55 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la trombina, tales como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, dabigatrán, bivalirudina o clexane.
- 60 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofibano o abciximab.
- 65 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- 70 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).
- 75 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.

- 5 Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención combinaciones que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención así como uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo 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 All, antagonistas de receptor de aldosterona y mineralocorticoide, antagonistas del receptor de vasopresina, inhibidores de la agregación de trombocitos y anticoagulantes, así como su uso en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- 10 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.
- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica 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.
- 15 Para estas vías de administración los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.
- Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos gastroresistentes o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, gránulos, pellas, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 20 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o insertando una reabsorción (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.
- 25 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/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.
- 30 Se prefiere la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral y la intravenosa.
- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezcla 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.
- 40 En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.
- 45 Aun 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 la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir estas en varias administraciones individuales a lo largo del día.
- 50 Los ejemplos de realización siguientes explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.
- 55

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 en cada caso al volumen.

A. Ejemplos

5 Abreviaturas usadas:

ac.	acuoso
s a	singlete ancho (en RMN)
Ej.	ejemplo
c	concentración
d	doblete (en RMN)
dd	doblete de doblete (en RMN)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
CF	cromatografía en capa fina
IQC	ionización química directa (en EM)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del valor teórico (en rendimiento)
ee	exceso enantiomérico
IE	ionización por impacto electrónico (en EM)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
Et	etilo
P.f.	punto de fusión
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, a alta presión
cat.	catalítico
conc.	concentrado
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
Lit.	(cita) bibliográfica
MeCN	Acetonitrilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
RMN	espectrometría de resonancia nuclear
c	cuadruplete (en RMN)
rac.	racémico
RP-HPLC	HPLC de fase inversa
TA	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (en RMN)
t	triplete (en RMN)
t-Bu	<i>tert</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
dilu.	diluido

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

10 Procedimiento 1 (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 \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,0 min 5 % de A \rightarrow 4,01 min 90 % de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

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

20 Procedimiento 3 (EM-CL): instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 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 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 1,5 min 10 % de A \rightarrow 2,2 min 10 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

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

10 Procedimiento 5 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Quattro Micro (Micromass); tipo de aparato de 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 (caudal 2,5 ml) \rightarrow 5,00 min 100 % de A; horno: 50 $^{\circ}$ C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

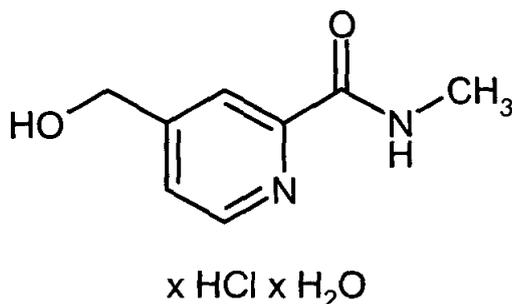
15 Procedimiento 6 (EM-CL): tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Agilent Serie 1100; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,1 min 100 % de B; caudal: 2,5 ml/min; horno: 55 $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

15 Procedimiento 7 (EM-CL): instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 1,2 min 5 % de A \rightarrow 2,0 min 5 de A; horno: 50 $^{\circ}$ C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210 - 400 nm.

Compuestos de partida e intermedios:

20 **Ejemplo 1A**

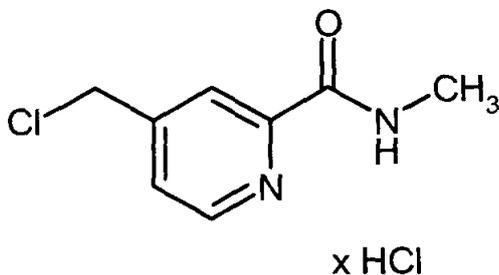
Clorhidrato de 4-(hidroximetil)-*N*-metilpiridin-2-carboxamida monohidrato



La preparación se realizó como se ha descrito en el documento US 6.689.883 para el intermedio H.

Ejemplo 2A

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



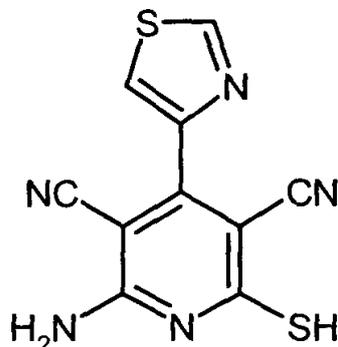
30 Se suspendieron 10 g (45,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 1A en 160 ml de diclorometano y se enfrían a 0 $^{\circ}$ C. Después de la adición de 16,18 g (135,96 mmol) de cloruro de tionilo se calentó la mezcla de reacción a TA y se agitó a TA durante una noche. Después se concentró mediante evaporación la preparación y se secó al alto vacío el residuo. Rendimiento: 10 g (aproximadamente el 100 % del valor teórico).

EM-CL (Método 3): TR = 0,71 min; EM (IENpos): m/z = 185 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,85-8,78 (m, 1H); 8,65 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 4,90 (s, 2H); 2,83 (d, 3H).

Ejemplo 3A

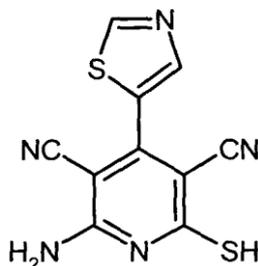
2-amino-6-sulfanil-4-(1,3-tiazol-4-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



5 492 mg (4,349 mmol) de 1,3-tiazol-4-carbaldehído, 871 mg (8,697 mmol) de 2-cianetanotioamida y 880 mg (8,697 mmol) de *N*-metilmorfolina se disolvieron en 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se retiró al vacío el disolvente y se mezcló el residuo con acetonitrilo. Se retiró el sólido mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó la torta de filtro al vacío. Se obtuvieron 181 mg (14 % del valor teórico, 86 % de pureza) del compuesto del título.

EM-CL (Método 1): TR = 0,76 min; EM (IENpos): m/z = 260 [M+H]⁺**10 Ejemplo 4A**

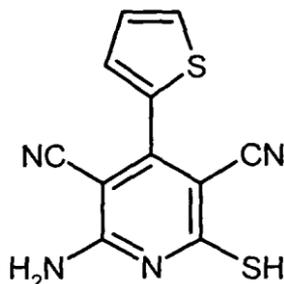
2-amino-6-sulfanil-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



15 1,136 g (9,539 mmol) de 1,3-tiazol-5-carbaldehído, 1,910 g (19,077 mol) de 2-cianetanotioamida y 1,930 g (19,077 mmol) de *N*-metilmorfolina se disolvieron en 20 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente antes de que se retirara al vacío el disolvente. La purificación del residuo se realizó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10:1). Las fracciones que contenían producto se recogieron, se retiró al vacío el disolvente y se mezcló el residuo con acetonitrilo. Después de la filtración y el secado de sólido se obtuvieron 920 mg (37 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM-CL (Método 2): TR = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 260 [M+H]⁺**20 Ejemplo 5A**

2-amino-6-sulfanil-4-tiofen-2-ilpiridin-3,5-dicarbonitrilo

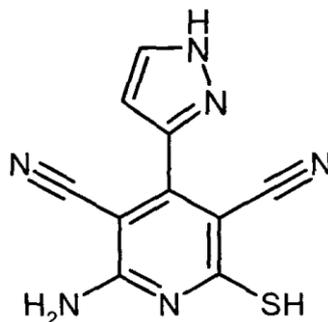


La preparación se realizó de forma análoga al Ejemplo 4A a partir de los correspondientes reactantes.

EM-CL (Método 1): TR = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 258 [M]⁺

Ejemplo 6A

2-amino-4-(1H-pirazol-3-il)-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo



5 0,75 g (7,81 mmol) de 1H-pirazol-3-carbaldehído y 1,56 g (15,61 mmol) de 2-cianotioacetamida se mezclaron en 26 ml de etanol con 1,72 ml (15,61 mmol) de *N*-metilmorfolina y se calentaron a reflujo durante 4 h. Se aspiró el precipitado producido y se lavó con algo de etanol.
Rendimiento: 637 mg (36 % del valor teórico).

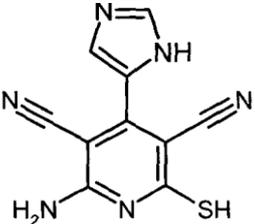
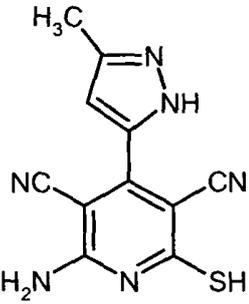
EM-CL (Método 3): TR = 0,44 min; EM (IENpos): m/z = 243 [M+H]⁺.

10 Los ejemplos indicados en la Tabla 1 se prepararon de forma análoga al Ejemplo 6A a partir de los correspondientes reactantes:

Tabla 1:

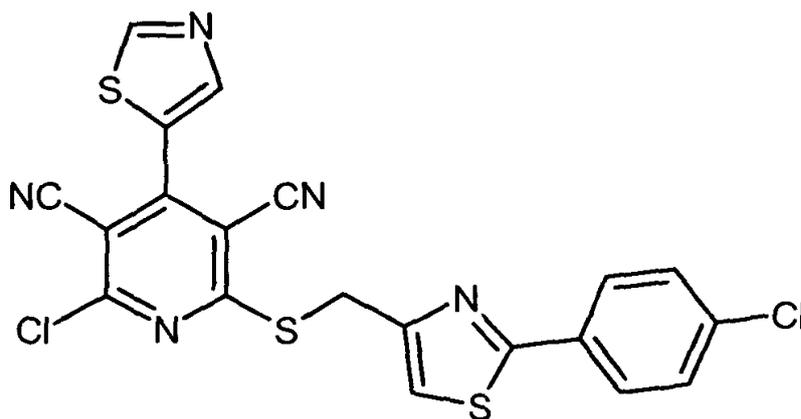
Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺
7A	<p>(38 % del valor teórico)</p>	0,32 min (Método 3); m/z = 243
8A	<p>(72 % del valor teórico, EM-CL: pureza: 50 %)</p>	0,62 min (Método 3); m/z = 260

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: R _t [min] (Procedimiento); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺
9A	 <p>(77 % del valor teórico, EM-CL: pureza: aproximadamente 50 %)</p>	0,88 min (Método 5); m/z = 243.
10A	 <p>(76 % del valor teórico, EM-CL: pureza: aproximadamente 40 %)</p>	1,34 min (Método 2); m/z = 257

Ejemplo 11A

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



5

10

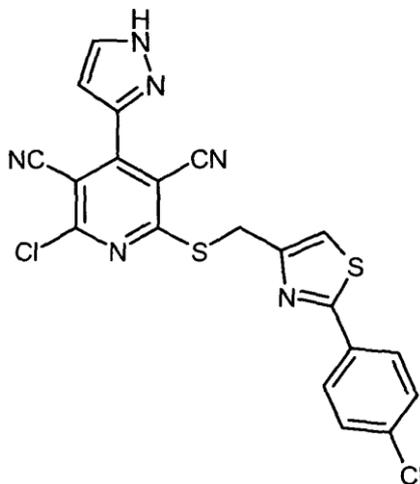
50 mg (0,107 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metilsulfanil)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se disolvieron a 0 °C en 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se mezclaron con 22 mg (0,321 mmol) de nitrito sódico. En primer lugar se agitó durante una hora a 0 °C y después durante una noche a temperatura ambiente. La purificación de la mezcla de reacción se realizó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % del TFA). Se obtuvieron 9 mg (17 % del valor de teórico) del compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,78 (s, 2H).

EM-CL (Método 2): TR = 2,99 min; EM (IENpos): m/z = 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 12A

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



5 1,7 g (2,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 5, 567 mg (4,84 mmol) de isopentilnitrito y 650 mg (4,84 mmol) de cloruro de cobre (II) se dispusieron en 24 ml de acetonitrilo y se agitó la mezcla durante 3 h a 65 °C. A continuación se añadieron 567 mg (4,84 mmol) de isopentilnitrito y 650 mg (4,84 mmol) de cloruro de cobre (II) y se agitó la mezcla de reacción de nuevo durante 9 h a 65 °C. Después del enfriamiento a TA se añadieron 4,8 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato sódico.

10 de la retirada del disolvente se purificó el producto a través de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, adición del 0,1 % de TFA).

Rendimiento: 370 mg (33 % del valor teórico)

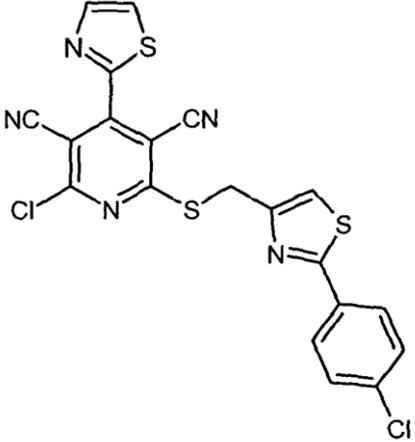
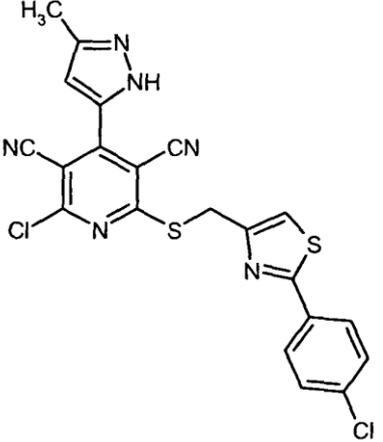
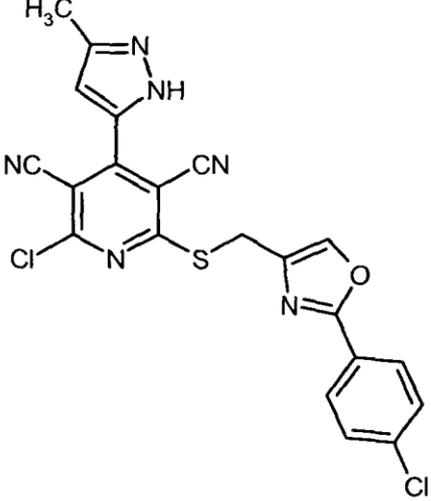
EM-CL (Método 3): TR = 1,49 min; EM (IENpos): m/z = 469 [M+H]⁺.

15 Los ejemplos indicados en la Tabla 2 se prepararon de forma análoga al Ejemplo 12A a partir de los correspondientes reactantes:

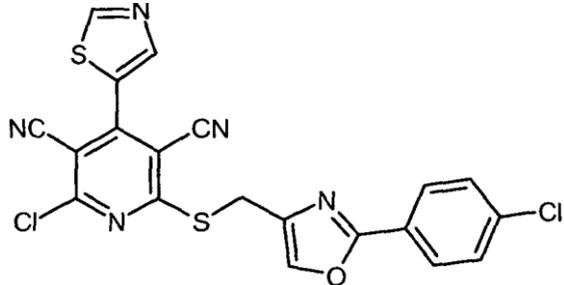
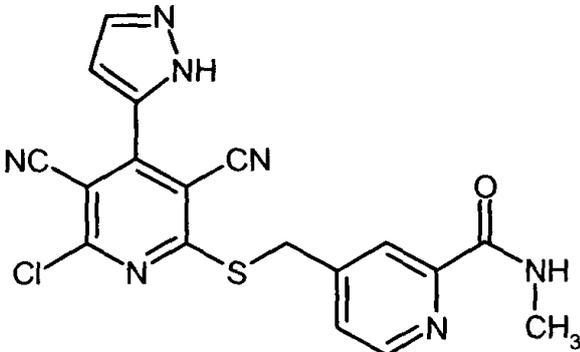
Tabla 2:

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺
13A	<p>(65 % del valor teórico)</p>	2,48 min (Método 1); m/z= 470

(continuación)

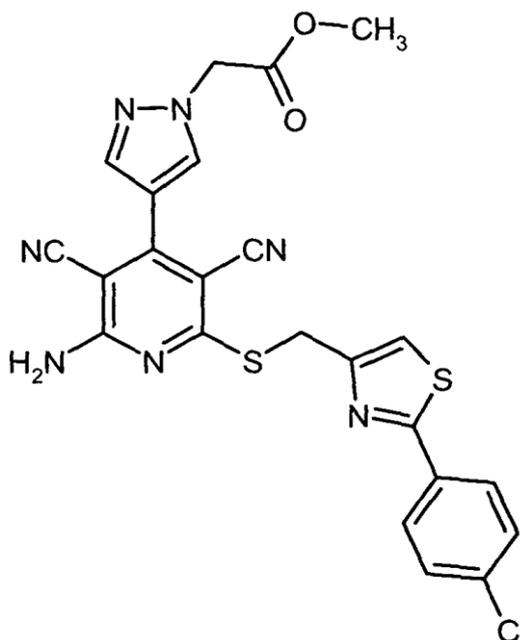
Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺
14A	 <p>(27 % del valor teórico)</p>	1,58 min (Método 3); m/z = 486
15A	 <p>(10 % del valor teórico, pureza de EM-CL: aproximadamente 40 %)</p>	3,03 min (Método 2); m/z = 483
16A	 <p>(27 % del valor teórico)</p>	2,89 min (Método 2); m/z = 467

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺
17A	 <p>(21 % del valor teórico)</p>	2,86 min (Método 2); m/z = 470
18A	 <p>(30 % del valor teórico)</p>	1,00 min (Método 3); m/z = 410

Ejemplo 19A

{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}acetato de metilo



5

250 mg (0,461 mmol) del compuesto del Ejemplo 6 se disolvieron en 5,1 ml de DMF, se mezclaron con 301 mg (0,922 mmol) de carbonato de cesio y 71 mg (0,461 mmol) de éster de metilo de ácido bromacético y se agitaron a TA durante una noche. La preparación se mezcló con tanta agua/THF que se produjo una solución clara y se purificó directamente a través HPLC preparativa (acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA).

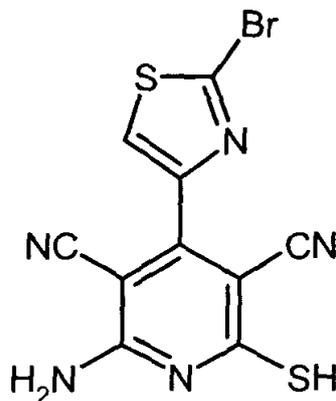
Rendimiento: 122 mg (49 % del valor teórico)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,38 (s, 1H), 8,10 (s a, 2H), 7,98-7,7,92 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

EM-CL (Método 2): TR = 2,62 min; EM (IENpos): m/z = 522 [M+H] $^+$.

5 Ejemplo 20A

2-amino-4-(2-bromo-1,3-tiazol-4-il)-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo

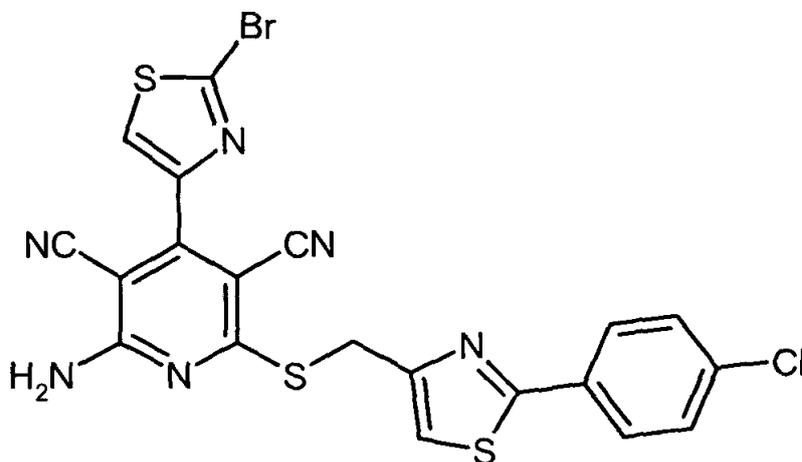


10 2 g (10,415 mmol) de 2-bromo-1,3-tiazol-4-carbaldehído se sometieron a reflujo junto con 2,086 g (20,829 mmol) de 2-ciano-etanotioamida y 2,29 ml (20,829 mmol) de 4-metilmorfolina durante 3 h a 90 °C en 20 ml de etanol. A continuación se concentró la mezcla de reacción. Se obtuvieron 4,8 g del compuesto del título con una pureza del 73 % (rendimiento: 99 % del valor teórico).

EM-CL (Método 3): TR = 0,83 min; EM (IENpos): m/z = 338 [M+H] $^+$.

Ejemplo 21A

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



15 4,78 g (pureza 77 %, 10,882 mmol) de 2-amino-4-(2-bromo-1,3-tiazol-4-il)-6-sulfanilpiridin-3,5-dicarbonitrilo se dispusieron en 30 ml de DMF, se mezclaron con 2,923 g (11,971 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 2,742 g (32,647 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso sobre agua, se aspiró el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó al alto vacío. El producto con impurezas se aplicó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster de etilo de ácido acético 2:1). Se concentraron las fracciones que contenían producto, se agitó el residuo con diclorometano, se filtró el sólido, se lavó con diclorometano y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título con una pureza del 91 % (rendimiento: 17 % del valor teórico).

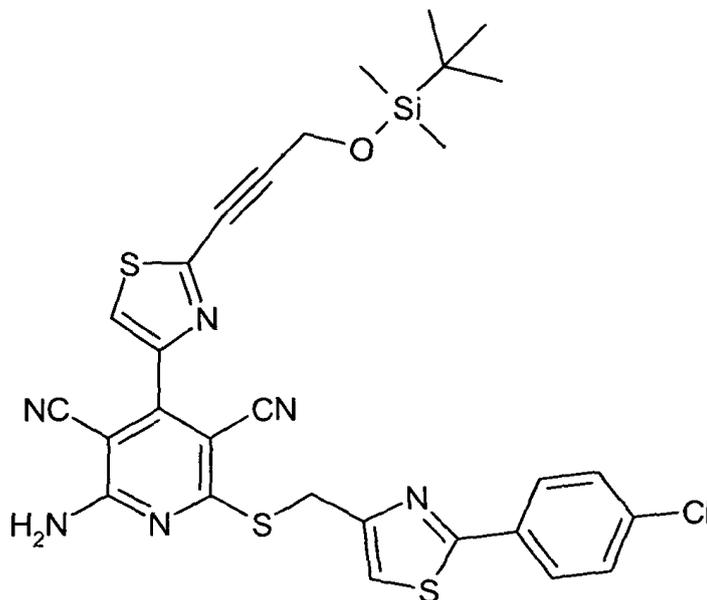
20

EM-CL (Método 3): TR = 1,49 min; EM (IENpos): m/z = 545 [M+H] $^+$.

25

Ejemplo 22A

2-amino-4-[2-(3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]prop-1-in-1-il)-1,3-tiazol-4-il]-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)sulfanil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



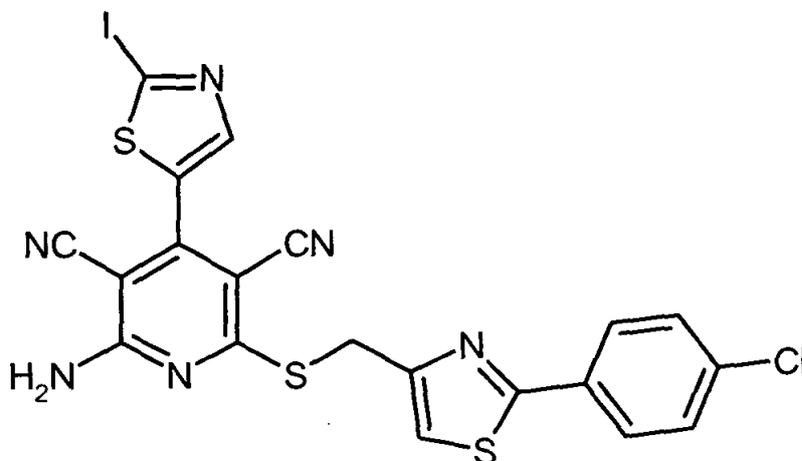
- 5 500 mg (0,916 mmol) de 2-amino-4-(2-bromo-1,3-tiazol-4-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]piridin-3,5-dicarbonitrilo y 0,186 ml (0,916 mmol) de *tert*-butil(dimetil)(prop-2-in-1-iloxi)silano se dispusieron con argón en 10 ml de acetonitrilo y sucesivamente se mezclaron con 105 mg (0,092 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 35 mg (0,183 mmol) de yoduro de cobre (I) y 0,255 ml (1,832 mmol) de trietilamina. A continuación se sometió a reflujo a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 239 mg del compuesto del título con una pureza del 38 % (rendimiento: 16 %).

El lote obtenido de este modo contenía en hasta el 62 % el compuesto desililado. La mezcla se empleó sin purificación adicional en la posterior hidrogenación.

EM-CL (Método 7): TR = 1,56 min; EM (IENpos): m/z = 635 [M+H]⁺.

Ejemplo 23A

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

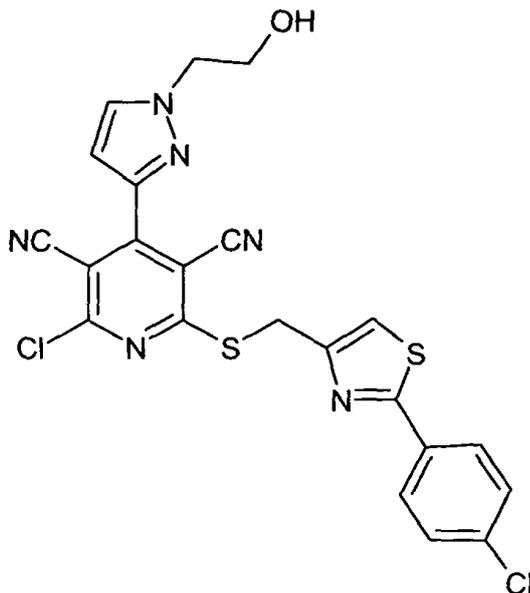


- En argón se disolvieron 230 mg (0,493 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo en 15 ml de THF y se enfriaron a -78 °C. A esta temperatura se añadieron gota a gota 1,182 ml (1,182 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazan-2-ida de litio (1 M en THF). Después de que se hubiera agitado durante 1 h a -78 °C se añadió gota a gota una solución de 0,143 ml (1,084 mmol) de 1,2-diiodoetano en 5 ml de THF y se agitó la mezcla de reacción durante otra hora a -78 °C. La reacción se terminó mediante la adición de 20 ml de solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico. Después de que la mezcla se hubiera calentado a

temperatura ambiente, la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente A = agua, B = acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 10 % de B, 30 min 95 % de B, 34 min 95 % de B, 34,01 min 10 % de B, 38 min 10 % de B; caudal: 50 ml/min; +0,1 % de TFA). El sodio precipitado de la mezcla de acetonitrilo/agua se eliminó mediante filtración y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título en una pureza del 76 % (rendimiento: 15 % del valor teórico).

EM-CL (Método 7): TR = 1,31 min; EM (IENpos): m/z = 593 [M+H]⁺.

El ejemplo indicado en la Tabla 6 se preparó de forma análoga al Ejemplo 12A a partir de los correspondientes reactantes: **Tabla 6: Ejemplo n.º Estructura EM-CL: (rendimiento) Rt [min] (Procedimiento); EM (IEN): m/z [M+H]⁺** 24 A 2,85 min (Procedimiento 2); m/z =

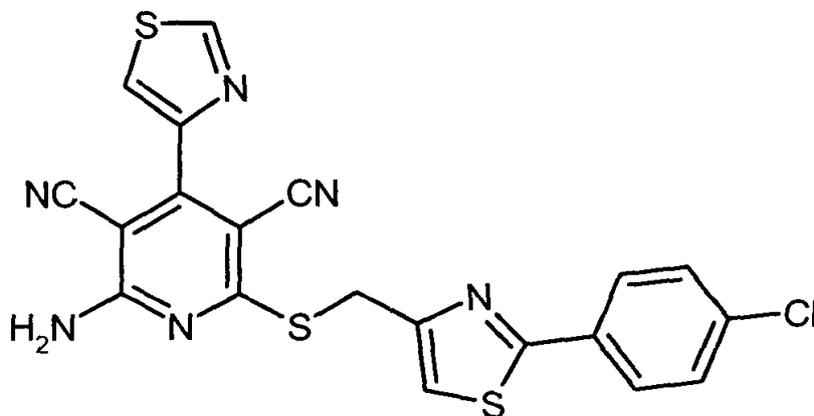


(37 % del valor teórico)

Ejemplos de realización:

15 Ejemplo 1

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



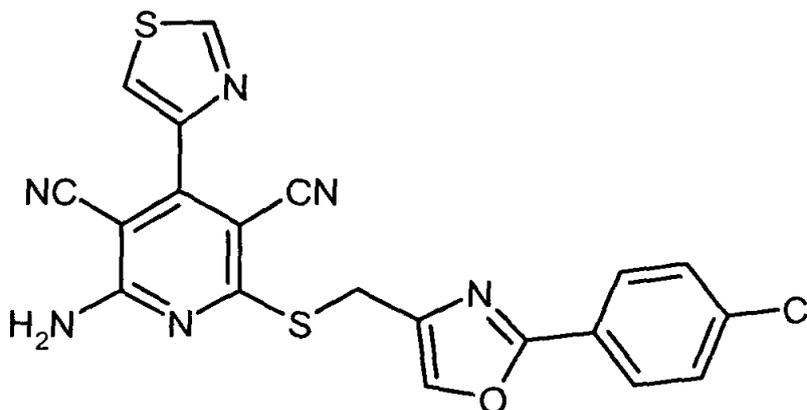
90 mg (aproximadamente 0,298 mmol) de 2-amino-6-sulfanil-4-(1,3-tiazol-4-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se agitaron junto con 93 mg (0,382 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 88 mg (1,041 mmol) de hidrogenocarbonato sódico en 20 ml de DMF durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 36 mg (22 % del valor teórico) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,33 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,22 (s a, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,65 (s, 2H).

EM-CL (Método 3): TR = 1,35 min; EM (IENpos): m/z = 467 [M+H] $^+$.

Ejemplo 2

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



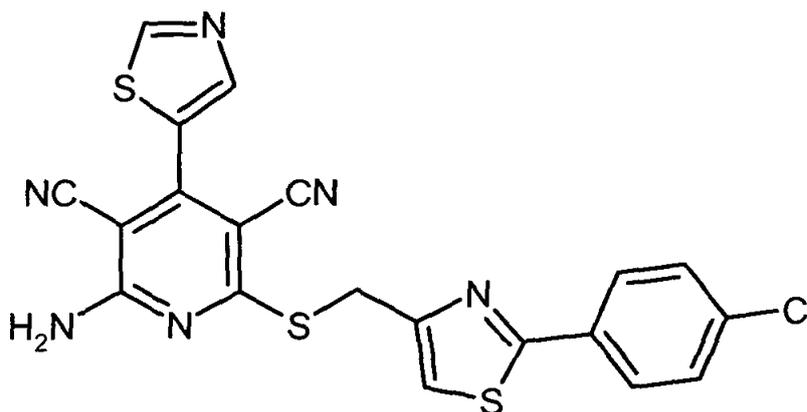
10 90 mg (aproximadamente 0,298 mmol) de 2-amino-6-sulfanil-4-(1,3-tiazol-4-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se agitaron junto con 87 mg (0,382 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol y 88 mg (1,041 mmol) de hidrogenocarbonato sódico en 20 ml de DMF durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 \rightarrow 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 37 mg (24 % del valor teórico) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,33 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 4,43 (s, 2H).

EM-CL (Método 3): TR = 1,29 min; EM (IENpos): m/z = 451 [M+H] $^+$.

15 Ejemplo 3

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



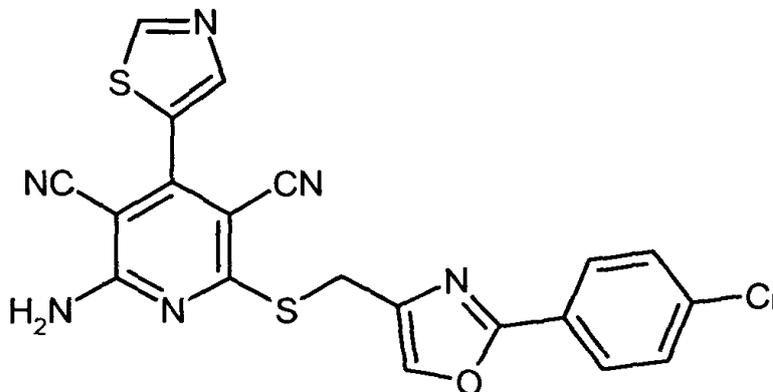
20 765 mg (2,950 mmol) de 2-amino-6-sulfanil-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se agitaron junto con 792 mg (3,245 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 744 mg (8,850 mmol) de hidrogenocarbonato sódico en 15 ml de DMF durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso sobre 150 ml de acetonitrilo y después se mezcló con 100 ml de agua. El precipitado producido se filtró, en primer lugar se lavó con algo de acetonitrilo y finalmente con éter de dietilo. Después del secado al vacío se obtuvieron 889 mg (53 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,62 (s, 2H).

EM-CL (Método 3): TR = 1,35 min; EM (IENpos): m/z = 467 [M+H] $^+$.

Ejemplo 4

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



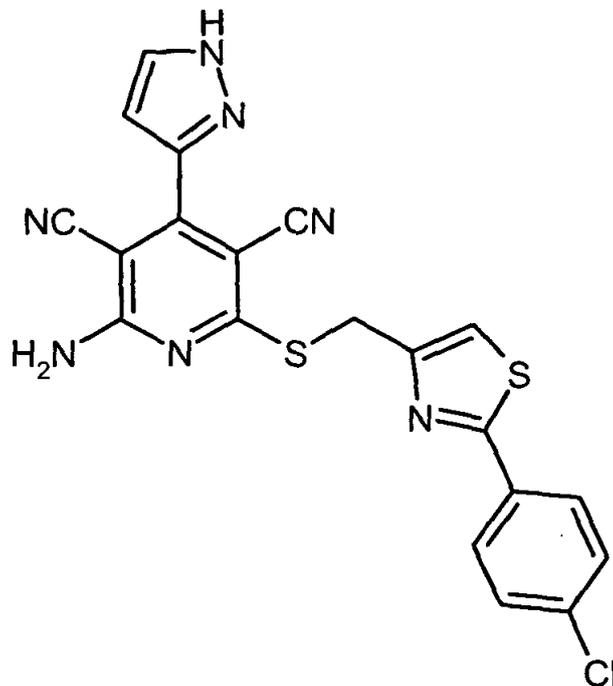
5 250 mg (0,964 mmol) de 2-amino-6-sulfanil-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se agitaron junto con 242 mg (1,060 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol y 243 mg (2,892 mmol) de hidrogenocarbonato sódico en 5 ml de DMF durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso sobre agua, el precipitado producido se filtró y se lavó con éter de dietilo. Después del secado al vacío se obtuvieron 53 mg (12 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,26 (s a, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 4,42 (s, 2H).

EM-CL (Método 2): TR = 2,55 min; EM (IENpos): m/z = 451 [M+H]

Ejemplo 5

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



15 50 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A y 156 mg (0,64 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol se disolvieron en 1 ml de dimetilformamida, se mezclaron con 52 mg (0,62 mmol) de hidrogenocarbonato sódico y se agitaron durante 2,5 h TA. La preparación se mezcló con aproximadamente 10 ml de agua y el sólido producido se purificó a través de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5, adición del 0,1 % de TFA).

Rendimiento: 54 mg (58 % del valor teórico)

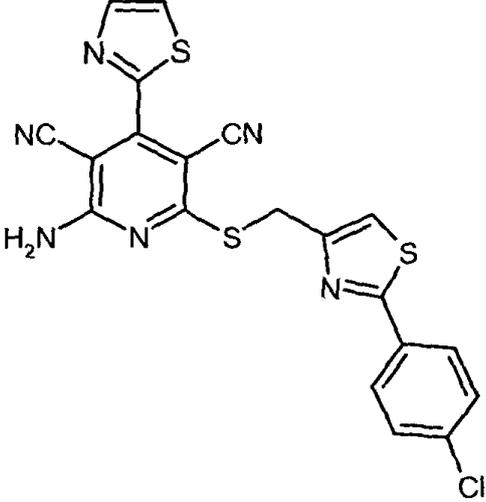
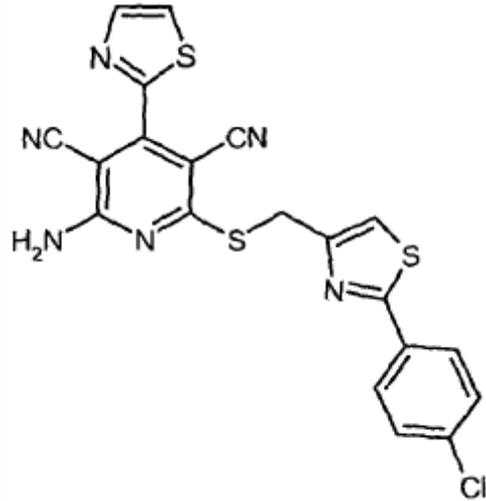
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,59 (s a, 1H), 8,45-7,80 (m, 6H), 7,57 (d, 2H), 6,79 (t, 1H), 4,63 (s, 2H).

EM-CL (Método 1): TR = 2,08 min; EM (IENpos): m/z = 450 [M+H]⁺.

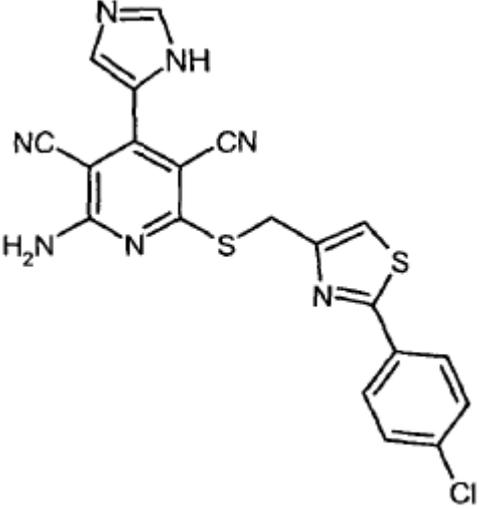
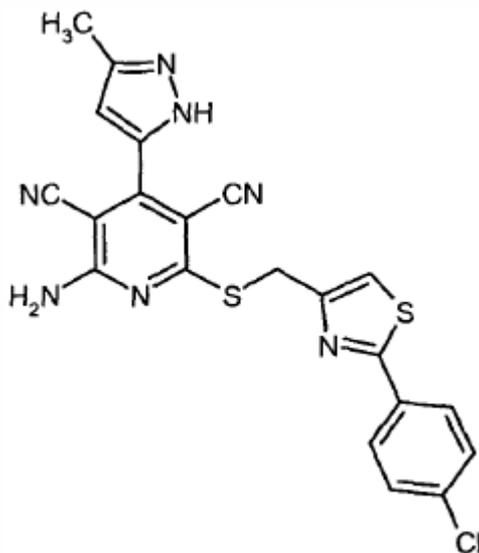
Los ejemplos indicados en la Tabla 3 se prepararon a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al Ejemplo 5 con posterior purificación [HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo + 0,15 % de ácido clorhídrico concentrado)]:

5

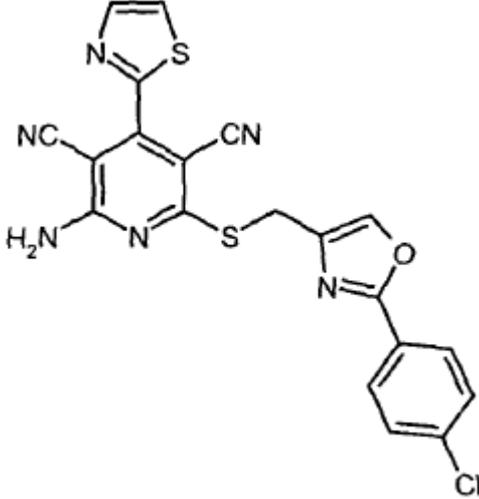
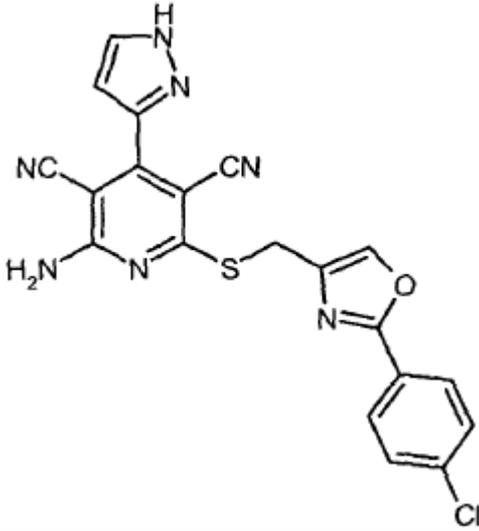
Tabla 3:

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
6	 <p>(66 % del valor teórico)</p>	2,53 min (Método 2); m/z = 450	δ (400 MHz) = 13,4 (s a, 1H), 8,11 (s a, 4H), 7,93 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,62 (s, 2H).
7	 <p>(75 % del valor teórico)</p>	1,38 min (Método 3); m/z = 467	δ (400 MHz) = 8,40 (s a, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,67 (s, 2H).

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
8	 <p>(31 % del valor teórico)</p>	1,19 min (Método 3); m/z = 450	δ (400 MHz) = 8,24 (s a, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,97-7,87 (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 4,62 (s, 2H).
9	 <p>(4 % del valor teórico)</p>	1,31 min (Método 3); m/z = 467	δ (400 MHz) = 13,29 (s a, 1H), 8,02 (s a, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

(continuación)

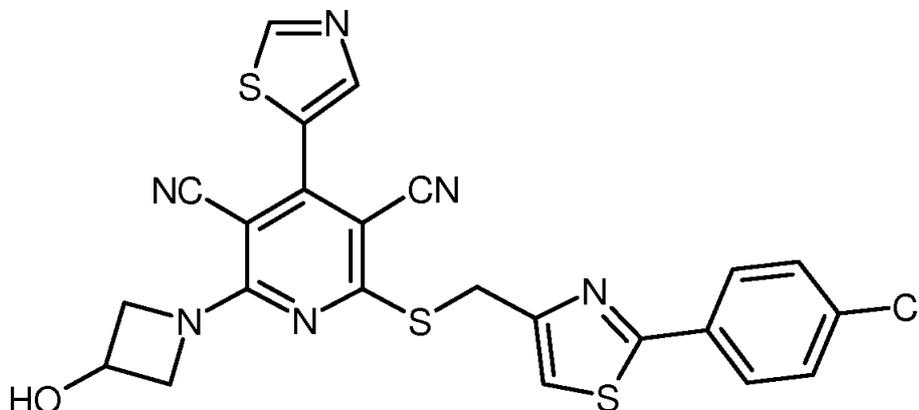
Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
10	 <p>(37 % del valor teórico)</p>	2,63 min (Método 2); m/z = 451	δ (400 MHz) = 8,37 (s, 1H), 8,25 (s a, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,43 (s, 2H).
11		1,22 min (Método 3); m/z = 434	δ (400 MHz) = 13,59 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,98-7,95 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 6,78 (s a, 1H), 4,41 (s, 2H).

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
12	<p>(72 % del valor teórico)</p>	1,19 min (Método 3); m/z = 434	δ (400 MHz) = 13,50 (s a, 1H), 8,38-8,23 (m, 2H), 8,08 (s a, 2H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,41 (s, 2H).
13	<p>(71 % del valor teórico)</p>	1,25 min (Método 3); m/z = 448	δ (400 MHz) = 8,34 (s, 1H), 8,10 (s a, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).
15	<p>(85 % del valor teórico)</p>	1,29 min (Método 1); m/z = 391	δ (400 MHz) = 13,60 (s a, 1H), 8,76 (c, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s a, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,81 (d, 3H).

Ejemplo 16

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metilsulfanil)-6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



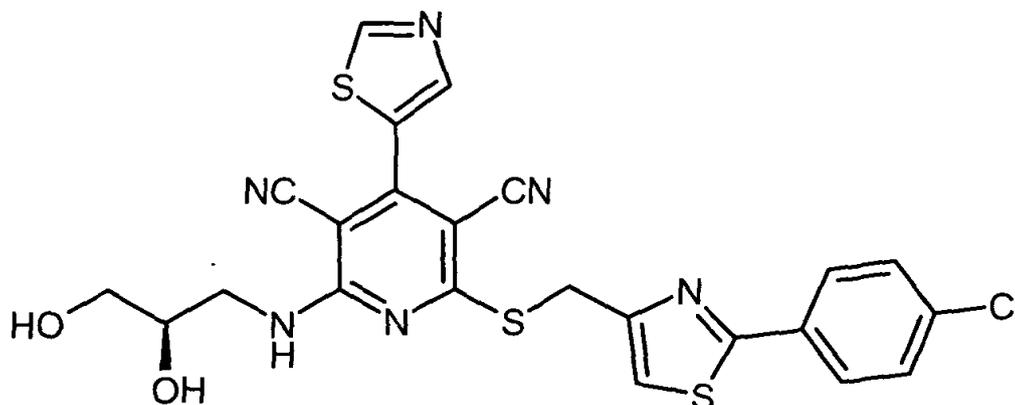
100 mg (0,206 mmol) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se disolvieron junto con 45 mg (0,411 mmol) de clorhidrato de acetidin-3-ol y 53 mg (0,411 mmol) de *N*-etil-*N*-(1-metiletil)propan-2-amina en 1,5 ml de THF. Después de dos horas de agitación de la mezcla a temperatura ambiente se produce una purificación mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 40 mg (37 % del valor teórico) del compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,40 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 5,9 (d, 1H), 4,80-4,67 (m, 3H), 4,62-4,55 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 2H).

EM-CL (Método 2): TR = 2,66 min; EM (IENpos): m/z = 523 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metilsulfanil)-6-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]amino-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



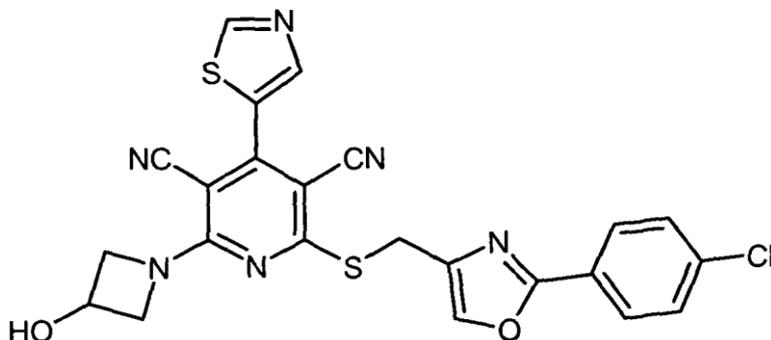
100 mg (0,206 mmol) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se disolvieron junto con 38 mg (0,411 mmol) de (2R)-3-aminopropan-1,2-diol en 1,5 ml de THF. Después de dos horas de agitación de la mezcla a temperatura ambiente se realiza una purificación mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 64 mg (58 % del valor teórico) del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,41 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,10 (t, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,92 (d, 1H), 4,78-4,68 (m, 3H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H).

EM-CL (Método 2): TR = 2,42 min; EM (IENpos): m/z = 541 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metilsulfanil)-6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



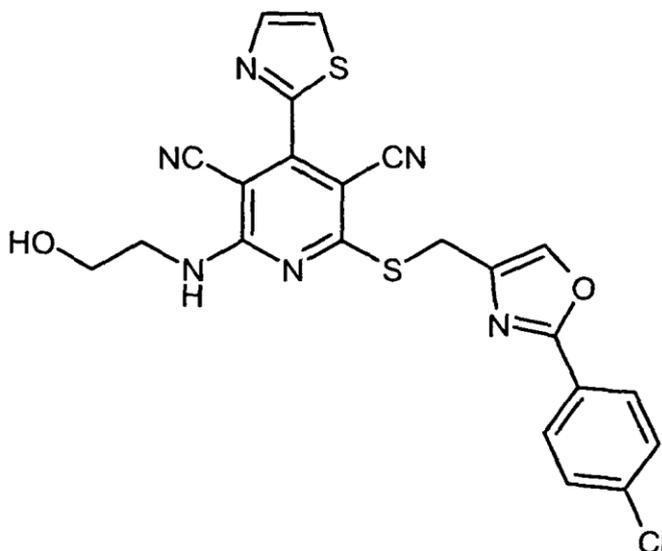
5 80 mg (0,170 mmol) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se disolvieron junto con 37 mg (0,340 mmol) de clorhidrato de azetidin-3-ol y 44 mg (0,340 mmol) *N*-etil-*N*-(1-metiletil)propan-2-amina en 1 ml de THF. Después de dos horas de agitación de la mezcla a temperatura ambiente se realiza una purificación mediante preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 40 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 5,92 (s a, 1H), 4,68-4,60 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,18 (m, 2H).

EM-CL (Método 2): TR = 2,54 min; EM (IENpos): *m/z* = 507 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

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



15 50 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A se disolvieron en 1,5 ml de DMF y se mezclaron con 13 mg (0,213 mmol) de 2-aminoetanol y se agitaron a TA durante una noche. La preparación se purificó a través de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5).

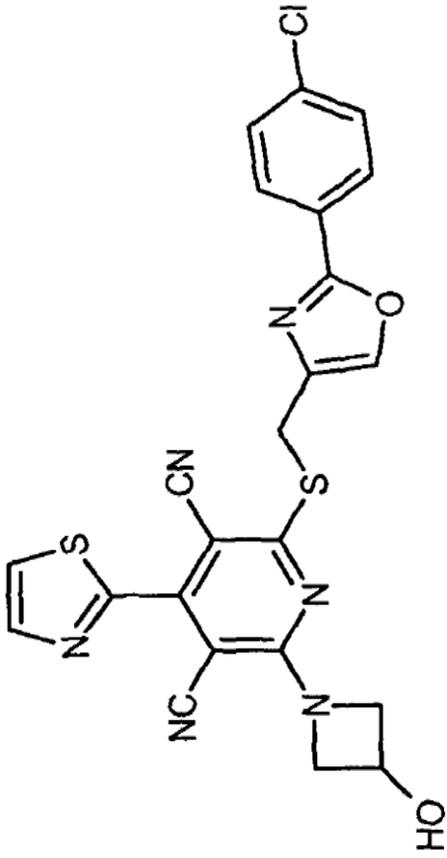
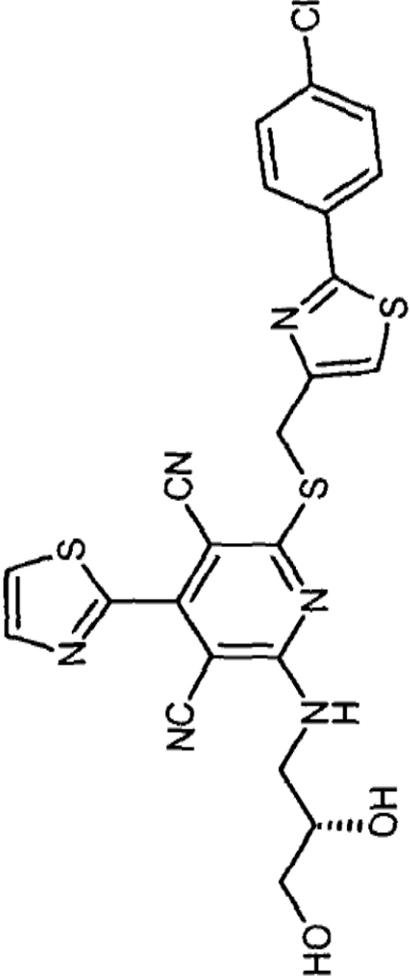
Rendimiento: 23 mg (43 % del valor teórico)

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,25-8,17 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 4,83 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,69-3,62 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H).

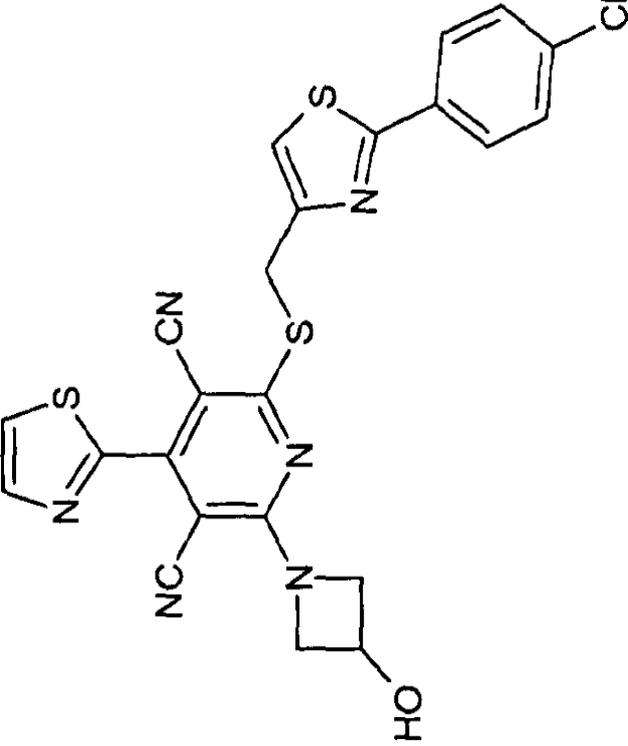
EM-CL (Método 1): TR = 2,05 min; EM (IENpos): *m/z* = 495 [M+H]⁺.

Los ejemplos indicados en la Tabla 4 se prepararon a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al Ejemplo 19 con posterior purificación [HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo, dado el caso con adición de ácido)]:

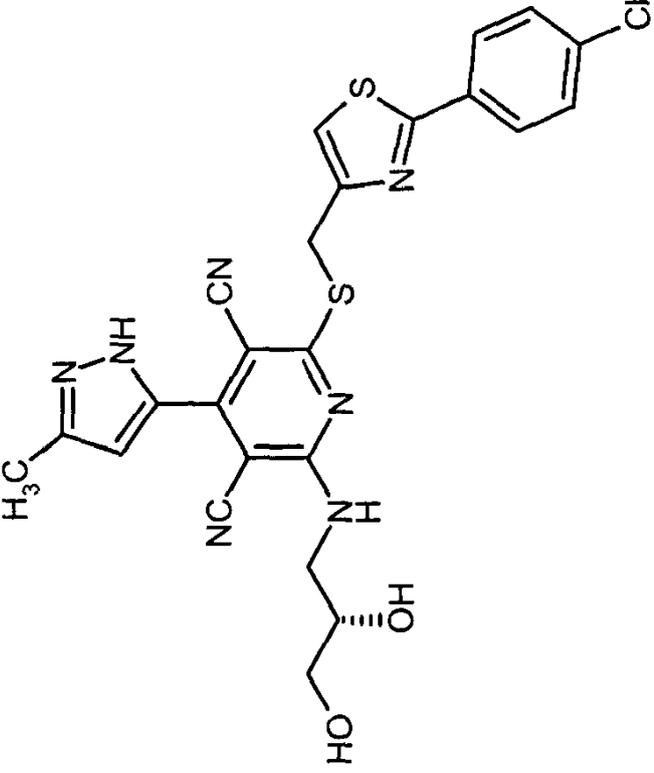
Tabla 4

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
20	 <p>(35 % del valor teórico)</p>	2,10 min (Método 1); m/z = 507	δ (400MHz)=8,22-8,15 (m, 3H), 7,98 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 5,89 (s a, 1H), 4,70 (s a, 2H), 4,62 (s a, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,19 (s a, 2H).
21	 <p>(90 % del valor teórico)</p>	1,26 min (Método 3); m/z = 541	δ (400 MHz) = 8,19 (dd, 2H), 8,09 (t, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,96 (d, 1H), 4,80-4,69 (m, 3H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 2H).

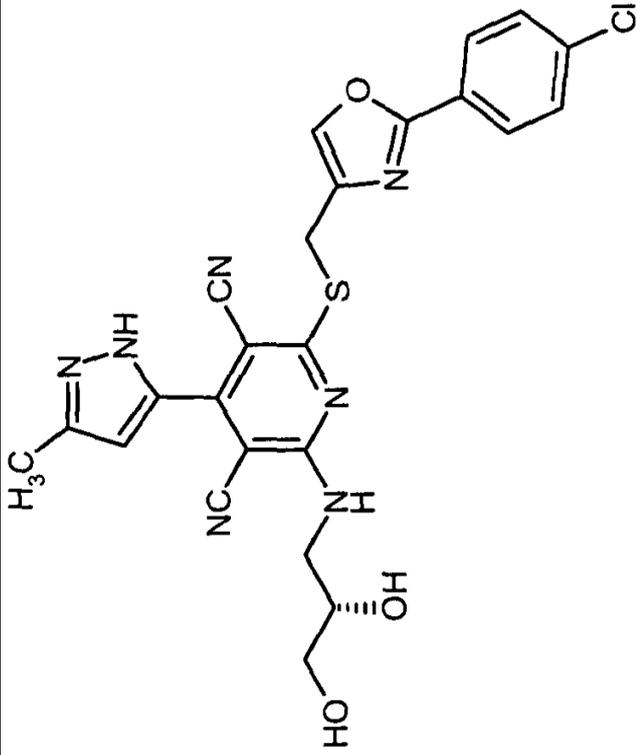
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
22	 <p style="text-align: right;">(88 % del valor teórico)</p>	1,37 min (Método 3); m/z = 523	δ (400 MHz) = 8,19 (cd, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 5,89 (d, 1H), 4,80-4,55 (m, 5 H), 4,19 (s a, 2H).

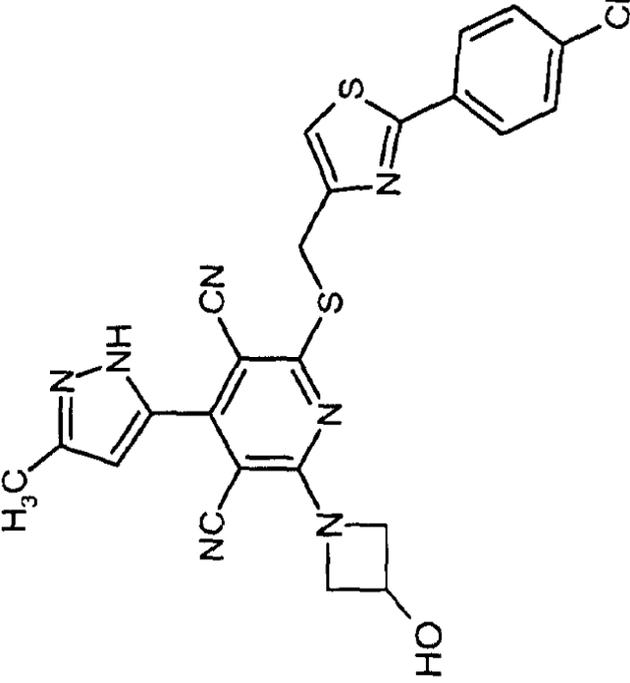
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
23	 <p style="text-align: right;">(95 % del valor teórico)</p>	1,22 min (Método 3); m/z = 538	δ (400 MHz) = 13,30 (s a, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,71 (dd, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,32 (s, 3H) 3,90-3,62 (m, 4H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,43-3,31 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

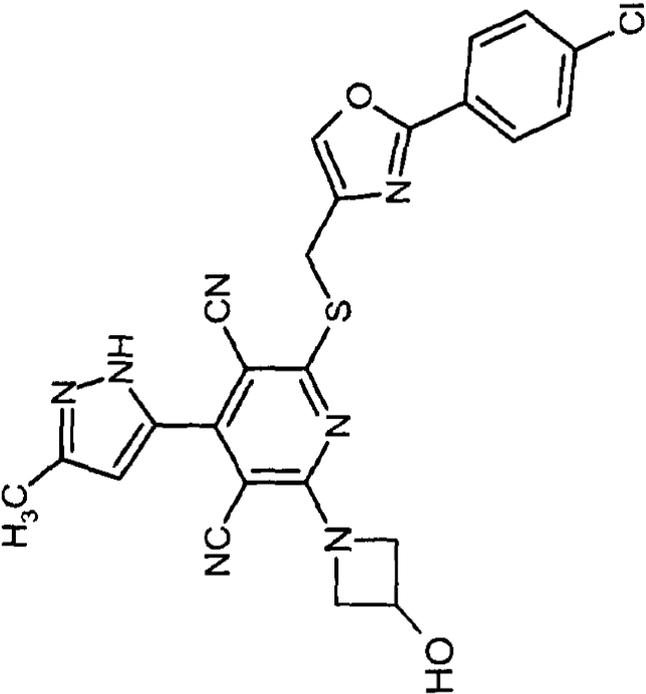
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
24	 <p style="text-align: right;">(90 % del valor teórico)</p>	1,17 min (Método 3); m/z = 522	δ (400 MHz) = 13,29 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,61 (d, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,52 (dd, 2H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

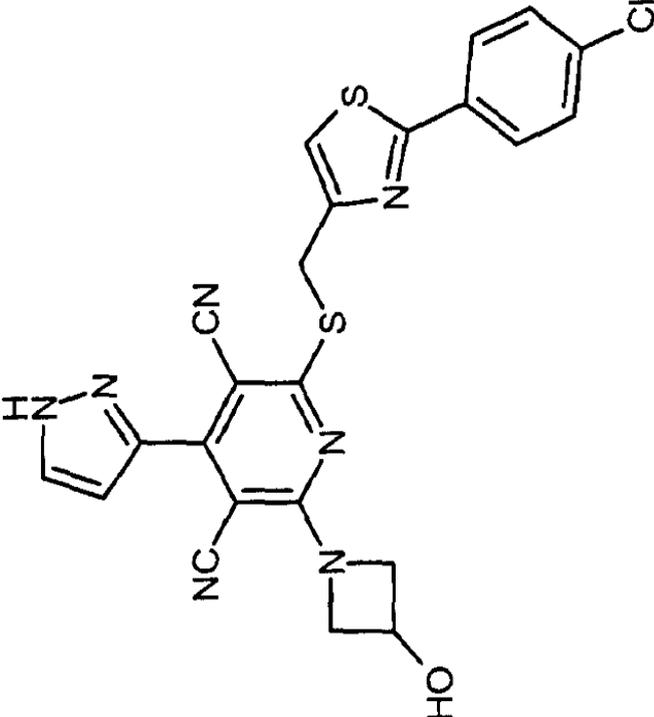
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
25	 <p style="text-align: right;">(37 % del valor teórico)</p>	1,31 min (Método 3); m/z = 520	δ (400 MHz) = 13,28 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,71-4,52 (m, 5H), 4,12 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

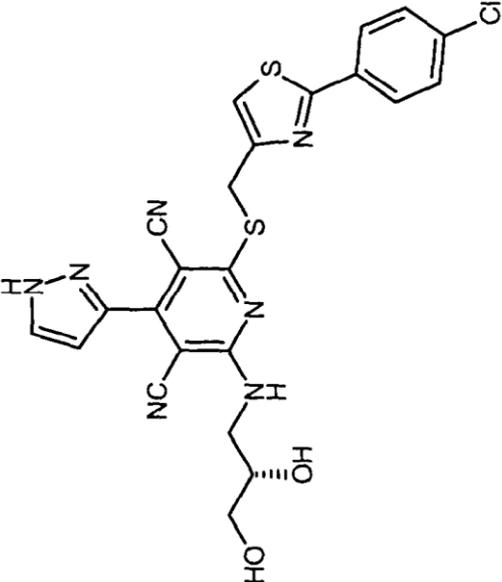
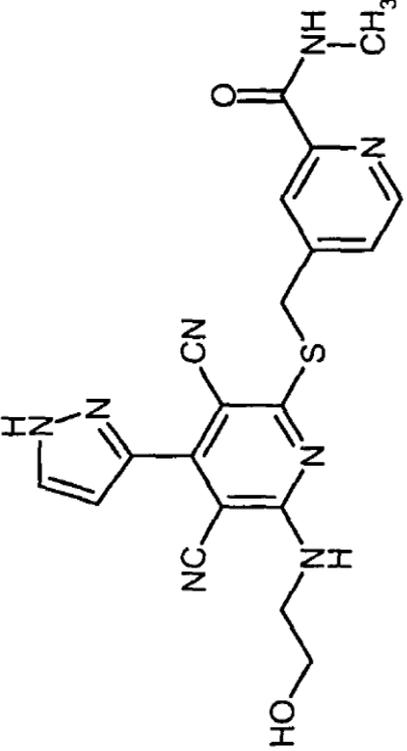
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
26	 <p style="text-align: right;">(34 % del valor teórico)</p>	1,25 min (Método 3); m/z = 504	δ (400 MHz) = 13,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,84 (d, 1H), 4,72-4,52 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,14 (d, 2H), 2,31 (s, 3H).

(continuación)

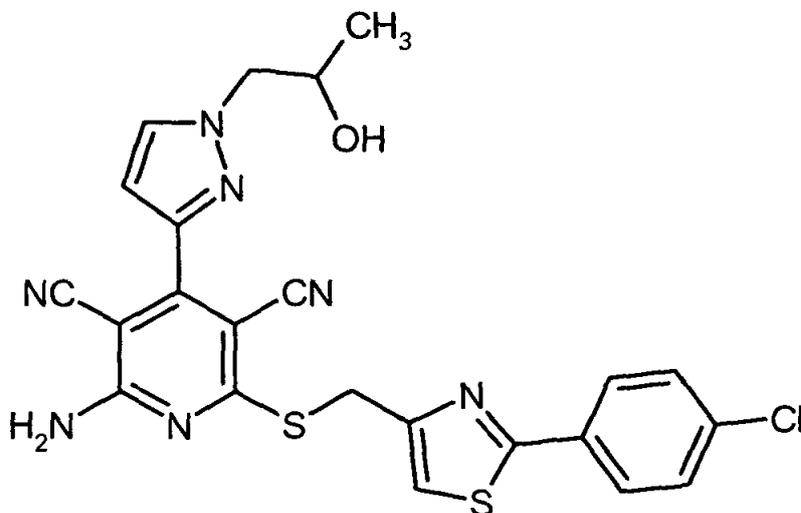
Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
27	 <p style="text-align: center;">(23 % del valor teórico)</p>	2.05 min (Método 3); m/z = 506	δ (400 MHz) = 13,59 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,72-4,53 (m, 5H), 4,15 (d, 2H).

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
28	 <p>(72 % del valor teórico)</p>	1,18 min (Método 3); m/z = 524	δ (400 MHz) = 13,61 (s a, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 4,71 (dd, 2H), 3,90-3,62 (m, 4H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H).
29	 <p>(55 % del valor teórico)</p>	0,84 min (Método 3); m/z = 435	δ (400 MHz) = 13,60 (s a, 1H), 8,79 (c, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,53-3,41 (m, 4H), 2,82 (d, 3H).

Ejemplo 30

2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metilsulfanil)-4-[1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-3-il]piridin-3,5-dicarbonitrilo



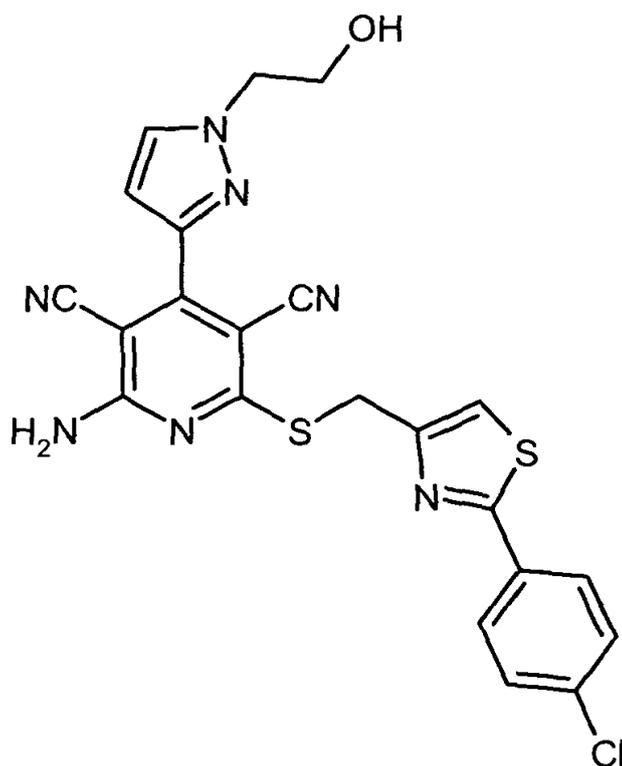
10 mg (0,022 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1H-pirazol-3-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se disolvieron en 1 ml de 2-metiloxirano y se mezclaron con una punta de espátula de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se concentró, se recogió en algo de metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 10 mg (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,26 (s a, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,13 (d, 2H), 4,05-3,99 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 3,37 (d, 2H).

EM-CL (Método 2): TR = 2,58 min; EM (IENpos): m/z = 508 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

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



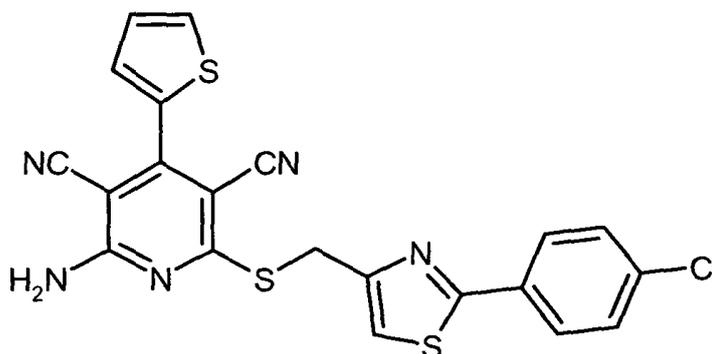
100 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 5 se disolvieron en 1,5 ml de DMF, se mezclaron con 90 mg (0,28 mmol) de carbonato de cesio y 158 mg (0,92 mmol) de yodoetano y se agitaron a 80 °C durante una noche. A continuación se añadieron de nuevo 90 mg (0,28 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla de reacción se agitó de nuevo a 80 °C durante 4 h. La preparación se mezcló con algo de agua y THF de tal manera que se produce una solución clara y se purifica mediante HPLC preparativa (acetronitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA).

- 5 Rendimiento: 41 mg (40 % del valor teórico)
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,05 (s a, 2H), 7,96-7,88 (m, 4H), 7,57 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,78 (t, 2H).

EM-CL (Método 1): TR = 2,05 min; EM (IENpos): m/z = 494 [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 32

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



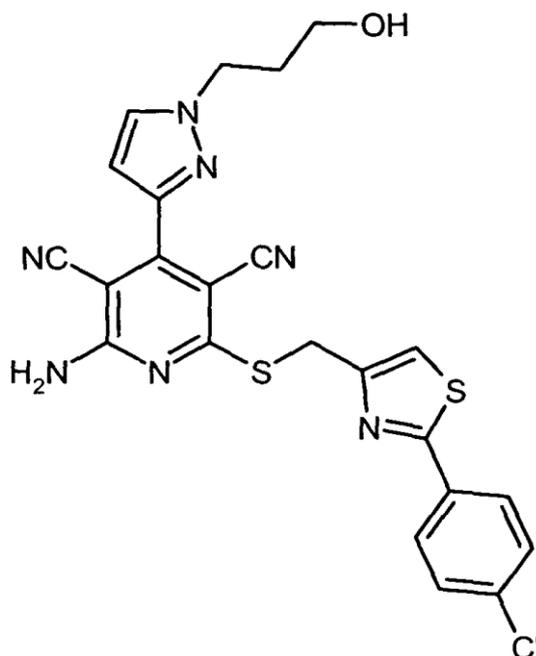
- 15 70 mg (0,271 mmol) de 2-amino-6-sulfanil-4-tiofen-2-il-piridin-3,5-dicarbonitrilo se agitaron junto con 79 mg (0,325 mmol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol y 91 mg (1,084 mmol) de hidrogenocarbonato sódico en 2 ml de DMF durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetronitrilo - sin ácido). Se obtuvieron 94 mg (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,15 (s a, 2H), 7,96-7,91 (m, 4H), 7,58-7,55 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H), 3,33 (s, 2H).

EM-CL (Método 4): TR = 2,79 min; EM (IENpos): m/z = 466 [M+H] $^+$.

20 Ejemplo 33

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



50 mg (0,092 mmol) del compuesto del Ejemplo 5 se disolvieron en 0,8 ml de DMF, se mezclaron con 15 mg (0,101 mmol) de DBU y 21 mg (0,111 mmol) de 3-yodopropanol y se agitaron durante una noche a 120 °C. La preparación se mezcló con algo de agua y éster de etilo de ácido acético y se separaron una de otra las dos fases producidas. La fase acuosa se extrajo dos veces con éster de etilo de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se concentraron mediante rotavapor y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa gruesa (tolueno : acetonitrilo = 3:1).

Rendimiento: 18 mg (38 % del valor teórico)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,10 (s a, 2H), 7,96-7,90 (m, 4H), 7,57 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,40 (c, 2H), 1,96 (quintuplete, 2H).

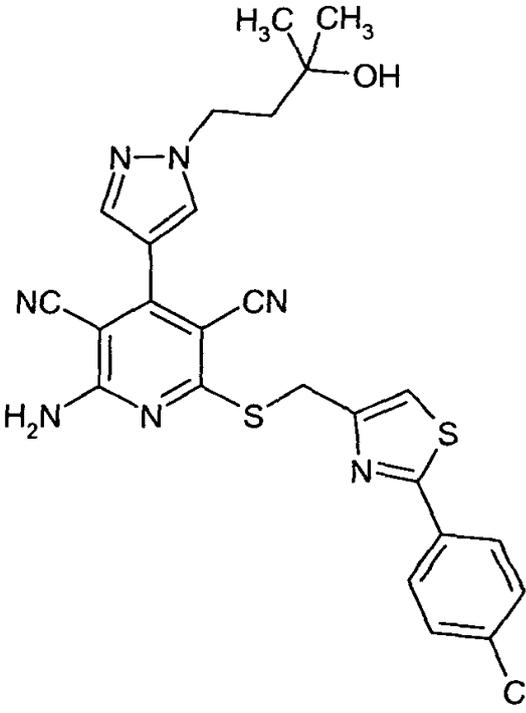
10 EM-CL (Método 2): TR = 2,54 min; EM (IENpos): m/z = 508 [M+H] $^+$.

Los ejemplos indicados en la Tabla 5 se prepararon a partir de los compuestos de partida correspondientes de forma análoga al Ejemplo 33 con posterior purificación [HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo dado el caso con adición de ácido)]:

Tabla 5:

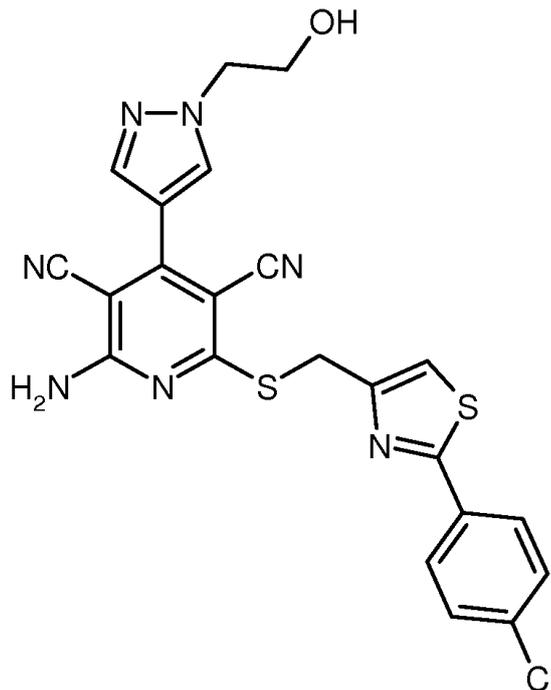
Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] $^+$	^1H RMN (DMSO- d_6):
34	<p>(77 % del valor teórico)</p>	2,01 min (Método 1); m/z = 508	δ (400 MHz) = 8,31 (s, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 1,94 (quintuplete, 2H).

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
35	 <p>(28 % del valor teórico)</p>	2,14 min (Método 1); m/z = 536	δ (400MHz)=8,32 (s, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 1,92 (t, 2H).

Ejemplo 36

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



5

80 mg (0,153 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A se dispusieron en 3 ml de metanol y 3 ml de THF y se

mezclaron con 17 mg (0,460 ml) de borhidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA y a continuación se añadieron de nuevo 17 mg (0,460 mmol) de borhidruro sódico y se agitaron a TA durante 1 h. La preparación se mezcló con algo de agua y se purificó directamente a través de una HPLC preparativa (acetonitrilo/agua: 10:90 → 95:5, adición del 0,1 % de TFA).

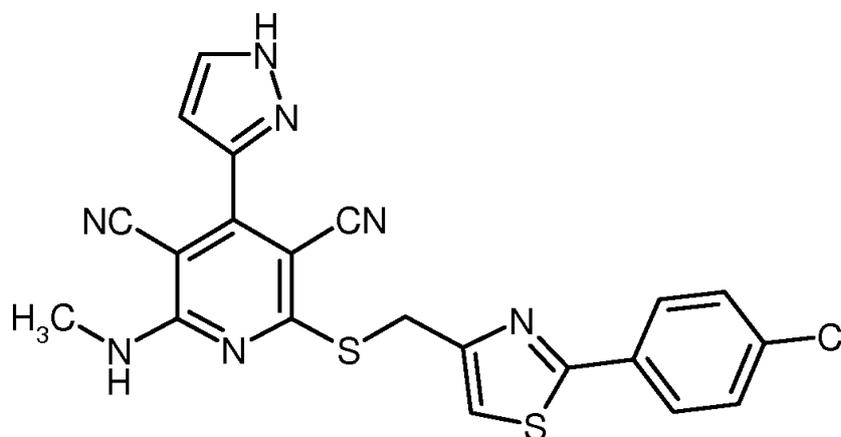
5 Rendimiento: 70 mg (92 % del valor teórico)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,30 (s, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,97-7,91 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,76 (t, 2H).

EM-CL (Método 2): TR = 2,40 min; EM (IENpos): m/z = 494 [M+H] $^+$.

Ejemplo 38

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



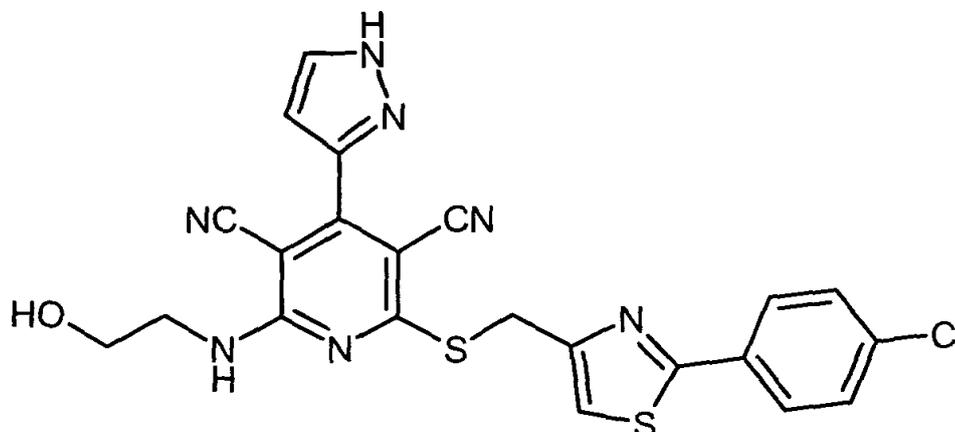
15 300 mg (0,639 mmol) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1H-pirazol-3-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se disolvieron en 2 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 0,639 ml (1,278 mmol) de solución de metilamina 2 M en tetrahidrofurano. Después de 30 minutos de agitación se añadió metanol, se filtró y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 173 mg (58 % del valor teórico) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,59 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,01 (s, 3H).

EM-CL (Método 3): TR = 1,42 min; EM (IENpos): m/z = 464 [M+H] $^+$.

Ejemplo 39

20 2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-[(2-hidroxi)etil]amino)-4-(1H-pirazol-3-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



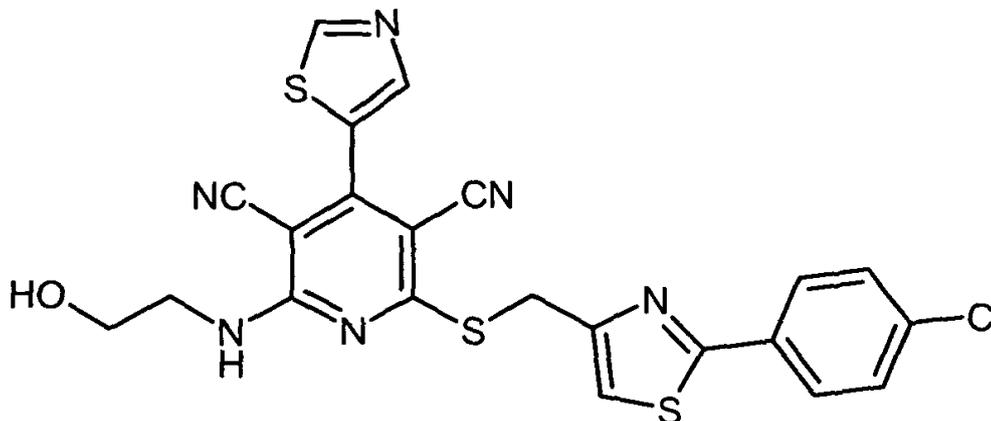
25 58 mg (0,124 mmol) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1H-pirazol-3-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se disolvieron en 1 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 15 mg (0,247 mmol) de 2-aminoetanol. Después de 30 minutos de agitación se añadió metanol, se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtienen 63 mg (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,60 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,54 (m, 2H).

EM-CL (Método 2): TR = 2,45 min; EM (IENpos): m/z = 494 [M+H] $^+$.

Ejemplo 40

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



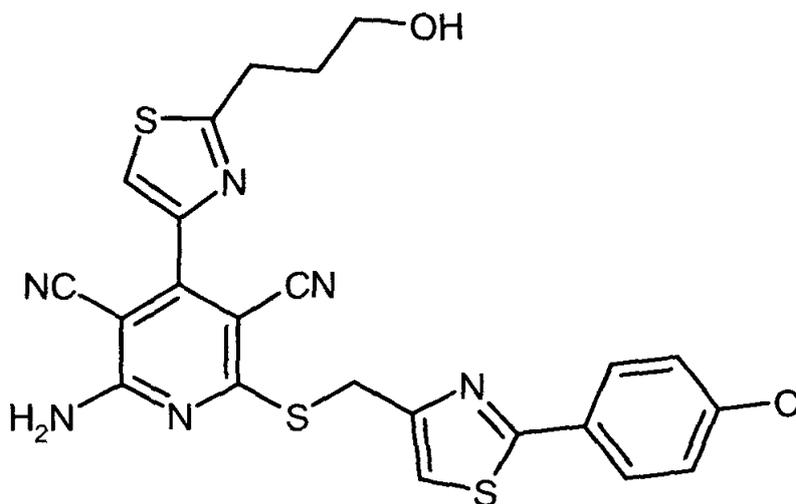
10 100 mg (pureza del 91 %, 0,186 mmol) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se dispusieron en 5 ml de THF, se mezclaron con 0,023 ml (0,373 mmol) de 2-aminoetanol y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación se aisló el producto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 64 mg (67 % del valor teórico) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,53 (m, 2H).

EM-CL (Método 3): TR = 1,33 min; EM (IENpos): m/z = 511 [M+H] $^+$.

Ejemplo 41

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



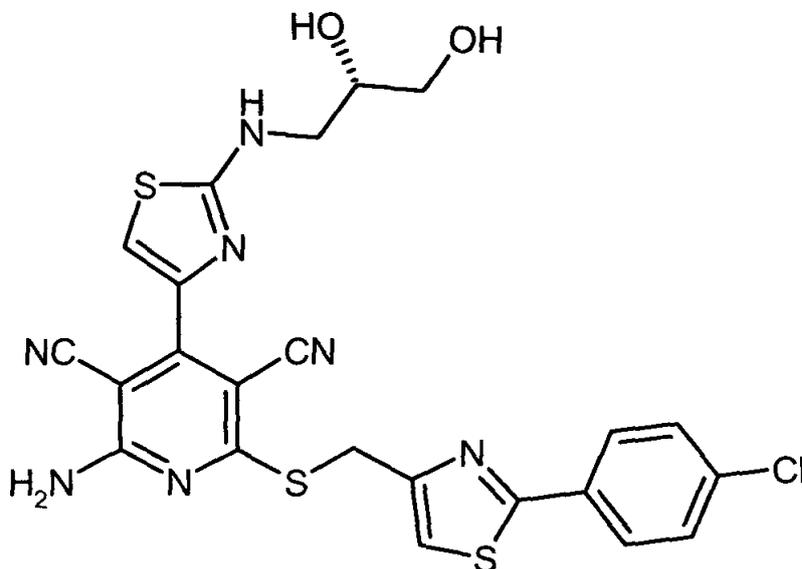
20 En argón se dispusieron 220 mg de la mezcla del Ejemplo 22A en 10 ml de éster de etilo de ácido acético, se mezclaron con 110 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activado) y se hidrogenaron durante una noche a presión normal de hidrógeno y temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con éster de etilo de ácido acético y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 31 mg (17 % del valor teórico) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,40-8,00 (m a, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 1,91 (m, 2H).

EM-CL (Método 7): TR = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 525 [M+H] $^+$.

Ejemplo 42

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



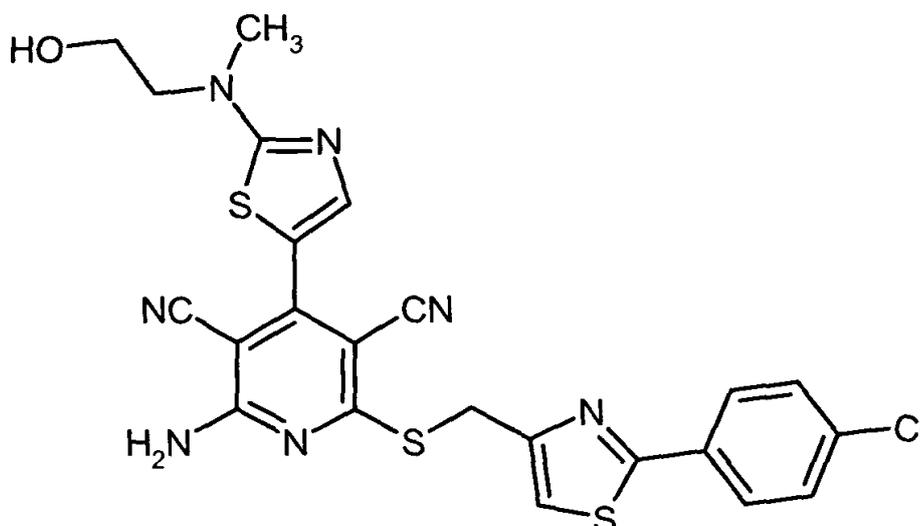
- 5 100 mg (0,183 mmol) de 2-amino-4-(2-bromo-1,3-tiazol-4-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)piridin-3,5-dicarbonitrilo se dispusieron en 2 ml de acetona, se mezclaron con 834 mg (9,159 mmol) de (2S)-3-aminopropan-1,2-diol y se agitaron durante 12 h a 80 °C. A continuación se añadieron otros 834 mg (9,159 mmol) de (2S)-3-aminopropan-1,2-diol y se agitó durante otras 12 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y se aisló el producto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 19 mg (19 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,30-7,99 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,36 (d, 1H), 3,17 (m, 1H).

EM-CL (Método 7): TR = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 556 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

- 15 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(2-[(2-hidroxi)etil](metil)amino)-1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



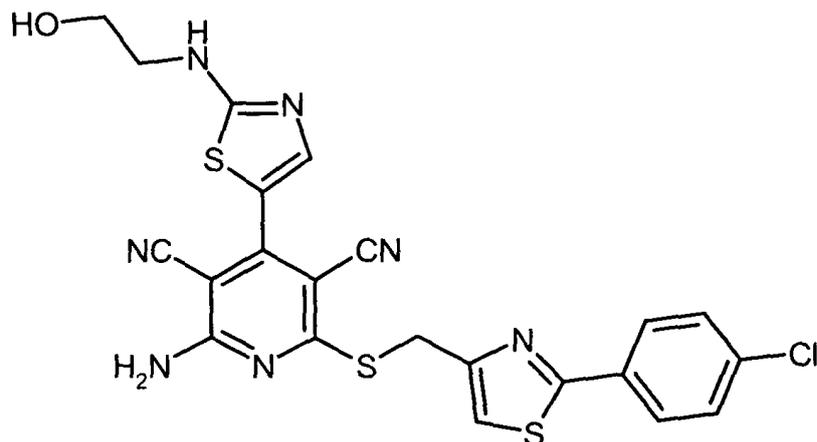
- 20 130 mg (0,219 mmol) de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(2-iod-1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se dispusieron en 2,5 ml de acetona, se mezclaron con 0,885 ml (10,963 mmol) de 2-(metilamino)etanol y se agitaron durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y el producto se aisló mediante HPLC preparativa. Se obtienen 74 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,26-8,01 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,89 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).

EM-CL (Método 7): TR = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 540 [M+H] $^+$.

Ejemplo 44

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



- 10 94 mg (0,159 mmol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(2-yodo-1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se dispusieron en 2,5 ml de acetona, se mezclaron con 0,479 ml (7,927 mmol) de 2-aminoetanol y se agitaron durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y se aisló el producto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 7 mg (8 % del valor teórico) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,39 (m, 1H), 8,34-7,99 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 4,83 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,37 (m, 2H).

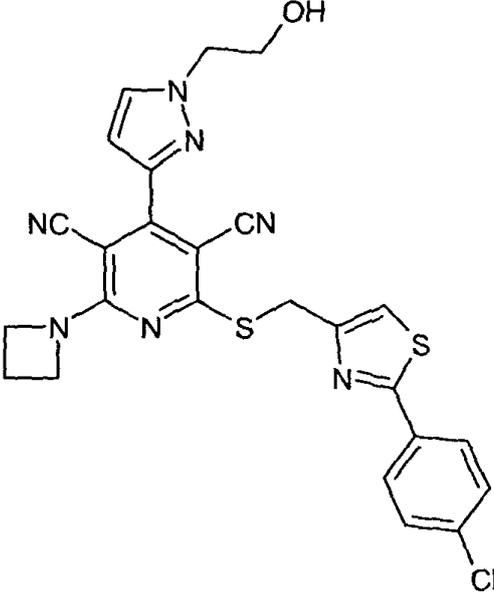
EM-CL (Método 7): TR = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 526 [M+H] $^+$.

- 15 Los ejemplos indicados en la Tabla 7 se prepararon a partir de los correspondientes compuestos de partida de forma análoga al Ejemplo 19 con posterior purificación [HPLC preparativa (Chromasil, agua/acetonitrilo dado el caso con adición de ácido)]:

Tabla 7:

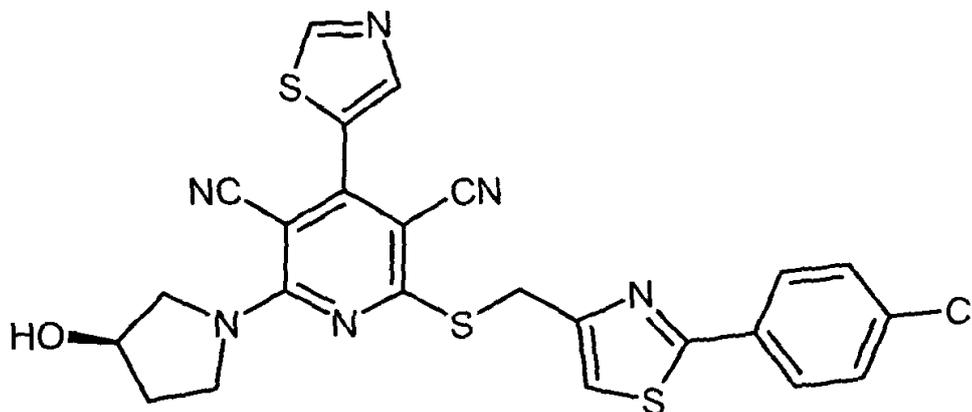
Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] $^+$	^1H RMN (DMSO- d_6):
45	<p>(25 % del valor teórico)</p>	2,01 min (Método 1); m/z = 550	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,73-4,53 (m, 5H), 4,28-4,08 (m, 4H), 3,78 (t, 2H).

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura (rendimiento)	EM-CL: TR [min] (Método); EM (IEN): m/z [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆):
46	 <p>(20 % del valor teórico)</p>	2,59 min (Método 5); m/z = 534	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,58-4,32 (m, 4H), 4,25 (t, 2H), 3,76 (c, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H).

Ejemplo 47

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



5

100 mg (aproximadamente 0,186 mmol) de 2-cloro-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(1,3-tiazol-5-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo se dispusieron en 5 ml de THF, se mezclaron con 33 mg (0,373 mmol) de (R)-(+)-3-pirrolidino y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación se aisló el producto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 78 mg (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,40 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,92 (m, 3H), 3,76 (d, 1H), 2,10-1,80 (d, 2H).

EM-CL (Método 3): TR = 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 537 [M+H]⁺.

B. Evaluación de la eficacia farmacológica y fisiológica

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

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

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. El ensayo 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 ensayo, tales como por ejemplo densidad celular, duración de la fase de cultivo y de la incubación de ensayo, 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 ensayo:

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 ensayo con 2000 células por pocillo en placas de 384 pocillos y se cultivan 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 hexahidrato 1 mM, hidrogenocarbonato de sodio 5 mM, pH 7,4). Las sustancias que van a someterse a ensayo disueltas en DMSO se pipetea en una serie de dilución de 5 x 10⁻¹¹ M a 3 x 10⁻⁶ M (concentración final) a los cultivos de prueba (concentración final máxima de DMSO en la preparación de ensayo: 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 ensayo 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 6

Ejemplo n.º	CE50 A1 [nM] (forskolina 1 µM)	CE50 A2a [nM]	CE50 A2b [nM]
1	0,5	3000	1570
4	0,9	3000	3000
8	1,2	275	715
9	1,4	3000	3000
12	2,4	3000	3000
16	0,4	3000	3000
20	0,5	3000	1800
21	0,5	378	3000
22	0,6	2470	1280
27	1,1	6500	6500
30	1,9	2000	1410
32	0,3	184	34
37	0,05	88	28
47	0,5	3000	3000

B-2. Estudio en vasos aislados

Se prepara la arteria caudal 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 ensayo y se mide la reducción de la contracción de los vasos. Una reducción de la contracción corresponde a una dilatación de los vasos. Como valor CE_{50} de una sustancia de ensayo 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 cardiaca 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 cardiaca (registro telemétrico de parámetros hemodinámicos), se les administran por vía oral sustancias de ensayo en distintas dosificaciones. A continuación se registran durante 24 horas la tensión arterial y la frecuencia cardiaca y sus modificaciones.

B-4. Mediciones de la tensión arterial y frecuencia cardiaca 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 cardiaca (registro telemétrico de parámetros hemodinámicos), se les administran por vía oral sustancias de ensayo en distintas concentraciones. A continuación se registran durante 6-24 horas la tensión arterial y la frecuencia cardiaca y sus modificaciones.

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

Se transfectan de manera estable células de la línea permanente CHO (*Chinese Hamster Ovary*, ovario de hámster chino) K1 con una construcción indicadora (CRE-luciferasa) y el ADNc para los subtipos de receptor de adenosina A2a o A2b. Los receptores A2a o A2b están acoplados a través de las proteínas Gas 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 de la construcción indicadora, 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 una construcción indicadora sensible a Ca^{2+} (NFAT-TA-Luc; Clontech) y una construcción de fusión A1-G α 16. Esta quimera de receptor está acoplada, a diferencia del receptor A1 nativo (acoplamiento Gai), 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 el ensayo en el formato de placas de 384 pocillos se siembran en placa las células con 2000 células/pocillo en 25 μ l/pocillo de medio de siembra y se cultiva hasta el ensayo de sustancias a 37 °C con dióxido de carbono al 5 %. Las células A2a y A2b se siembran en placa 24 h antes del ensayo 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 del ensayo de sustancias en OptiMEM con FCS dializado al 2,5 % y aditivos. El día del ensayo, antes de la adición de la sustancia, se sustituye el medio por 25 μ l de tampón Cafty (n.º de 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 ensayo 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 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 ensayo, 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 CE_{50} . Para las células A1-G α 16 se usa CPA (N6-ciclopentil-adenosina) 25 nM como agonista, lo que corresponde aproximadamente a la concentración CE_{75} . 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 μ l de una solución, constituida en un 50 % por reactivo de lisis (hidrogenofosfato de sodio 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 CI_{50} , es decir la concentración con la que se inhibe la respuesta de luciferasa causada por el respectivo agonista 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).

Tabla 7

Ejemplo n.º	CI50 A1 [nM]	CE50 A2a [nM]	CE50 A2b [nM]
15	0,5	50000	40
29	3,6	306	267

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

5 La sustancia que se va a someter a ensayo se administra a animales (por ejemplo ratón, rata, perro) por vía intravenosa como solución, la administración oral se produce como solución o suspensión a través de una sonda esofágica. Después de la administración de la sustancia se extrae sangre de los animales en momentos determinados. La misma se hepariniza, a continuación se obtiene de la misma plasma mediante centrifugación. La sustancia se cuantifica analíticamente en el plasma a través de CL/EM-EM. A partir de las evoluciones, establecidas de este modo, de concentración en plasma-tiempo se calculan los parámetros farmacocinéticos tales como ABC
10 (área bajo la curva de concentración-tiempo), $C_{máx}$ (concentración en plasma máxima), $T_{1/2}$ (semivida) y CL (aclaramiento) mediante un programa de cálculo farmacocinético validado.

B-7. Determinación de la solubilidad

Reactivos necesarios:

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

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

Se pesan exactamente al menos 4 mg de la sustancia de ensayo en un vial V roscado de boca ancha de 10 mm (empresa Glastechnik Gräfenroda GmbH, artículo n.º 8004-WM-H/V15 μ) con tapón roscado adecuado y tabique, se mezclan en un robot de pipeteado con DMSO hasta una concentración de 50 mg/ml y se agitan durante 10 minutos.

Preparación de las soluciones de calibración:

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

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

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

Preparación de las soluciones de muestra:

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

40 *Solución de muestra para solubilidad hasta 5 g/litro en PEG/agua (70:30):* a una placa de microtitulación se transfieren 10 μ l de solución original y se mezclan con 1000 μ l de PEG/PBS (70:30).

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

(20:80).

Realización:

5 Las soluciones de muestra preparadas de este modo se agitan durante 24 horas a 1400 rpm mediante un agitador atemperable (por ejemplo empresa Eppendorf Thermomixer comfort artículo n.º 5355 000.011 con bloque de cambio artículo n.º 5362.000.019) a 20 °C. De estas soluciones se extraen en cada caso 180 µl y se traspasan a tubos de centrífuga de Polialómero Beckman (artículo n.º 343621). Estas soluciones se centrifugan durante 1 hora con aproximadamente 223.000 x g (por ejemplo empresa BeckmanOptima L-90K Ultracentrifuge con rotor tipo 42.2 Ti con 42.000 rpm). De cada solución de muestra se toman 100 µl de sobrenadante y se diluyen con DMSO hasta 1:5 y 1:100. De cada dilución se efectúa una carga en un recipiente adecuado para la analítica de HPLC.

10 Analítica:

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

Procedimiento de HPLC para ácidos:

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

20 Procedimiento de HPLC para bases:

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

B-8. Determinación de la estabilidad metabólica

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

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

40 El análisis se realiza mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección de ultravioleta y de espectrometría de masas (HPLC-UV-EM/EM). Para esto, los sobrenadantes de las muestras de incubación se cromatografían con columnas de fase inversa C 18 adecuadas y mezclas variables de eluyentes de acetonitrilo y solución acuosa de formiato de amonio 10 mM. Los cromatogramas de UV junto con los datos de espectrometría de masas EM/EM sirven para la identificación y aclaración de la estructura de los metabolitos.

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

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

Comprimido:

Composición:

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

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

Preparación:

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

10 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Preparación:

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

Solución administrable por vía oral:

Composición:

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

Preparación:

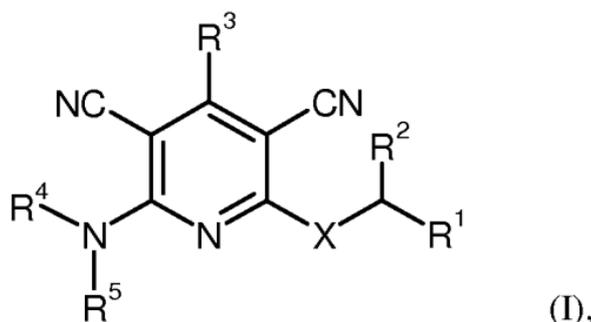
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula (I)



en la que

5 X representa O o S,

R¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros,

estando sustituido heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de halógeno, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), amino, mono-

10 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, cicloalquil-(C₃-C₇)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, mono-

alquil-(C₁-C₆)-aminosulfonilo, di-alquil-(C₁-C₆)-aminosulfonilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N'-alquil-(C₁-C₄)-piperazino, pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, piperazinocarbonilo, N'-alquil-(C₁-C₄)-piperazinocarbonilo, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

15 en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 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, alcoxi (C₁-C₆), difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₁-C₆)-amino, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo,

R² representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

20 R³ representa tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo,

pudiendo estar sustituidos tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₇) y -NR^AR^B,

25 en donde alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆) pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino y en donde cicloalcoxi (C₃-C₇) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxi (C₁-C₄)

30 y
en donde

R^A representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), en la que, a su vez, alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes flúor

y

35 en la que, a su vez, alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

R^B representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo o cicloalquil-(C₃-C₇)-sulfonilo,

pudiendo estar sustituido, a su vez, alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes flúor y

40 pudiendo estar sustituido, a su vez, alquilo (C₁-C₆) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino y cicloalquil-(C₃-C₇)-amino y

45 pudiendo estar sustituido, a su vez, cicloalquilo (C₃-C₇) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxi (C₁-C₄) o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O o S y puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y

alcoxi (C₁-C₄), R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino, R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
 5 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino,

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O o S y puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, oxo y alcoxi (C₁-C₄),
 10

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

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

X representa O o S,

R¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros,

estando sustituido heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino-carbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N'-alquil-(C₁-C₄)-piperazino, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros,
 15
 20

en donde fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxycarbonilo y alcoxycarbonilo,

R² representa hidrógeno o metilo,

R³ representa pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo,

pudiendo estar sustituidos pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄) y -NR^AR^B,
 25
 30

en donde alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₂-C₄) pueden estar sustituidos 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo, amino, metilamino, etilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino,
 35

y

en donde

R^A representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) a su vez puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

R^B representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

en donde alquilo (C₁-C₄) a su vez puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) e hidroxycarbonilo,
 40

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de hidroxilo, metoxi y etoxi,
 45

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O o S y que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, metoxi y etoxi
 50 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

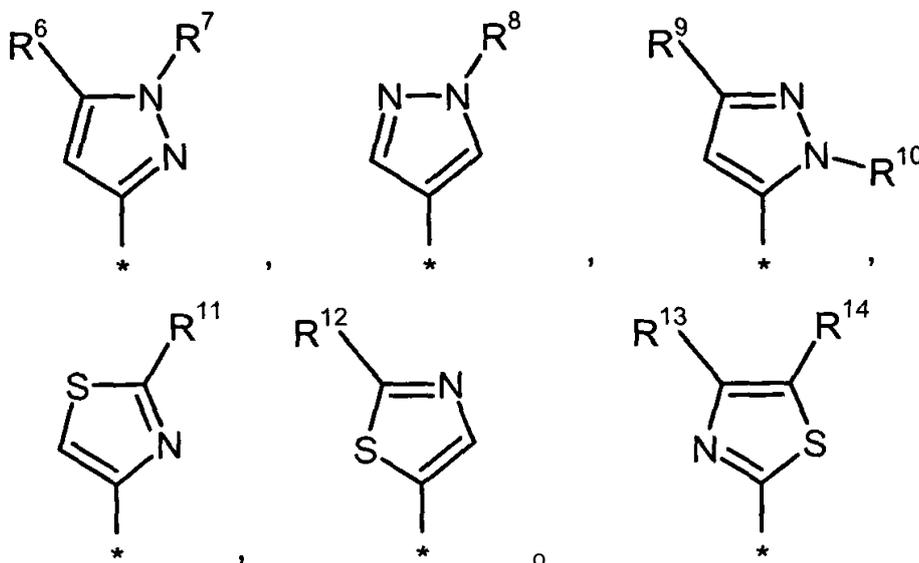
3. Compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que

X representa S

R¹ representa oxazolilo, tiazolilo o piridilo, estando sustituido piridilo con un sustituyente seleccionado del grupo de ciano, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo, y pudiendo estar sustituido piridilo con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor,
 55

cloro, metilo, etilo y trifluorometilo, y estando sustituidos oxazolilo y triazolilo con un sustituyente fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo, y pudiendo estar sustituidos oxazolilo y tiazolilo con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, metilo, etilo, metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo,

5 R^2 representa hidrógeno,
 R^3 representa un grupo de fórmula



10 en la que
 * significa el punto del enlace a la piridina y
 en la que

15 R^6 representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R^7 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),
 en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente
 entre sí, del grupo de hidroxilo y metoxi,
 R^8 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),
 en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente
 entre sí, del grupo de hidroxilo y metoxi,
 20 R^9 representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R^{10} representa hidrógeno,
 R^{11} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),
 en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente
 entre sí, del grupo de hidroxilo y metoxi,
 25 R^{12} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),
 en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente
 entre sí, del grupo de hidroxilo y metoxi,
 R^{13} representa hidrógeno, metilo o etilo y
 R^{14} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6)
 30 en donde alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente
 entre sí, del grupo de hidroxilo y metoxi,

R^4 representa hidrógeno,
 R^5 representa hidrógeno, etilo, *n*-propilo o *sec*-butilo, pudiendo estar sustituidos etilo, *n*-propilo y *sec*-butilo con 1
 o 2 sustituyentes hidroxilo

35 o
 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico o pirrolidínico que puede
 estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

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

4. Compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

40 X representa O o S,

R¹ representa oxazolilo, tiazolilo o piridilo,
 estando sustituidos oxazolilo, tiazolilo y piridilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre
 sí, del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-
 carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, pirrolidino,
 5 piperidino, morfolino, piperazino, *N*-alquil-(C₁-C₄)-piperazino, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

en donde fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes
 seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo,
 trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi, hidroxicarbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo,

R² representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R³ representa tien-2-ilo o tien-3-ilo,

pudiendo estar sustituidos tien-2-ilo y tien-3-ilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre
 sí, del grupo de flúor, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄) y NR^AR^B,

en donde alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₂-C₄) pueden estar sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados,
 independientemente entre sí, del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo, amino,
 15 metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino y *N,N*-dietilamino,

y
 en donde

R^A representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) a su vez puede estar sustituido con un
 sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

R^B representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) a su vez puede estar sustituido con 1
 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) e
 hidroxicarbonilo,

R⁴ representa hidrógeno o metilo,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con 1 o 2 sustituyentes
 25 seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de hidroxilo, metoxi y etoxi,

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede
 contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O o S y que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes
 30 seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, metoxi y etoxi,
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, en la que

X representa S,

R¹ representa oxazolilo, tiazolilo o piridilo,

estando sustituido piridilo con un sustituyente seleccionado del grupo de ciano, metoxi, etoxi, hidroxicarbonilo,
 35 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo

y

pudiendo estar sustituido piridilo con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, metilo, etilo y
 trifluorometilo

y

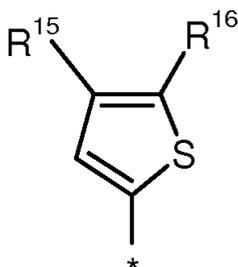
estando sustituidos oxazolilo y tiazolilo con un sustituyente fenilo,

en donde fenilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, ciano, metilo,
 40 metoxi, hidroxicarbonilo y metoxicarbonilo y

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

R² representa hidrógeno,

R³ representa un grupo de fórmula



en la que

* significa el punto de enlace a la piridina
y en donde

R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,

5 R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, del grupo de hidroxilo y metoxi,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno, etilo, *n*-propilo o *sec*-butilo,
pudiendo estar sustituidos etilo, *n*-propilo o *sec*-butilo con 1 o 2 sustituyentes hidroxilo,

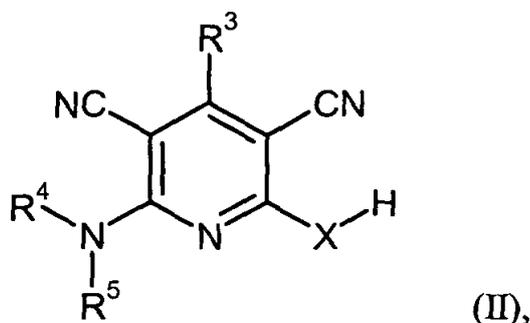
o

10 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidino o pirrolidino que puede estar sustituido con un sustituyente hidroxilo,

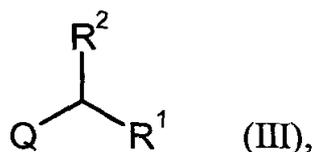
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** se hace reaccionar

15 [A] un compuesto de Fórmula (II)



en la que X, R³, R⁴ y R⁵ tienen en cada caso los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 5, en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de Fórmula (III)



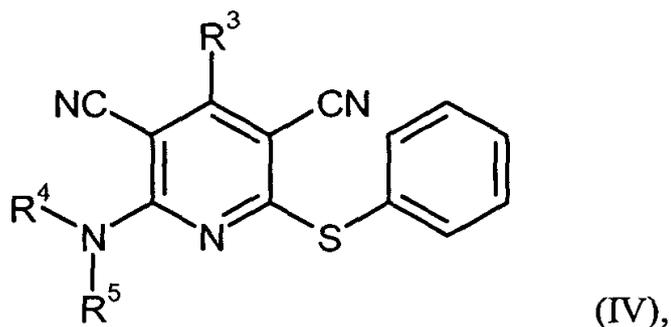
20

en la que R¹ y R² tienen en cada caso los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 5 y

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

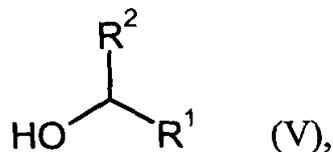
o

25 [B] en el caso de que X represente O, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (IV)



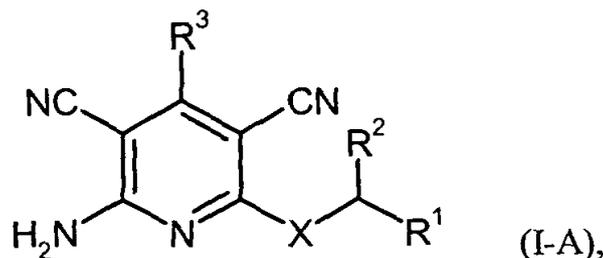
en la que R³, R⁴ y R⁵ tienen en cada caso los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 5,

en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de Fórmula (V)

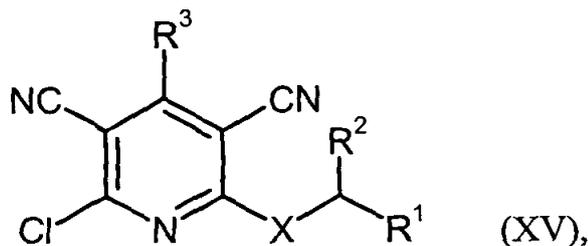


en la que R¹ y R² tienen los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 5

5 [C] se convierte un compuesto de Fórmula (I-A)

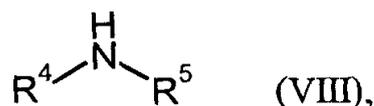


en la que R¹, R² y R³ tienen en cada caso los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 5, en primer lugar con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en un compuesto de Fórmula (XV)



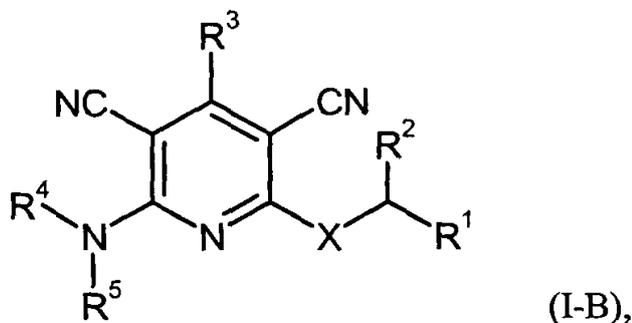
10

en la que R¹, R² y R³ tienen en cada caso los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 5, y al hacer reaccionar el mismo a continuación con un compuesto de Fórmula (VIII)



15

en la que R⁴ y R⁵ tienen en cada caso los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 5, siendo al menos uno de los dos restos R⁴ y R⁵ distinto de hidrógeno, hasta dar un compuesto de Fórmula (I-B)



20

en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen en cada caso los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 5, y siendo al menos uno de los dos restos R⁴ y R⁵ distinto de hidrógeno,

a continuación se disocian los grupos protectores dado el caso presentes y los compuestos resultantes de Fórmula (I) se convierten dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales

y/o solvatos de las sales.

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