

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 702**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07K 5/037 (2006.01)

C07K 5/062 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2010 E 14155583 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2743270**

54 Título: **Dicianopiridinas sustituidas con alquilamino y sus profármacos de éster de aminoácido**

30 Prioridad:

29.01.2009 DE 102009006602

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

01.06.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred Nobel Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;
MEIBOM, DANIEL;
ALBRECHT-KÜPPER, BARBARA;
ZIMMERMANN, KATJA;
KELDENICH, JOERG;
LERCHEN, HANS-GEORG;
NELL, PETER;
SÜSSMEIER, FRANK y
KRENZ, URSULA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 614 702 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 alquilamino y sus profármacos de éster de aminoácido

5 La presente solicitud se refiere a nuevas dicianopiridinas sustituidas con 6-alquilamino, a sus profármacos de éster de aminoácido, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, preferentemente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

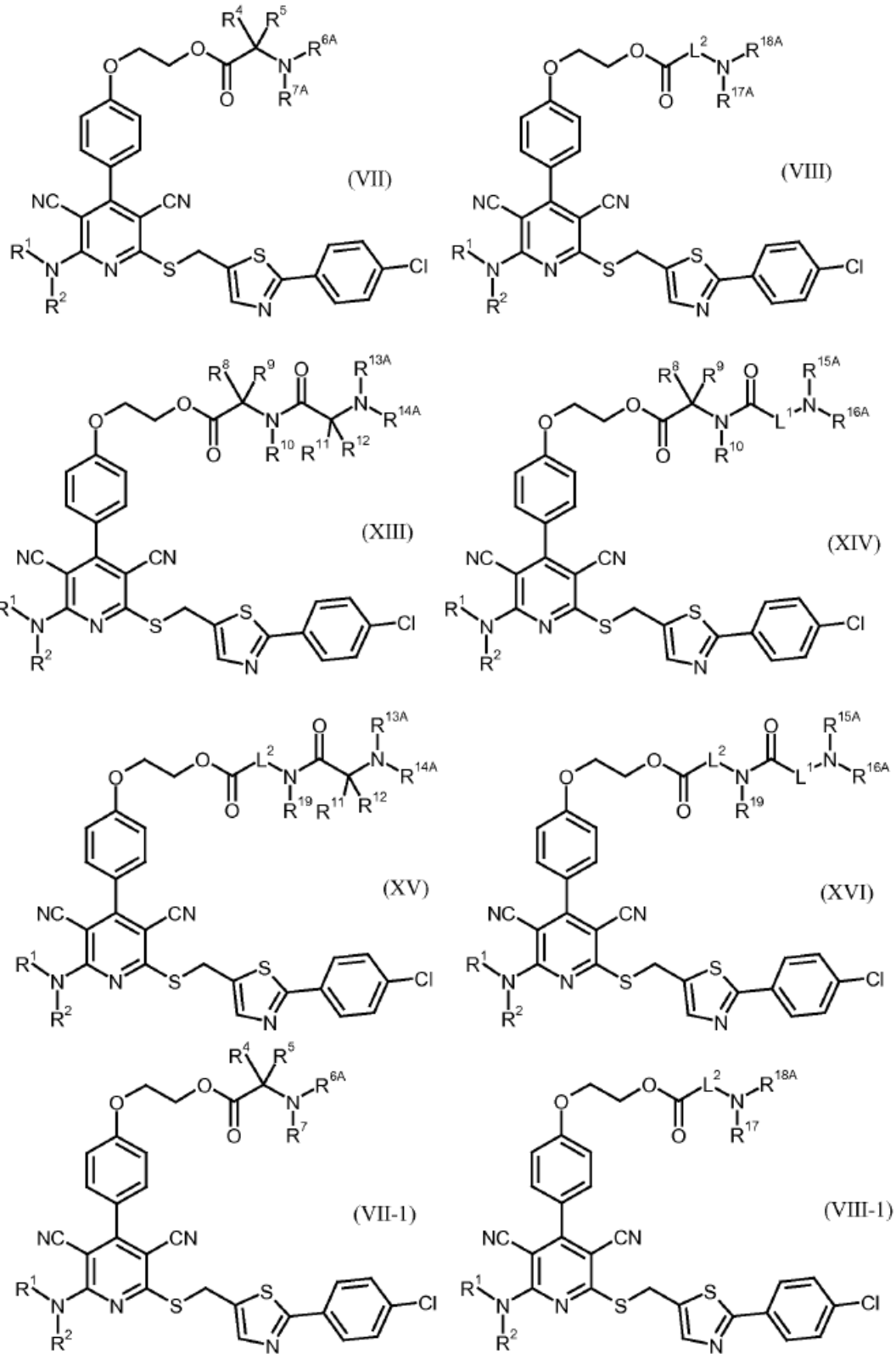
En el caso de los ligandos conocidos por el estado de la técnica, considerados "específicos de receptor de adenosina", se trata, sobre todo, de derivados basados en la adenosina natural [S.-A. Poulsen y R. J. Quinn, "Adenosine receptors: New opportunities for future drugs", Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998), páginas 619-641]. Sin embargo, estos ligandos de adenosina conocidos por el estado de la técnica la mayoría de las veces tienen la desventaja de que no tienen un efecto realmente específico de receptor, tienen un efecto más débil que la adenosina natural después de la administración oral, tienen un efecto solo muy débil o tienen efectos secundarios indeseados en el sistema nervioso central (SNC). (A. K. Dhalla y col., Curr. Topics en Med. Chem. 2003, 3, 369-385; [E. Elzein, J. Zablocki, Exp. Opin. Invest. Drugs 2008, 17(12), 1901-1910]. Por ello se usan sobre todo solo para fines experimentales. Los compuestos de este tipo que se encuentran en desarrollo clínico hasta ahora son adecuados solo para la administración intravenosa.

Los profármacos son derivados de un principio activo, que experimentan *in vivo* una biotransformación de una o varias etapas de tipo enzimático y/o químico, antes de que se libere el verdadero principio activo. Un resto de profármaco se usa por regla general para mejorar el perfil de propiedades en el que se basa el principio activo [P. Eittmayer y col., J. Med. Chem. 47, 2393-2404 (2004)]. Para conseguir un perfil de acción óptimo, el diseño del resto de profármaco así como el mecanismo de liberación pretendido debe adaptarse de forma muy precisa al principio activo individual, la indicación, el sitio de acción y la vía de administración. Un gran número de fármacos se administra como profármacos que presentan una biodisponibilidad mejorada con respecto al principio activo en el que se basan, por ejemplo conseguida mediante una mejora del perfil fisicoquímico, especialmente la solubilidad, las propiedades de absorción activas o pasivas o la distribución específica de tejido. De la amplia bibliografía acerca de profármacos se menciona por ejemplo: H. Bundgaard (Ed.), Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities, Elsevier Science Publishers B.V., 1985. Una visión general de derivados de profármacos a base de ésteres de ácido carboxílico y posibles propiedades de tales compuestos se da por ejemplo en K. Beaumont y col., Curr. Drug Metab. 4, 461-485 (2003). Además se conocen profármacos de dipéptido de aciclovir para el tratamiento de infecciones por herpes en los ojos (B. S. Anand y col., Curr. Eye Res. 26, N° 3-4, 151-163 (2003)), que mencionan los transportadores de oligopéptido sobre la córnea, para aumentar la biodisponibilidad de aciclovir en el ojo.

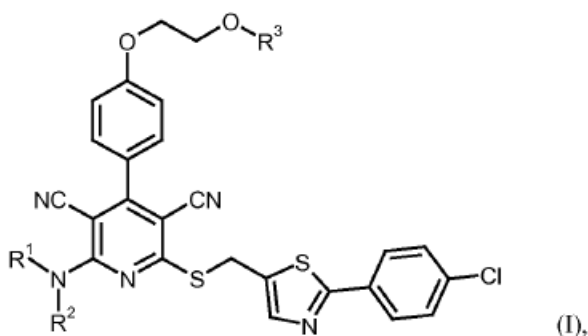
En los documentos WO 01/25210, WO 02/070484, WO 02/070485, WO 03/053441, WO 2008/028590, WO 2009/100827, WO 2009/015776 y WO 2009/112155 se dan a conocer 3,5-diciano-6-aminopiridinas diversamente sustituidas como ligandos de receptor de adenosina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Los documentos WO 2009/015811 y WO 2009/015812 describen profármacos de éster de aminoácido de 3,5-diciano-6-aminopiridinas.

Es objetivo de la presente invención proporcionar nuevos compuestos, que actúan como agonistas del receptor A1 de adenosina potentes y selectivos o agonistas del receptor de A1 y A2b duales selectivos, que presentan propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas iguales o mejoradas así como un perfil de acción terapéuticos y/o farmacológico ventajoso, y son adecuados como tal para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, así como para la identificación de profármacos de éster de aminoácido adecuados de los nuevos compuestos, que disponen de una solubilidad mejorada en agua, medios fisiológicos y disolventes orgánicos y/o que tienen una biodisponibilidad mejorada después de administración oral y que permiten al mismo tiempo, después de su administración, una liberación controlada del principio activo en el organismo del paciente. Mediante una capacidad de administración intravenosa mejorada podrían explotarse además otros campos de aplicación terapéuticos para este principio activo.

Es objeto de la presente invención el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI)



5 para la preparación de compuestos de fórmula (I)



en el que en las fórmulas mencionadas anteriormente

R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

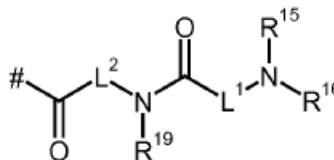
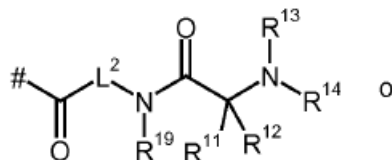
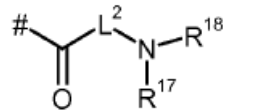
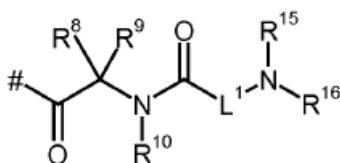
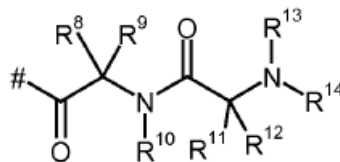
5 R² representa alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇), pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalcoxilo (C₃-C₇), alquilsulfanilo (C₁-C₄) o alquilsulfonilo (C₁-C₄),

10 y pudiendo estar alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄) sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₄), y pudiendo estar cicloalquilo (C₃-C₇) sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

o

15 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional de la serie N, O y S, pudiendo estar el heterociclo de 4 a 7 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, oxo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

R₃ representa hidrógeno o un grupo de fórmula



20

en las que

representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,

L¹ representa alcanodiilo (C₂-C₆),

25 L² representa alcanodiilo (C₂-C₆),

R⁴ representa hidrógeno o el grupo lateral de un α-aminoácido natural o sus homólogos o isómeros,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{6A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

R⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{7A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

5 R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar el heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C₁-C₄), amino, hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

o

10 R⁷ junto con R⁴ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina o de piperidina,
 R⁸ representa hidrógeno o el grupo lateral de un α-aminoácido natural o sus homólogos o isómeros,
 R⁹ representa hidrógeno o metilo,
 R¹⁰ representa hidrógeno o metilo,
 R¹¹ representa hidrógeno o el grupo lateral de un α-aminoácido natural o sus homólogos o isómeros,
 R¹² representa hidrógeno o metilo,

15 R¹³ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{13A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 20 R^{14A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar el heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C₁-C₄), amino, hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

25 o

R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina o de piperidina,
 R¹⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{15A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

30 R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{16A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

35 R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar el heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C₁-C₄), amino, hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{17A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

40 R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R^{18A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

45 R¹⁷ y R¹⁸ junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar el heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo alquilo (C₁-C₄), amino, hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

R¹⁹ representa hidrógeno o metilo.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas

estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar, de forma conocida, los constituyentes estereoisoméricamente unitarios.

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

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

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

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

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

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

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

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

Alquenilo representa en el ámbito de la invención un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: vinilo, alilo, isopropenilo y *n*-but-2-en-1-ilo.

40 Alquinilo representa en el ámbito de la invención un resto alquinilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un triple enlace. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: etinilo, *n*-prop-1-in-1-ilo, *n*-prop-2-in-1-ilo, *n*-but-2-in-1-ilo y *n*-but-3-in-1-ilo.

45 Alcanodiilo representa en el ámbito de la invención un resto alquilo divalente lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metileno, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo o butano-3,4-diilo.

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

50 Alcoxilo representa en el ámbito de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 o 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 4 o 2 a 4 átomos de carbono. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo, *terc*-butoxilo, *n*-pentoxilo y *n*-hexoxilo.

Cicloalcoxilo representa en el ámbito de la invención un carbociclo saturado monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono que está unido a través de un átomo de oxígeno. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan:

ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo y cicloheptiloxilo.

Alquilsulfonilo representa en el ámbito de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono que está unido a través de un grupo sulfanilo. De forma ilustrativa y preferentemente se mencionan: metilsulfanilo, etilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, *iso*-propilsulfanilo, *n*-butilsulfanilo y *terc*-butilsulfanilo.

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

10 Heterociclo representa en el ámbito de la invención un heterociclo saturado con en total 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 átomo de carbono de anillo u dado el caso un átomo de nitrógeno de anillo. De forma ilustrativa se mencionan: azetidino, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino y azepano. Se prefieren azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino. Se prefieren especialmente azetidino, pirrolidino, piperidino y morfolino.

15 El grupo lateral de un α -aminoácido en el significado de R³ comprende tanto los grupos laterales de los α -aminoácidos que se producen de manera natural como también los grupos laterales de homólogos e isómeros de estos α -aminoácidos. El α -aminoácido puede existir tanto en la configuración L como en la configuración D o también como mezcla de la forma L y D. Como grupos laterales se mencionan de forma ilustrativa: metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), propan-1-ilo (norvalina), 2-metilpropan-1-ilo (leucina), 1-metilpropan-1-ilo (isoleucina), butan-1-ilo (norleucina), *terc*-butilo (2 *terc*-butil-glicina), fenilo (2-fenilglicina), bencilo (fenilalanina), *p*-hidroxibencilo (tirosina), indol-3-il-metilo (triptófano), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 2-hidroxietilo (homoserina), 1-hidroxietilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), metiltiommetilo (*S*-metilcisteína), 2-mercaptoetilo (homocisteína), 2-metiltoetilo (metionina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), 2-carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 4-amino-3-hidroxibutan-1-ilo (hidroxilisina), 3-aminopropan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina). Grupos laterales de α -aminoácido preferidos en el significado de R³ son metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), 2-metilpropan-1-ilo (leucina), bencilo (fenilalanina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 1-hidroxietilo (treonina), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 3-aminopropan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina). Se prefiere en cada la configuración L.

20
25
30

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

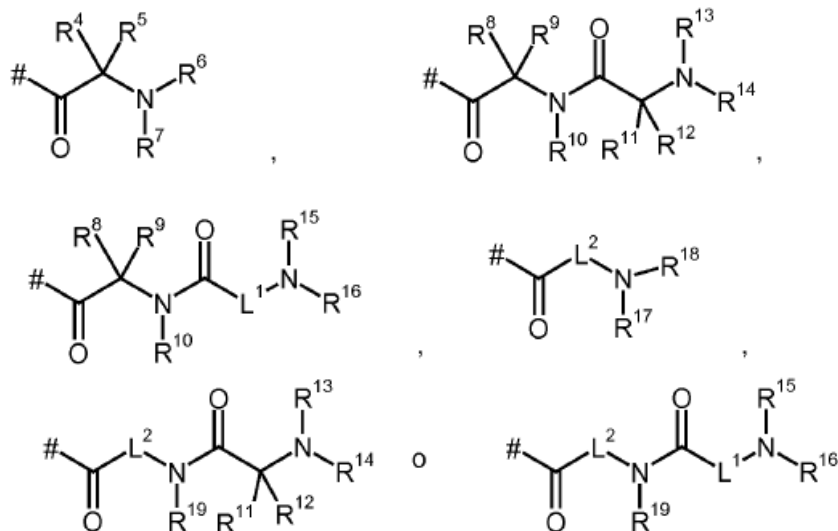
35 Cuando están sustituidos restos en los compuestos de acuerdo con la invención, los restos, a menos que se especifique de otro modo, pueden estar sustituidos una o varias veces. En el ámbito de la presente invención se cumple que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado es independiente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

Se prefiere en el ámbito de la presente invención el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

40 R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo,
R² representa alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),

pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₃), o

45 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional de la serie N, O y S, pudiendo estar el heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo, metoxilo y etoxilo,
R³ representa hidrógeno o un grupo de fórmula



en las que

- 5 # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
 L¹ representa etano-1,2-diilo,
 L² representa etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,
 R⁴ representa hidrógeno, metilo, 2-metilpropan-1-ilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 4-aminobutan-1-ilo o 3-aminopropan-1-ilo,
 10 R⁵ representa hidrógeno,
 R⁶ representa hidrógeno o metilo,
 R^{6A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 15 R^{7A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 o
 R⁷ junto con R⁴ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,
 R⁸ representa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo o 1-hidroxietilo,
 20 R⁹ representa hidrógeno,
 R¹⁰ representa hidrógeno,
 R¹¹ representa metilo, 1-metilpropan-1-ilo, Imidazol-4-ilmetilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,
 R¹² representa hidrógeno,
 R¹³ representa hidrógeno o metilo,
 25 R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R¹⁴ representa hidrógeno o metilo,
 R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 30 o
 R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,
 R¹⁵ representa hidrógeno o metilo,
 R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 35 R¹⁶ representa hidrógeno o metilo,
 R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R^{17A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 40 R¹⁸ representa hidrógeno o metilo,

R^{18A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
 R¹⁹ representa hidrógeno o metilo.

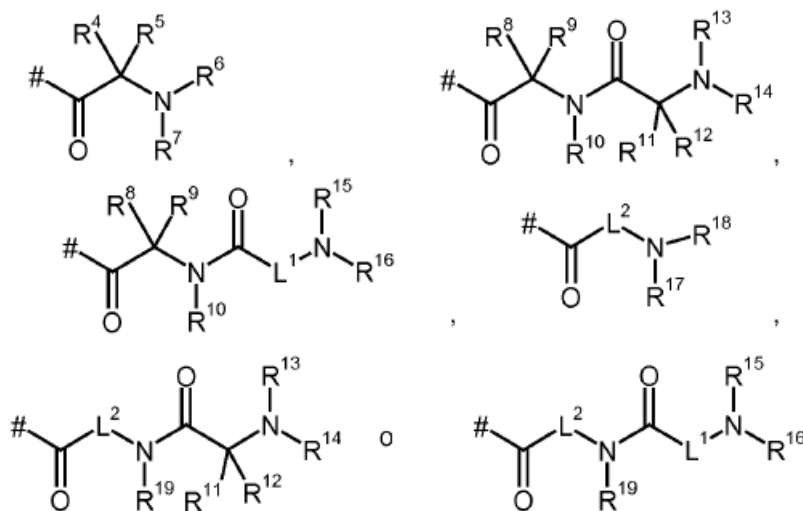
5 Se prefiere en el ámbito de la presente invención el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R² representa alquilo (C₁-C₃), ciclopropilo o ciclobutilo, pudiendo estar alquilo (C₁-C₃) sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

10 o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional de la serie N, O y S, pudiendo estar el heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo,

15 R³ representa hidrógeno o un grupo de fórmula



20 en las que

representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
 L¹ representa etano-1,2-diilo,
 L² representa etano-1,2-diilo,
 R⁴ representa metilo o 3-aminopropan-1-ilo,
 25 R⁵ representa hidrógeno,
 R⁶ representa hidrógeno,
 R^{6A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
 R⁷ representa hidrógeno,
 30 R^{7A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
 R⁸ representa metilo o 2-metilpropan-1-ilo,
 R⁹ representa hidrógeno,
 R¹⁰ representa hidrógeno,
 35 R¹¹ representa metilo, 1-metilpropan-1-ilo, Imidazol-4-ilmetilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,
 R¹² representa hidrógeno,
 R¹³ representa hidrógeno,
 R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
 40 R¹⁴ representa hidrógeno,
 R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

- R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,
 R¹⁵ representa hidrógeno,
 R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 5 R¹⁶ representa hidrógeno,
 R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R¹⁷ representa hidrógeno,
 R^{17A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o
 10 benciloxycarbonilo,
 R¹⁸ representa hidrógeno,
 R^{18A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R¹⁹ representa hidrógeno,
 15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefiere especialmente en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

- R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo,
 20 pudiendo estar el anillo de azetidino y piperidinilo sustituido con un sustituyente metoxilo,
 R³ representa un grupo de fórmula



en las que

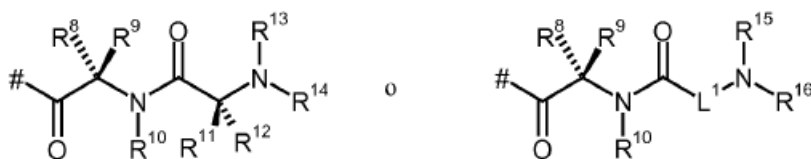
- # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
 L² representa etano-1,2-diilo,
 R⁴ representa hidrógeno, metilo, 1-metilpropan-1-ilo, 4-aminobutan-1-ilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,
 R⁵ representa hidrógeno,
 R⁶ representa hidrógeno,
 30 R^{6A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R⁷ representa hidrógeno,
 R^{7A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 35 R¹⁷ representa hidrógeno,
 R^{17A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

y

- R¹⁸ representa hidrógeno,
 40 R^{18A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo.

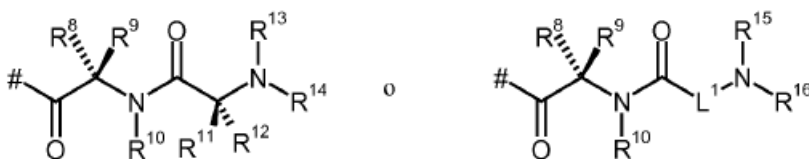
Se prefiere especialmente en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

- R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo,
 45 pudiendo estar el anillo de azetidino y piperidinilo sustituido con un sustituyente metoxilo,
 R³ representa un grupo de fórmula



en las que

- # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
 L¹ representa etano-1,2-diilo,
 5 R⁸ representa metilo o iso-butilo,
 R⁹ representa hidrógeno,
 R¹⁰ representa hidrógeno,
 R¹¹ representa hidrógeno, metilo, 1-metilpropan-1-ilo, Imidazol-4-ilmetilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo, Imidazol-4-ilmetilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,
 10 R¹² representa hidrógeno,
 R¹³ representa hidrógeno,
 R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R¹⁴ representa hidrógeno,
 15 R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 o
 R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,
 R¹⁵ representa hidrógeno,
 20 R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R¹⁶ representa hidrógeno,
 R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo.
 25 Se prefiere especialmente en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas
 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino,
 30 pudiendo estar el anillo de azetidino y piperidino sustituido con un sustituyente metoxilo,
 R³ representa un grupo de fórmula



en las que

- # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
 35 L¹ representa etano-1,2-diilo,
 R⁸ representa metilo o iso-butilo,
 R⁹ representa hidrógeno,
 R¹⁰ representa hidrógeno,
 R¹¹ representa hidrógeno, metilo, 1-metilpropan-1-ilo, 4-aminobutan-1-ilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,
 40 R¹² representa hidrógeno,
 R¹³ representa hidrógeno,
 R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R¹⁴ representa hidrógeno,
 45 R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

o

- 5
 R^{14} junto con R^{11} y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,
 R^{15} representa hidrógeno,
 R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R^{16} representa hidrógeno,
 R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo.

10 Se prefiere especialmente en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

- R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo,
 R^3 representa un grupo de fórmula



15 en las que

- # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
 L^1 representa etano-1,2-dilo,
 R^8 representa metilo o iso-butilo,
 R^9 representa hidrógeno,
20 R^{10} representa hidrógeno,
 R^{11} representa hidrógeno, metilo, 1-metilpropan-1-ilo, 4-aminobutan-1-ilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,
 R^{12} representa hidrógeno,
 R^{13} representa hidrógeno,
25 R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R^{14} representa hidrógeno,
 R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

o

- 30 R^{14} junto con R^{11} y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,
 R^{15} representa hidrógeno,
 R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,
 R^{16} representa hidrógeno,
35 R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo.

Se prefiere especialmente en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

- 40 R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R^2 representa alquilo (C_1 - C_3), ciclopropilo o ciclobutilo, pudiendo estar alquilo (C_1 - C_3) sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, ciclopropilo y ciclobutilo,
 R^3 representa hidrógeno.

45 Se prefiere especialmente en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

- R^1 representa hidrógeno, metilo o etilo,
 R^2 representa metilo, etilo o n-propilo,

pudiendo estar metilo, etilo y n-propilo sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo y metoxilo,

o

- 5 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino, pudiendo estar el anillo de azetidino y piperidino sustituido con un sustituyente metoxilo,
R³ representa hidrógeno.

10 Se prefiere especialmente en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

- R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo,
R² representa alquilo (C₁-C₃), ciclopropilo o ciclobutilo, pudiendo estar alquilo (C₁-C₃) sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, ciclopropilo y ciclobutilo,
15 R³ representa un grupo de fórmula



en las que

- # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
L¹ representa etano-1,2-diilo,
20 R⁸ representa metilo o iso-butilo,
R⁹ representa hidrógeno,
R¹⁰ representa hidrógeno,
R¹¹ representa hidrógeno, metilo, 1-metilpropan-1-ilo, 4-aminobutan-1-ilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,
R¹² representa hidrógeno,
25 R¹³ representa hidrógeno,
R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
R¹⁴ representa hidrógeno,
R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
30

o

- R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,
R¹⁵ representa hidrógeno,
R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
35 R¹⁶ representa hidrógeno,
R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

40 Se prefiere especialmente en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

- R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino,
45 pudiendo estar el anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo,

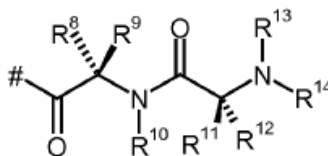
y

- R³ representa hidrógeno.

Se prefiere especialmente en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas

mencionadas

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo pirrolidinilo,
R³ representa un grupo de fórmula



5 en las que

- # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
R⁸ representa metilo,
R⁹ representa hidrógeno,
R¹⁰ representa hidrógeno,
10 R¹¹ representa metilo o 1-metilpropan-1-ilo,
R¹² representa hidrógeno,
R¹³ representa hidrógeno,
R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
15 R¹⁴ representa hidrógeno,
R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas R³ representa hidrógeno.
20

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

R³ representa hidrógeno o un grupo de fórmula



25 en las que

- # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
L² representa etano-1,2-diilo,
R⁴ representa metilo o 3-aminopropan-1-ilo,
R⁵ representa hidrógeno,
30 R⁶ representa hidrógeno,
R^{6A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
R⁷ representa hidrógeno,
R^{7A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
35 R¹⁷ representa hidrógeno,
R^{17A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
R¹⁸ representa hidrógeno,
40 R^{18A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

R³ representa hidrógeno o un grupo de fórmula

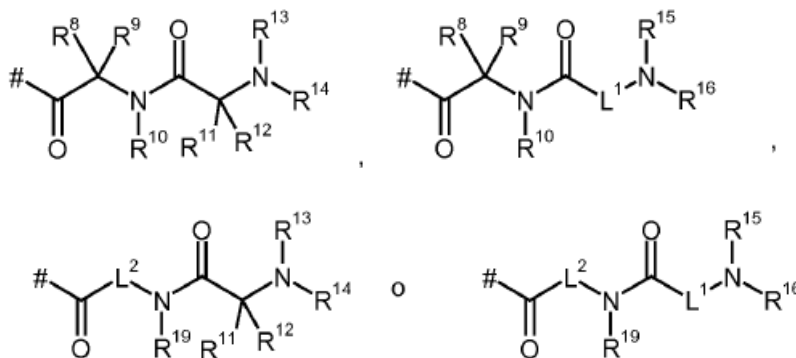


en las que

- # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
 L² representa etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,
 5 R⁴ representa hidrógeno, metilo, 2-metilpropan-1-ilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 4-aminobutan-1-ilo o 3-aminopropan-1-ilo,
 R⁵ representa hidrógeno,
 R⁶ representa hidrógeno o metilo,
 R^{6A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o
 10 benciloxicarbonilo,
 R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 o
 R⁷ junto con R⁴ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,
 R^{7A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o
 15 benciloxicarbonilo,
 R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R^{17A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o
 benciloxicarbonilo,
 R¹⁸ representa hidrógeno o metilo,
 20 R^{18A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o
 benciloxicarbonilo.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

R³ representa hidrógeno o un grupo de fórmula



- 25
 # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
 L¹ representa etano-1,2-diilo,
 30 L² representa etano-1,2-diilo,
 R⁸ representa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo o 1-hidroxietilo,
 R⁹ representa hidrógeno,
 R¹⁰ representa hidrógeno,
 R¹¹ representa metilo, 1-metilpropan-1-ilo, Imidazol-4-ilmetilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo, 2-
 35 aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,
 R¹² representa hidrógeno,
 R¹³ representa hidrógeno o metilo,
 R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o
 benciloxicarbonilo,
 40 R¹⁴ representa hidrógeno o metilo,
 R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o

benciloxicarbonilo,

o

R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,

R¹⁵ representa hidrógeno o metilo,

5 R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁶ representa hidrógeno o metilo,

R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

10 R¹⁷ representa hidrógeno o metilo,

R^{17A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

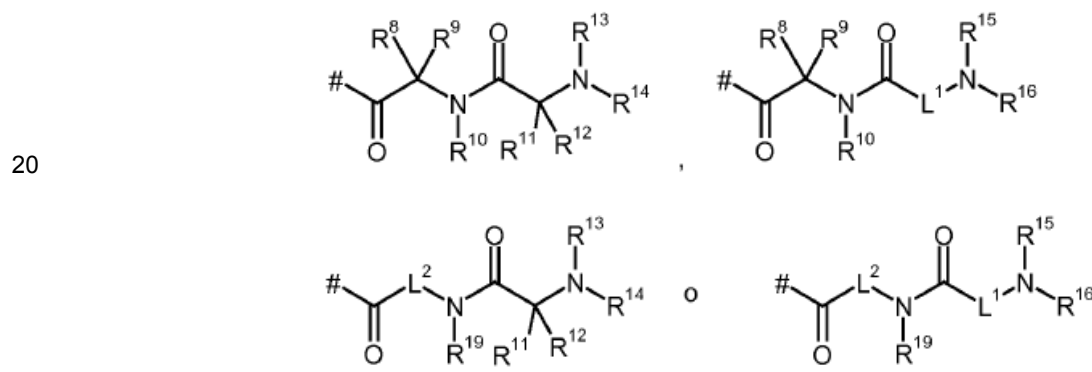
R¹⁸ representa hidrógeno o metilo,

15 R^{18A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁹ representa hidrógeno o metilo.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

R³ representa hidrógeno o un grupo de fórmula



en las que

representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,

L¹ representa etano-1,2-diilo,

25 L² representa etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo,

R⁸ representa metilo o 2-metilpropan-1-ilo,

R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

30 R¹¹ representa metilo, 1-metilpropan-1-ilo, Imidazol-4-ilmetilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

R¹² representa hidrógeno,

R¹³ representa hidrógeno,

R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

35 R¹⁴ representa hidrógeno,

R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,

40 R¹⁵ representa hidrógeno,

R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁶ representa hidrógeno,

45 R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁷ representa hidrógeno,

R^{17A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

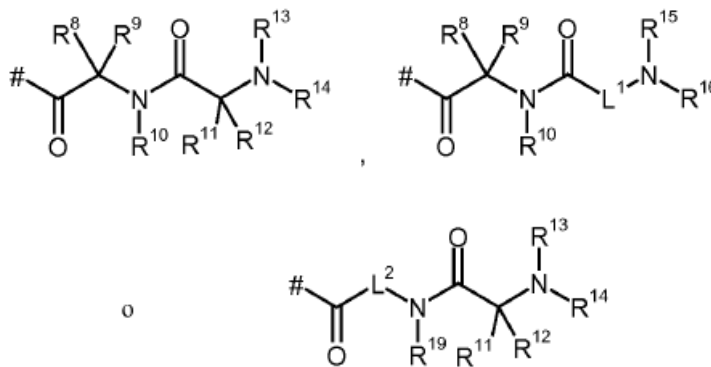
R¹⁸ representa hidrógeno,

R^{18A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

R¹⁹ representa hidrógeno.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

R³ representa hidrógeno o un grupo de fórmula



en las que

representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,

L¹ representa etano-1,2-diilo, L² representa etano-1,2-diilo,

R⁸ representa metilo,

R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

R¹¹ representa metilo, 1-metilpropan-1-ilo, 4-aminobutan-1-ilo o 3-aminopropan-1-ilo,

R¹² representa hidrógeno,

R¹³ representa hidrógeno,

R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

R¹⁴ representa hidrógeno,

R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

o

R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,

R¹⁵ representa hidrógeno,

R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

R¹⁶ representa hidrógeno,

R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

R¹⁷ representa hidrógeno,

R^{17A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

R¹⁸ representa hidrógeno,

R^{18A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

R¹⁹ representa hidrógeno.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R² representa alquilo (C₁-C₃), pudiendo estar alquilo (C₁-C₃) sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional de la serie N, O y S, pudiendo estar el heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo.

5 Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

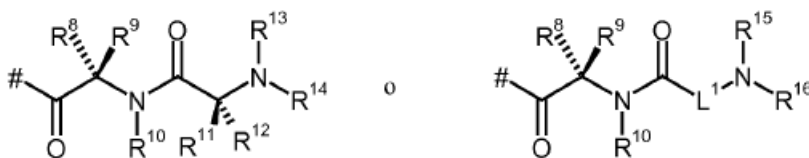
R¹ representa etilo,
R² representa etilo,

o

10 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional de la serie N, O y S.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

R³ representa un grupo de fórmula



15

en las que

representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,

L¹ representa etano-1,2-diilo,

R⁸ representa metilo o iso-butilo,

20 R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

R¹¹ representa hidrógeno, metilo, 1-metilpropan-1-ilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

R¹² representa hidrógeno,

R¹³ representa hidrógeno,

25 R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁴ representa hidrógeno,

R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

30 o

R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos, a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,

R¹⁵ representa hidrógeno,

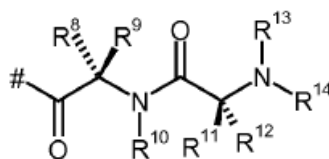
R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

35 R¹⁶ representa hidrógeno,

R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

40 R³ representa un grupo de fórmula



en las que

- # representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,
 R⁸ representa metilo,
 R⁹ representa hidrógeno,
 R¹⁰ representa hidrógeno,
 5 R¹¹ representa metilo o 1-metilpropan-1-ilo,
 R¹² representa hidrógeno,
 R¹³ representa hidrógeno,
 R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
 10 R¹⁴ representa hidrógeno,
 R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

- 15 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino, pudiendo estar el anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

- 20 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino.

Se prefiere en el ámbito de la presente invención también el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de compuestos de fórmula (I), en el que en las fórmulas mencionadas

- 25 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino, pudiendo estar el anillo de pirrolidino sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo.

Se prefiere especialmente en el ámbito de la presente invención el uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) para la preparación de los siguientes compuestos:

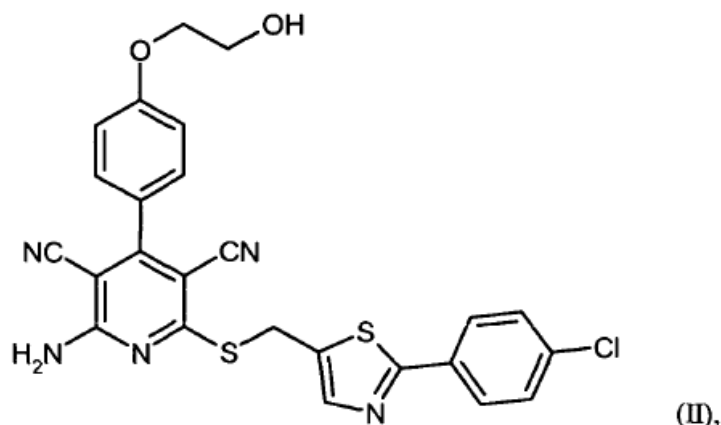
- 30 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(metilamino)piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-6-(etilamino)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-6-(dimetilamino)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 35 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-6-[etil(metil)amino]-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-6-(dietilamino)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(isopropilamino)piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-azetidino-1-il-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}tio)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-6-(ciclopropilamino)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 40 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-6-(ciclobutilamino)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(propilamino)piridin-3,5-dicarbonitrilo
 45 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(piperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-[(3-metilbutil)amino]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-(azepan-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo
 50 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(morfolino-4-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-6-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-6-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 55 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-[metil(propil)amino]piridin-3,5-dicarbonitrilo
 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-[(2-metoxi-etil)(metil)amino]piridin-3,5-dicarbonitrilo

	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-[(2-metoxi-etil)amino]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-[(2-etoxi-etil)amino]-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
5	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(4-metoxipiperidin-1-il)	piridin-3,5-dicarbonitrilo
	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-[(3R)-3-etoxipirrolidin-1-il]-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
10	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
15	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(3-metoxiazetidín-1-il)	piridin-3,5-dicarbonitrilo
20	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-[(2-fluoroetil)amino]-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
25	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-[(2,2-difluoroetil)amino]-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
30	2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-[etil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]	piridin-3,5-dicarbonitrilo
	beta-alanil-L-alaninato de 2-[4-[2-(azetidín-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi)etilo	
	trifluoroacetato de L-alanilato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
35	trifluoroacetato de L-alanilato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
	trifluoroacetato de L-alanilato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
40	diclorhidrato de L-lisil-L-alanilato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
	diclorhidrato de L-lisil-L-alanilato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
45	diclorhidrato de L-lisil-beta-alaninato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
	clorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
	trifluoroacetato de L-alanilato de 2-[4-[2-(azetidín-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi)etilo	
50	bis-trifluoroacetato de L-lisil-L-alaninato de 2-[4-[2-(azetidín-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi)etilo	
	bis-trifluoroacetato de L-ornitinato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
	bis-trifluoroacetato de L-ornitinato de 2-[4-[2-(azetidín-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi)etilo	
55	trifluoroacetato de beta-alaninato de 2-[4-[2-(azetidín-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi)etilo	
	trifluoroacetato de beta-alaninato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
60	trifluoroacetato de L-alanil-L-alaninato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
	bis-trifluoroacetato de L-ornitinato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
	trifluoroacetato de L-alanil-beta-alaninato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi)etilo	
65	bis-trifluoroacetato de L-lisil-L-alaninato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi)etilo	

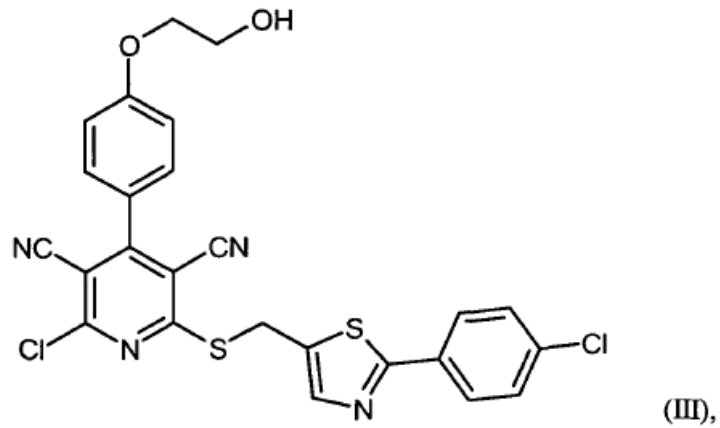
- trifluoroacetato de beta-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- trifluoroacetato de beta-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- 5 trifluoroacetato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- bis-trifluoroacetato de L-ornitil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- 10 bis-trifluoroacetato de L-ornitinato 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- trifluoroacetato de beta-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- clorhidrato de beta-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- 15 clorhidrato de L-prolil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- clorhidrato de L-isoleucil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- 20 diclorhidrato de N-[(2S)-2,4-diaminobutanoil]-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- diclorhidrato de L-histidil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- diclorhidrato de L-arginil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pyalidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- 25 bis-trifluoroacetato de 3-amino-L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- clorhidrato de L-alanil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- 30 clorhidrato de beta-alanil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo
- clorhidrato de glicil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo,

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

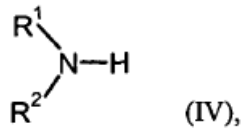
- Además se describe un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa hidrógeno, caracterizado por que se convierte el compuesto de fórmula (II)
- 35



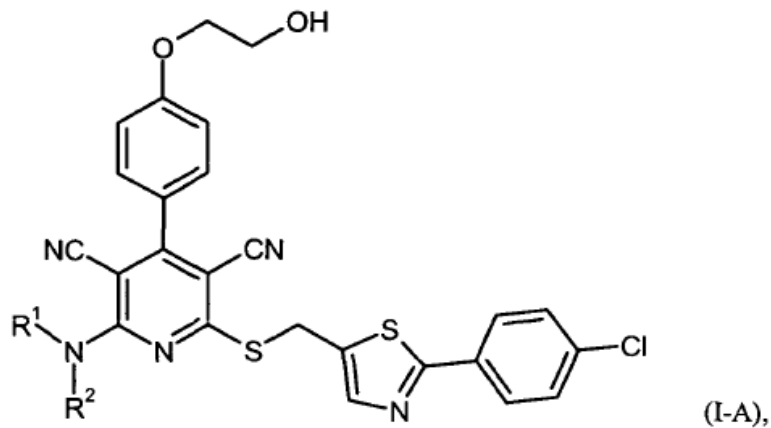
en primer lugar con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en el compuesto de fórmula (III)



y éste se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte dado el caso en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (IV)

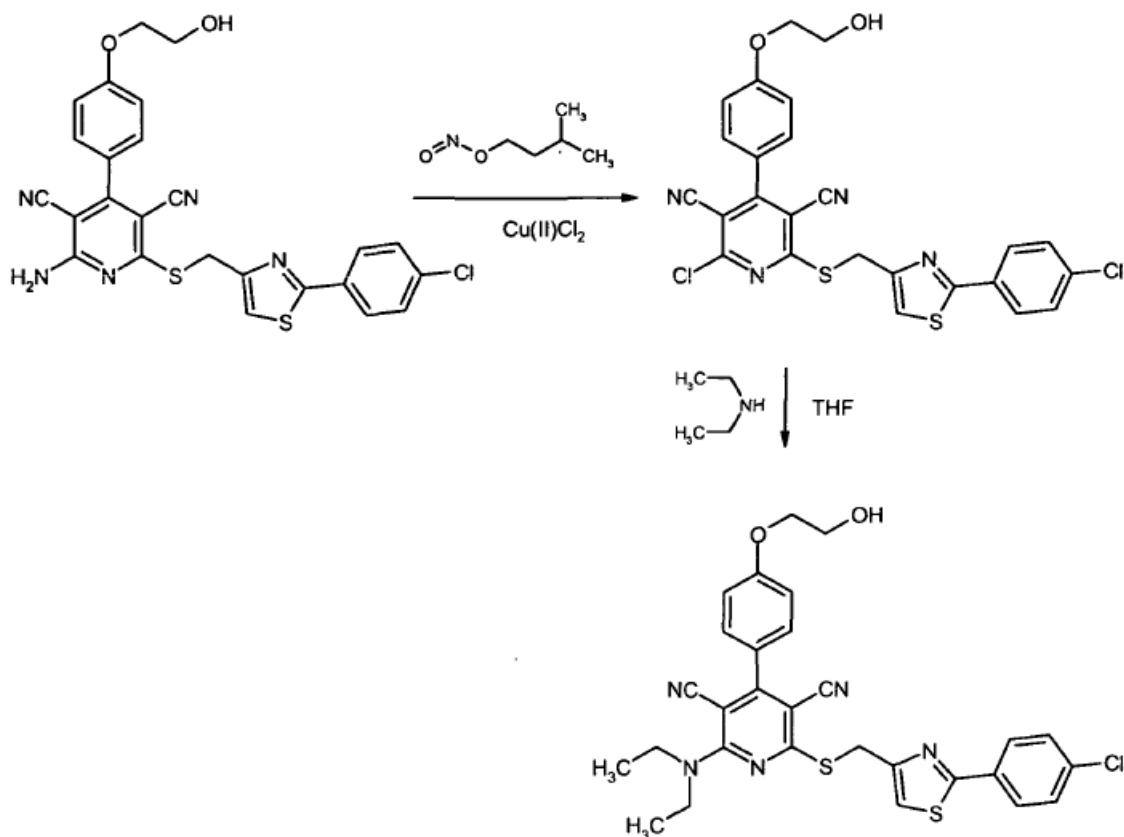


- 5 en la que R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (I-A)



- 10 en la que R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, 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.

El procedimiento descrito anteriormente puede explicarse de forma ilustrativa mediante el siguiente esquema de reacción 1:

Esquema 1

- Como disolventes para la reacción (III) + (IV) son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen cetonas tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietil éter, *tert*-butil metil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano y dioxano, ésteres tales como éster etílico de ácido acético o éster butílico de ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano y clorobenceno u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidiona (NMP), acetonitrilo o piridina. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente. Preferentemente se usa tetrahydrofurano y dimetilformamida.
- 5 Como bases para esta reacción son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen carbonatos alcalinos preferidos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) así como bases de fosfaceno (denominadas "bases de Schwesinger") tal como por ejemplo P2-*t*-Bu o P4-*t*-Bu. Se prefieren carbonato de cesio, trietilamina y diisopropilamina.
- 10 La reacción (III) + (IV) generalmente se realiza en un intervalo de temperaturas de -78 °C a +140 °C, preferentemente en el intervalo de -20 °C a +100 °C, eventualmente en un microondas. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Generalmente se trabaja a presión normal.
- 15 La etapa del procedimiento (II) → (III) se realiza generalmente en una relación molar de 2 a 12 moles de cloruro de cobre (II) y de 2 a 12 moles de nitrito de isoamilo con respecto a 1 moles del compuesto de fórmula (II-A).
- 20 Como disolvente para esta etapa del procedimiento son adecuados todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. A esto pertenecen éteres acíclicos y cíclicos tales como dietil éter y tetrahydrofurano, ésteres tales como éster etílico de ácido acético o éster butílico de ácido acético, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y clorobenceno u otros disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo o piridina. También es posible usar mezclas de estos disolventes. Son disolventes preferidos acetonitrilo y dimetilformamida.
- 25 La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de -78 °C a +180 °C, preferentemente en el intervalo de +20 °C a +100 °C, particularmente de +20 °C a +60 °C, eventualmente en un microondas. La reacción

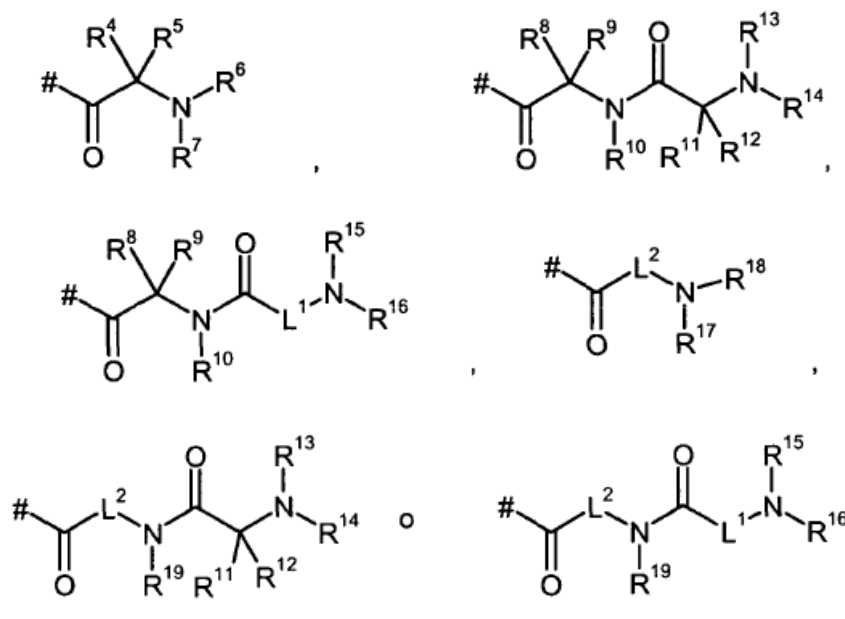
se puede llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). Generalmente se trabaja a presión normal.

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse tal como se describe en el documento WO 03/053441 para el ejemplo 6.

- 5 Los compuestos de fórmula (IV) se encuentran comercialmente disponibles, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía.

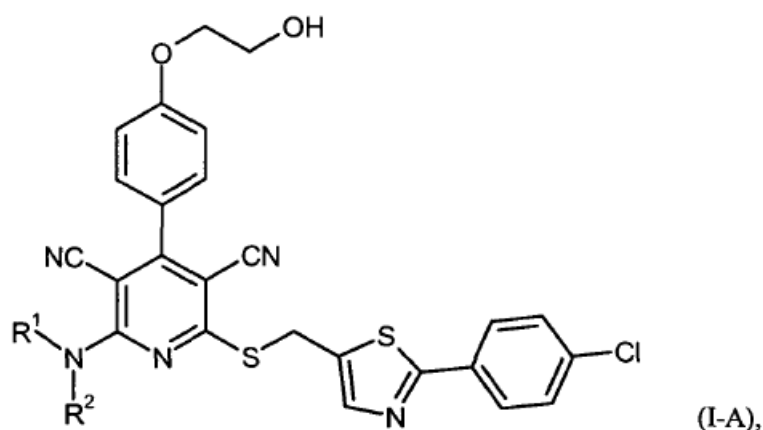
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo de fórmula

10

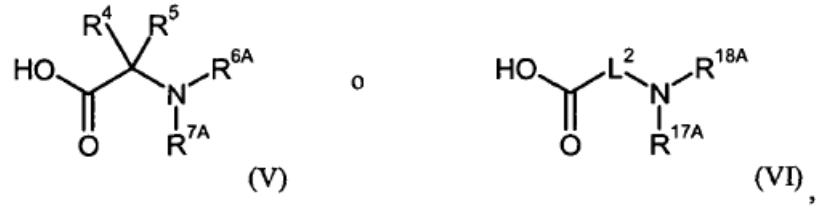


en la que L¹, L², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, caracterizado por que se acopla

- 15 [A] un compuesto de fórmula (I-A)

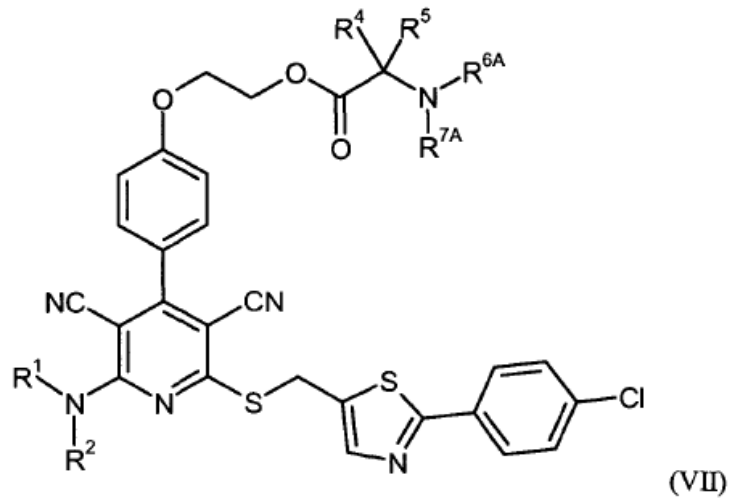


en la que R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación en primer lugar con un ácido carboxílico de fórmula (V) o (VI)

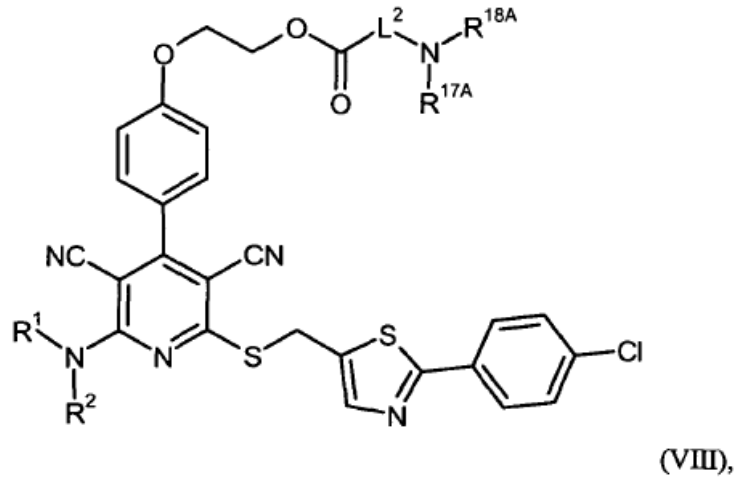


en la que L^2 , R^4 y R^5 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente y R^{6A} , R^{7A} , R^{17A} y R^{18A} tienen en cada caso los significados mencionados para R^6 , R^7 , R^{17} o R^{18} o representan un grupo protector de amino, tal como por ejemplo terc-butoxicarbonilo,

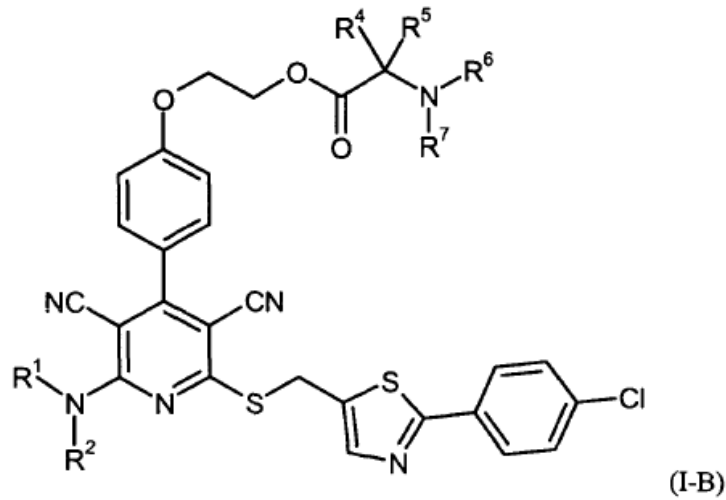
5 para dar un compuesto de fórmula (VII) o (VIII)



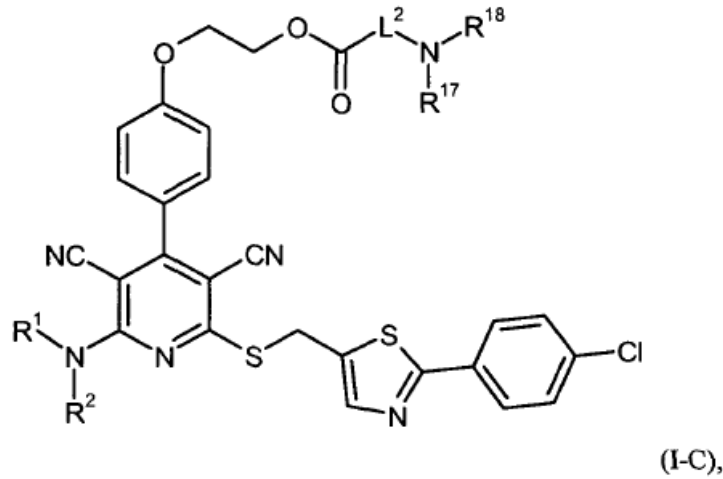
o



10 en las que L^2 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{6A} , R^{7A} , R^{17A} y R^{18A} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y a continuación se escinden grupos protectores dado el caso presentes para dar un compuesto de fórmula (I-B) o (I-C)



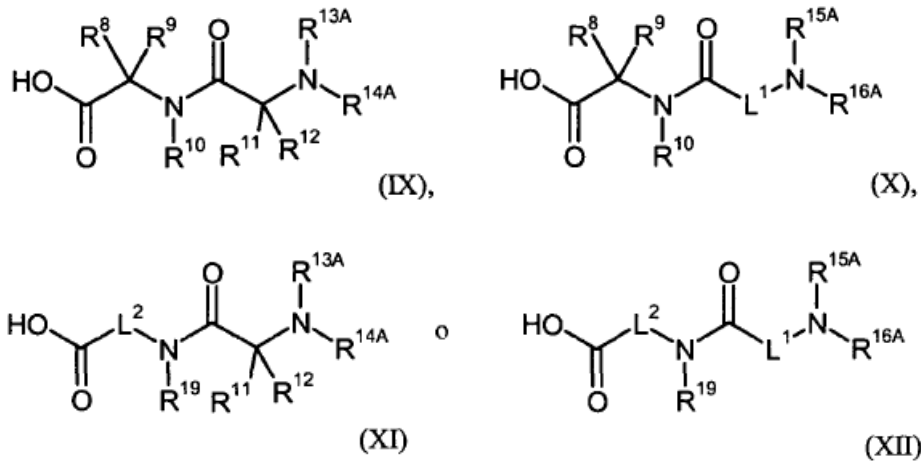
o



5

en las que L², R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁷ y R¹⁸ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, o se acopla

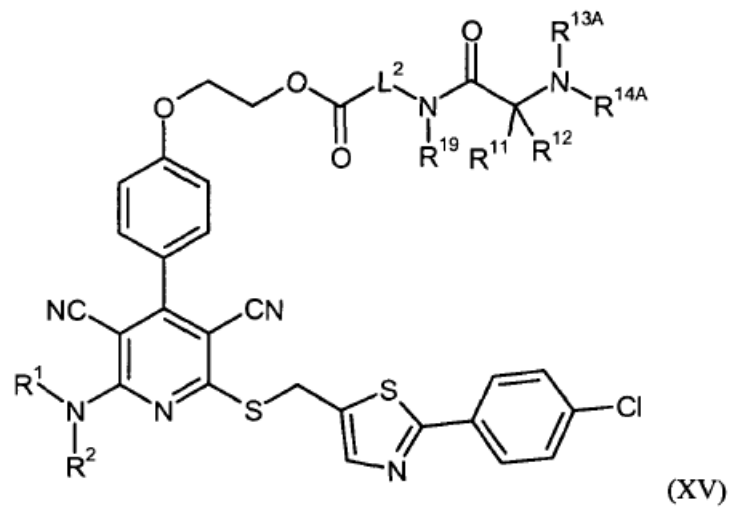
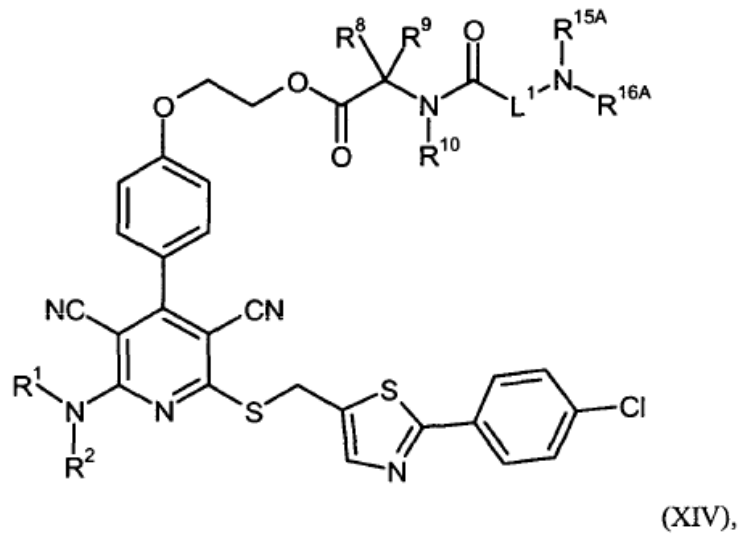
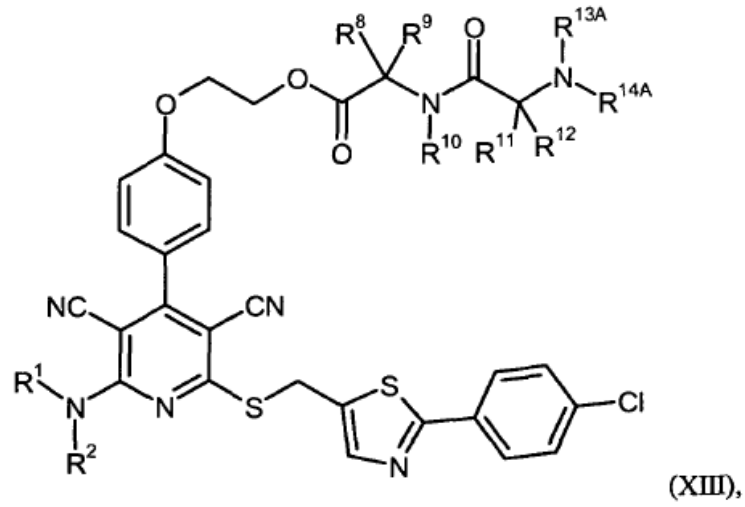
[B] un compuesto de fórmula (I-A) en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación en primer lugar con un ácido carboxílico de fórmula (IX), (X), (XI) o (XII)

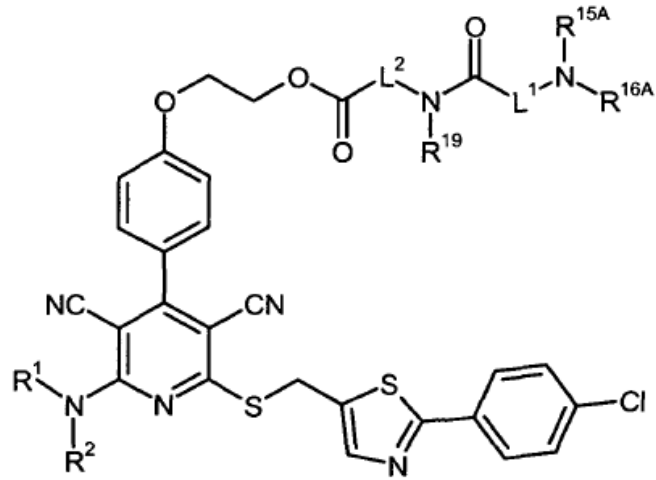


10

en las que L¹, L², R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹⁹ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente y R^{13A}, R^{14A}, R^{15A} y R^{16A} en cada caso tienen los significados mencionados para R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶ o representan un grupo protector de amino, tal como por ejemplo terc-butoxicarbonilo,

para dar compuestos de fórmula (XIII), (XIV), (XV) o (XVI)

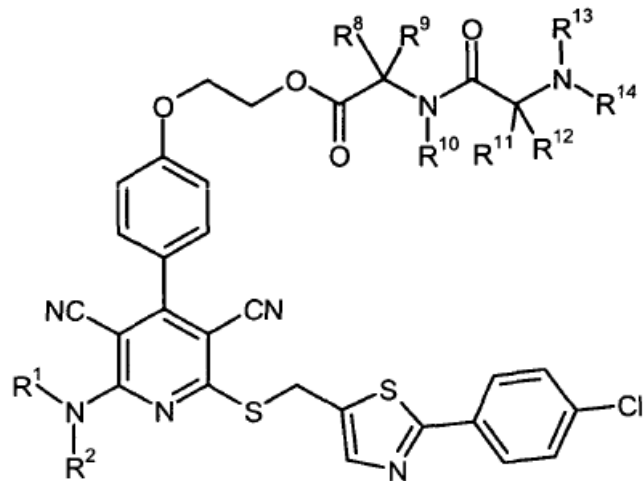




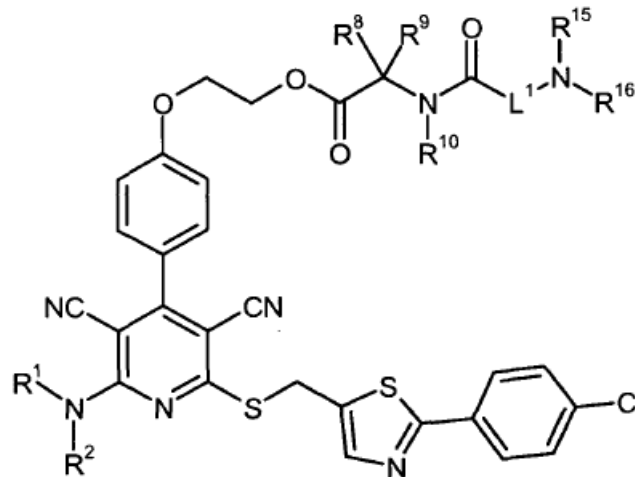
(XVI),

en las que L¹, L², R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13A}, R^{14A}, R^{15A}, R^{16A} y R¹⁹ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y a continuación se escinden grupos protectores dado el caso presentes para dar un compuesto de fórmula (I-D), (I-E), (I-F) o (I-G)

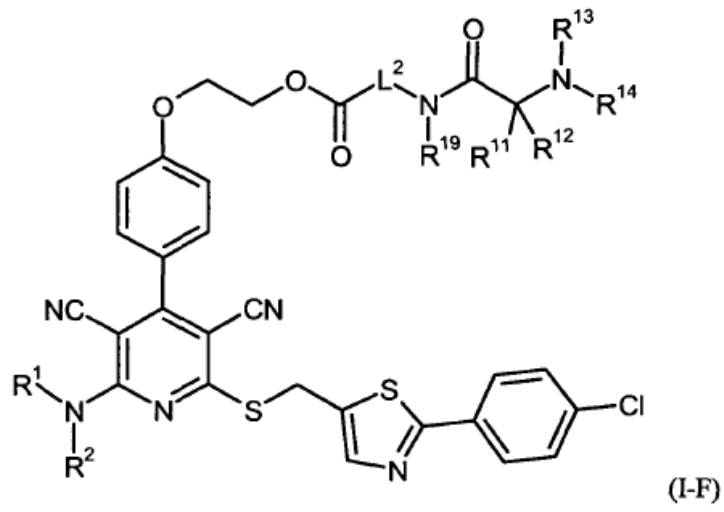
5



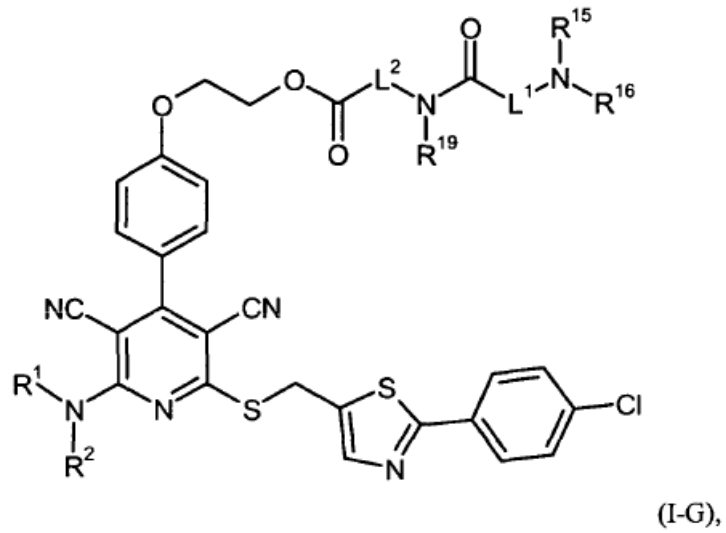
(I-D),



(I-E),



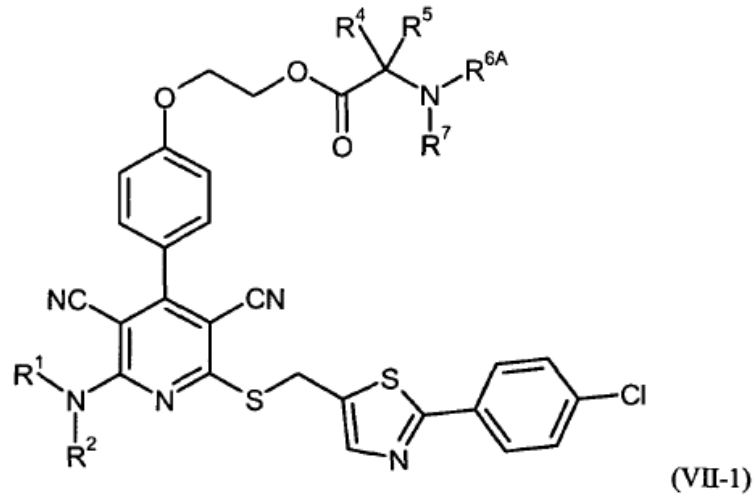
o



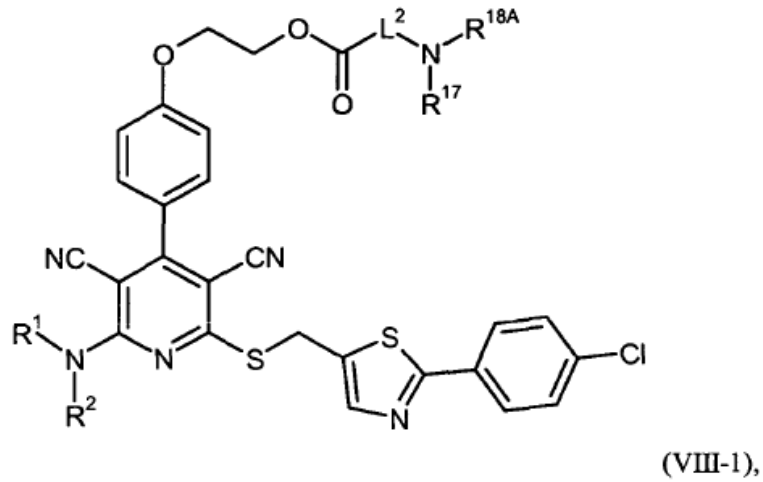
5 en las que L¹, L², R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

o

[C] de un compuesto de fórmula (VII-1) o (VIII-1),



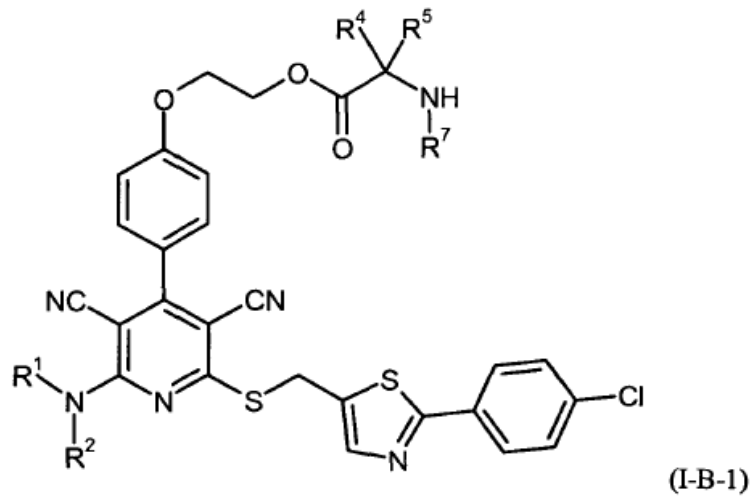
o



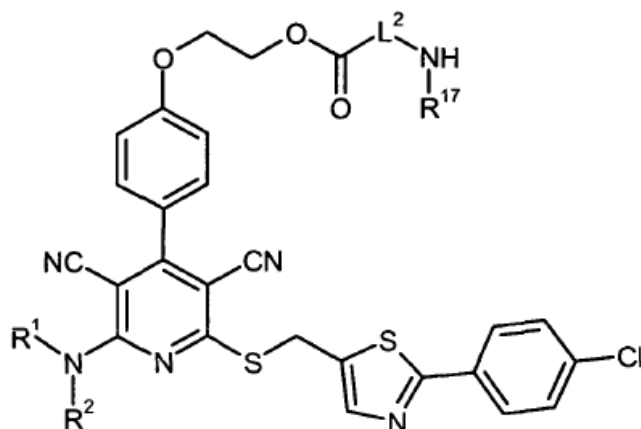
5

en las que L², R¹, R², R⁴, R⁵, R⁷ y R¹⁷ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y R^{6A} y R^{18A} representan un grupo protector de amino, por ejemplo terc-butoxicarbonilo,

se escinde el grupo protector de amino según procedimientos convencionales para dar un compuesto de fórmula (I-B-1) o (I-C-1)



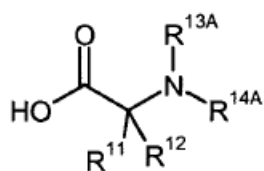
o



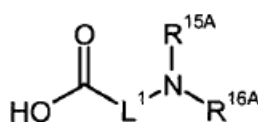
(I-C-1),

en las que L^2 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 y R^{17} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,

y este se acopla en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación en primer lugar con un ácido carboxílico de fórmula (XVII) o (XVIII)



(XVII)



(XVIII),

5

en las que L^1 , R^{11} y R^{12} tienen en cada caso los significados indicados anteriormente y

R^{13A} , R^{14A} , R^{15A} y R^{16A} en cada caso tienen los significados mencionados para R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} o representan un grupo protector de amino, tal como por ejemplo *tert*-butoxicarbonilo,

para dar compuestos de fórmula (XIII), (XIV), (XV) o (XVI) y a continuación grupos protectores dado el caso presentes se escinden de nuevo para dar los compuestos resultantes (I-D), (I-E), (I-F) o (I-G), y los compuestos resultantes de fórmula (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) y (I-G) 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.

10

La transformación (I-A) \rightarrow (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) o (I-G) tiene lugar por lo tanto o bien mediante acilación directa con un derivado de dipeptido protegido de forma adecuada (variante de procedimiento [B]) o bien mediante acoplamiento secuencial de los componentes de aminoácido individuales, dado el caso protegidos de forma adecuada (variante de procedimiento [C]). Las reacciones de acoplamiento (formación de éster o de amida) se llevan a cabo en este sentido de acuerdo con procedimientos conocidos de la química de los péptidos [véase por ejemplo M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín, 1993; H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, Aminosäuren, Peptide, Proteine, Verlag Chemie, Weinheim, 1982].

15

Disolventes inertes para las reacciones de acoplamiento son por ejemplo éteres tales como dietil éter, *tert*-butil-metil éter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o acetonitrilo. Así mismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren diclorometano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

20

Como agente de condensación en estas reacciones de acoplamiento son adecuados por ejemplo carbodiimidas tales como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-dicyclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o perclorato de 2-*tert*-butil-5-metilisoxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroforniato de isobutilo, anhídrido de ácido propanofosfónico, éster dietílico del ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de

30

35

2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en combinación con otros adyuvantes tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu), así como como bases carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, o bases de amina orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina o 4-N,N-dimetilaminopiridina. Para la formación de éster se usa preferentemente clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) en combinación con 4-N,N-dimetilaminopiridina. Para la formación de amida se usa preferentemente clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) en combinación con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu) y dado el caso una base tal como N,N-diisopropiletilamina.

Los acoplamientos se llevan a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0 °C a +60 °C, preferentemente a de +10 °C a +30 °C. Las reacciones pueden tener lugar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Los compuestos de fórmula (I) pueden generarse en la preparación de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente también directamente en forma de sales. Estas sales pueden convertirse dado el caso mediante tratamiento con una base o ácido en un disolvente inerte, a través de procedimientos cromatográficos o por medio de resinas de intercambio iónico, en las bases o ácidos libres respectivos. Otras sales de los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse dado el caso también mediante intercambio de contraiones con ayuda de cromatografía de intercambio iónico, por ejemplo con resinas Amberlite®.

En los compuestos de fórmulas (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XVII) y (XVIII) o en los restos R⁴, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y/o R¹⁸, grupos funcionales dado el caso presentes, tales como en particular grupos amino, guanidino, hidroxilo, mercapto y carboxilo, pueden encontrarse, en el caso de las secuencias de reacción descritas anteriormente, en caso de ser conveniente o necesario, también en forma temporalmente protegida. La introducción y eliminación de tales grupos protectores tiene lugar en este sentido de acuerdo con procedimientos habituales, conocidos de la química de los péptidos [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].

Como grupo protector de amino y de guanidino se usa preferentemente *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxycarbonilo (Z). Como grupo protector para una función hidroxilo o carboxilo se usa preferentemente *tert*-butilo o bencilo. La escisión de este grupo protector se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos habituales, preferentemente mediante reacción con un ácido fuerte tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente inerte tal como dioxano, dietil éter, diclorometano o ácido acético; dado el caso la escisión puede tener lugar también sin un disolvente inerte adicional. En el caso de bencilo y benciloxycarbonilo como grupo protector, estos pueden eliminarse también mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio. La escisión de los grupos protectores mencionados puede efectuarse dado el caso de forma simultánea en una reacción en un único recipiente o en etapas de reacción separadas.

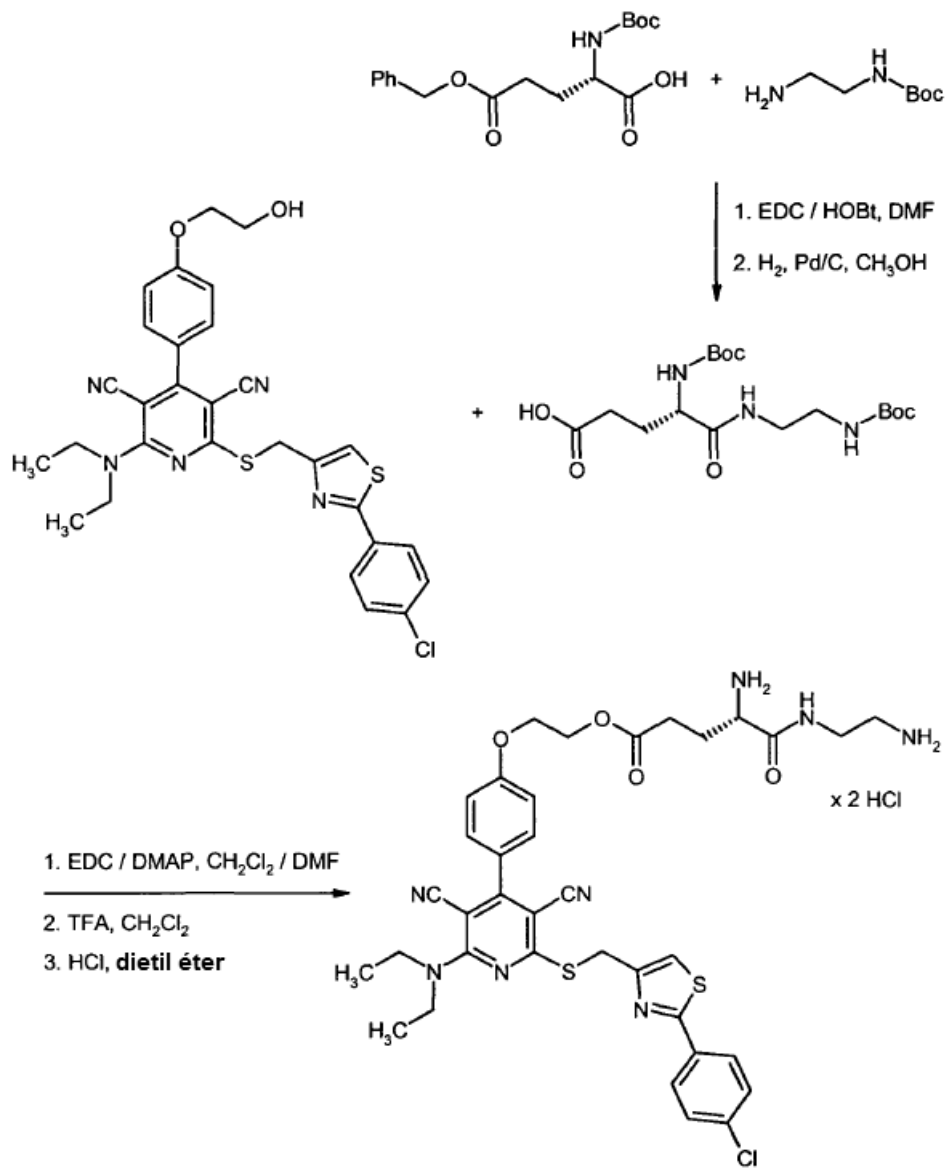
Para la preparación de las estequiometrías de sal definidas y para la eliminación de restos de disolvente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden agitarse en disolventes orgánicos como suspensión a temperatura ambiente. Se prefiere una agitación de varios días a temperatura ambiente en isopropanol o dietil éter. Se prefiere especialmente una agitación durante 7 días a temperatura ambiente en isopropanol. Los compuestos de acuerdo con la invención, después de esto, se separan por filtración y se secan.

Los compuestos de fórmulas (V), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XVII) y (XVIII) se encuentran comercialmente disponibles o se conocen de la bibliografía, o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos habituales de la bibliografía.

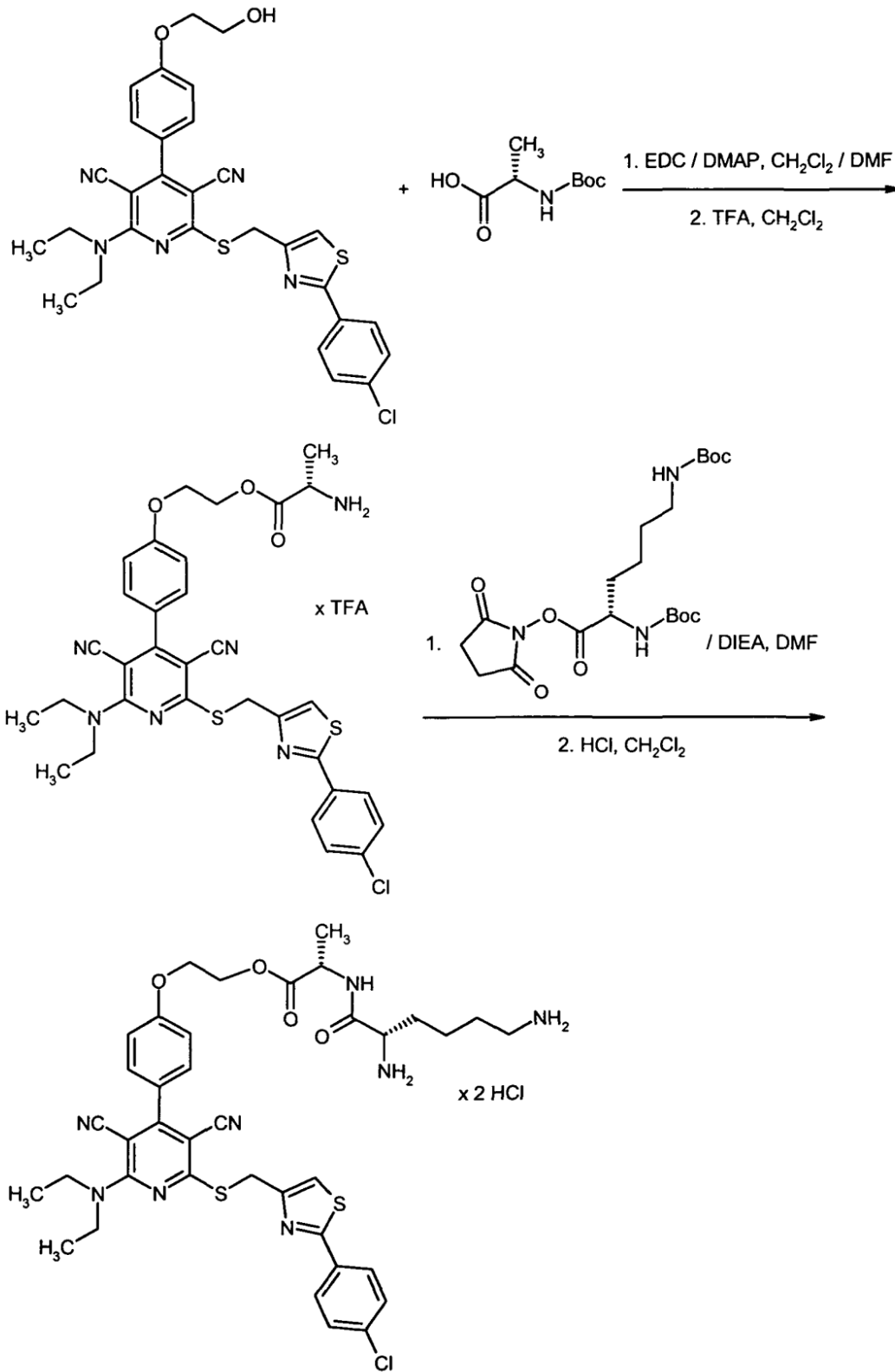
Los compuestos de fórmulas (VII), (VII-1), (VIII), (VIII-1), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) son nuevos y, por lo tanto, así mismo objeto de la presente invención, teniendo los sustituyentes los significados indicados anteriormente.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 2



Esquema 3



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

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales de fórmula (I), en la que R³ es distinto de hidrógeno, representan profármacos útiles de los compuestos de principio activo de fórmula (I), en la que R³ representa hidrógeno. Presentan por una parte una buena estabilidad a distintos valores de pH y muestran, por otra parte, una
20 conversión eficiente al compuesto de principio activo de fórmula (I), en la que R³ representa hidrógeno, a un valor de pH fisiológico y en particular *in vivo*. Además los profármacos de acuerdo con la invención presentan solubilidades mejoradas en medios acuosos u otros medios fisiológicamente compatibles, lo que los hace adecuados para la aplicación terapéutica en particular con administración intravenosa. Además, se mejora la biodisponibilidad en suspensión después de administración oral con respecto a los compuestos de principio activo de fórmula (I), en la que R³ representa hidrógeno.

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

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

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca comprende manifestaciones tanto agudas como crónicas de la insuficiencia cardíaca al igual que cuadros clínicos más específicos o relacionados, tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía por dilatación, defectos cardíacos innatos, defectos de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca con defectos de las válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos combinados de las válvulas cardíacas, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica alcohólica, enfermedades de almacenamiento cardíacas, insuficiencia cardíaca diastólica así como sistólica y fases agudas del empeoramiento de una insuficiencia cardíaca crónica existente (*worsening heart failure*).

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

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

así como para la protección de órganos en trasplantes, revascularizaciones quirúrgicas, cateterismos cardiacos y otras intervenciones quirúrgicas.

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

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

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

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

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

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

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, con el uso de una cantidad efectiva 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 el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de cardiopatía coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

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

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

Como principios activos de combinación adecuados se mencionan, de forma ilustrativa y preferentemente: principios activos que modifican el metabolismo lipídico, antidiabéticos, hipotensores, agentes que favorecen la perfusión y/o de efecto antitrombótico, antioxidantes, antagonistas del receptor de quimiocina, inhibidores de p38-cinasa, agonistas de NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos (inhibidores de COX, antagonistas del receptor de LTB₄), analgésicos tales como, por ejemplo, aspirina, antidepresivos y otros psicofármacos.

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

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

- 5 • principios activos que modifican el metabolismo lipídico, de forma ilustrativa y preferentemente del grupo de los inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la expresión de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inductores del receptor de LDL, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos de ácido biliar, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, activadores de LpL, fibratos, niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- 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 de cannabinoide 1, agonistas del receptor de leptina, agonistas del receptor de bombesina, agonistas del receptor de histamina así como de los antioxidantes/capturadores de radicales;
 - 10 • anti diabéticos que están mencionados en la Rote Liste 2004/II, capítulo 12 así como, de forma ilustrativa y preferentemente, los del grupo de las sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), oxadiazolidinonas, tiazolidindionas, agonistas del receptor de GLP 1, antagonistas de glucagón, sensibilizadores a insulina, agonistas del receptor de CCK 1, agonistas del receptor de leptina, inhibidores de enzimas hepáticas que intervienen en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa así como de los abridores del canal de calcio tales como, por ejemplo, los que están desvelados en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861;
 - 15 • principios activos hipotensores, de forma ilustrativa y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores beta, bloqueantes de receptores alfa, antagonistas de aldosterona, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de ECE, inhibidores de ACE/NEP así como de los inhibidores de vasopeptidasa; y/o
 - 20 • agentes de efecto antitrombótico, de forma ilustrativa y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria o de los anticoagulantes
 - 25 • diuréticos;
 - antagonistas del receptor de vasopresina;
 - nitratos orgánicos y donadores de NO;
 - compuestos con efecto de inotropismo positivo;
 - 30 • compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), tales como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, particularmente inhibidores de PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil así como inhibidores de PDE 3 tales como milrinona;
 - 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;
 - 35 • agonistas del receptor de prostaciclina (receptor de IP), tales como, por ejemplo, iloprost, beraprost, cicaprost;
 - inhibidores del canal I_f (canal funny) tales como, por ejemplo, ivabradina;
 - sensibilizadores al calcio, tales como, de forma ilustrativa y preferentemente, levosimendan;
 - 40 • complementos de potasio;
 - estimuladores independientes de NO, sin embargo, dependientes del grupo hemo de la guanilato ciclasa, 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 del grupo hemo de la guanilato ciclasa tales como, particularmente los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
 - 45 • inhibidores de la elastasa humana de neutrófilos (HNE), tales como, por ejemplo, sivelestat y DX-890 (reltran);
 - compuestos inhibidores de la cascada de la transducción de señales tales como, por ejemplo, inhibidores de tirosín cinasa, particularmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib; y/o
 - compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como, por ejemplo, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina y trimetazidina.
- 50 Por principios activos que cambian el metabolismo lipídico se entienden, preferentemente, compuestos del grupo de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, agonistas del receptor de niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- α , agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , adsorbedor polimérico de ácido biliar, inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, antioxidantes/capturadores de radicales así como los antagonistas del receptor de cannabinoide 1.

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

- 60 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, BMS-

188494 o TAK-475.

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

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

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

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

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

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

20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETi-1).

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, de forma ilustrativa y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona.

25 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, de forma ilustrativa y preferentemente, GW-501516 o BAY 68-5042.

30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbedor polimérico de ácido biliar, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, ColestaGel o colestimida.

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

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

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

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

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

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

- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un derivado de meglitinida, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, repaglinid o nateglinid.
- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de glucosidasa, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, miglitol o acarbosa.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de DPP-IV, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, sitagliptina y vildagliptina.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma por ejemplo de la clase de las tiazolidionas, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente pioglitazona y tosiglitazona.
- Por agentes hipotensores se entienden preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina All, inhibidores de ACE, bloqueantes de receptores beta, bloqueantes de receptores alfa y diuréticos.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de angiotensina All, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, losartan, valsartan, candesartan, embusartan, olmesartan o telmisartan.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueante de receptores beta, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, beta-xolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueante de receptores alfa, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, prazosina.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamid, metolazon, quinetazon, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerina, isosorbid, manitol, amilorid o triamtereno.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor de aldosterona o de mineralocorticoides, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, espironolactona o eplerenona.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor de vasopresina, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, conivaptan, tolvaptan, lixivaptan o SR-121463.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un nitrato orgánico o donador de NO, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbid, dinitrato de isosorbid, molsidomina o SIN-1 o en combinación con NO inhalado
- 45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un compuesto de efecto de inotropismo positivo, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, glucósidos cardiacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos tales como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con antisimpaticotónicos tales como reserpina, clonidina o alfa-metil-dopa, con agonistas del canal de potasio tales como minoxidil, diazóxido, dihidralazina o hidralazina o con sustancias que liberan óxido de nitrógeno, tales como nitrato de glicerina o nitroprusiato de sodio.

Por agentes de efecto antitrombótico se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria o de los anticoagulantes.

5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de trombina, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudina o clexane.

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

15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de factor Xa, tal como, de forma ilustrativa y preferentemente, rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración citadas. Esto puede producirse de una manera conocida en sí mezclando con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.
- Generalmente se ha visto que es ventajoso administrar durante la administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. Con la administración oral la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de forma particularmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.
- A pesar de esto, eventualmente puede requerirse apartarse de las cantidades mencionadas y, de hecho, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de la preparación y el momento o intervalo en el que se realiza la administración. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente trabajar con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos se tiene que superar el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir las mismas en varias administraciones individuales a lo largo del día.
- Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.
- Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos, a menos que se indique de otro modo, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, las proporciones de dilución y los datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren, en cada caso, al volumen

A. Ejemplos

25 Abreviaturas usadas:

ac.	acuoso
ej.	ejemplo
c	concentración
d	doblete (en RMN)
dd	doblete de doblete (en RMN)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
CCF	cromatografía de capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	del valor teórico (en el rendimiento)
ee	exceso enantiomérico
IIE	ionización por impacto de electrones (en EM)
ESI	ionización por electronebulización (en EM)
Et	etilo
p. f.	punto de fusión
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
cat.	catalítico
conc.	concentrado
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
bib.	(pasaje) de bibliografía
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear
q	cuarteto (en RMN)
rac.	racémico

RP-HPLC	HPLC de fase inversa
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (en RMN)
s a	singlete ancho (en RMN)
t	triplete (en RMN)
t-Bu	terc-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
dil.	diluido

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

Procedimiento 1 (CL-EM):

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

Procedimiento 2 (CL-EM):

- 10 Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml 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 °C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 - 400 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

- 15 Tipo de aparato EM: Micromass Quattro LCZ; Tipo de aparato 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 ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min. 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

- 20 Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 1,5 min 10 % de A \rightarrow 2,2 min 10 % de A; flujo: 0,33 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM):

- 25 Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato 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; flujo: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM):

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

- 35 Procedimiento 7 (CL-EM):

- 40 Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato 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; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

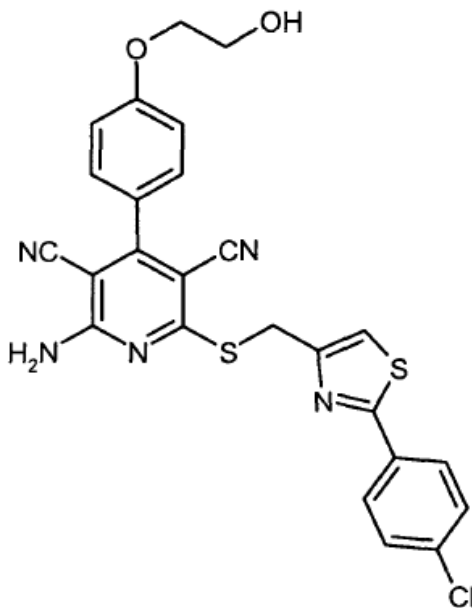
Procedimiento 8 (CL-EM):

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith Speed ROD RP-18e 100 x 4,6mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 7,0 min 95 % de B → 9,0 min 95 % de B; horno: 35 °C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 7,0 min 2,0 ml/min → 9,0 min 2,0 ml/min; detección UV: 210 nm

5 **Compuestos de partida y productos intermedios:**

Ejemplo 1A

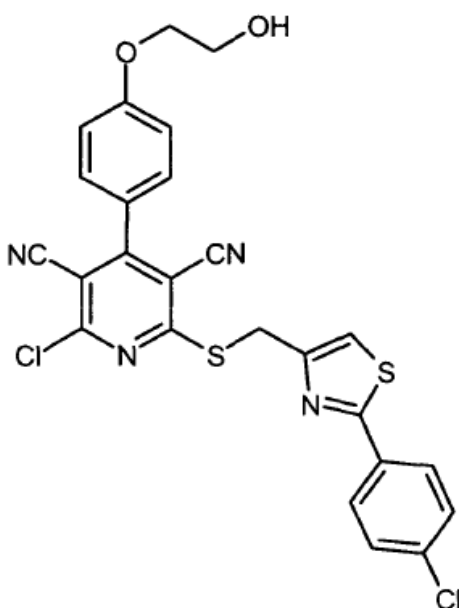
2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



10 La preparación se describió en el documento WO 03/053441, Ejemplo 6.
CL-EM (Procedimiento 8): $R_t = 5,69$ min; EM (ESIpos): $m/z = 520$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 2A

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



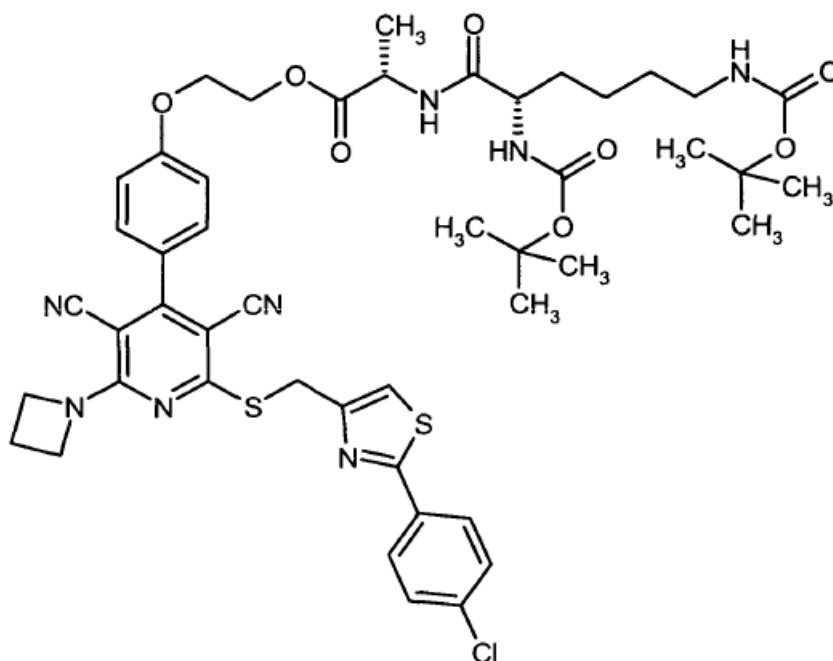
15 15,00 g (28,84 mmoles) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 1A] se dispusieron previamente en 200 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 6,76 g

(57,69 mmoles) de nitrito de isopentilo y 7,76 g (57,69 mmoles) de cloruro de cobre (II). Se agitó durante 6 h a 70 °C. Después de enfriar hasta TA se añadieron 750 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente se purificó el producto bruto por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtuvieron 10,8 g (69 % d. t., pureza 90 %) del compuesto objetivo deseado. Para la purificación adicional puede mezclarse dado el caso con dietil éter.

5 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,36$ min; EM (ESIpos): $m/z = 539$ $[M+H]^+$.
 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,95$ (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,75 (t, 2H).

10 Ejemplo 3A

N^2, N^6 -bis(terc-Butoxicarbonil)-L-lisil-L-alaninato de 2-{4-[2-(azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}ulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo

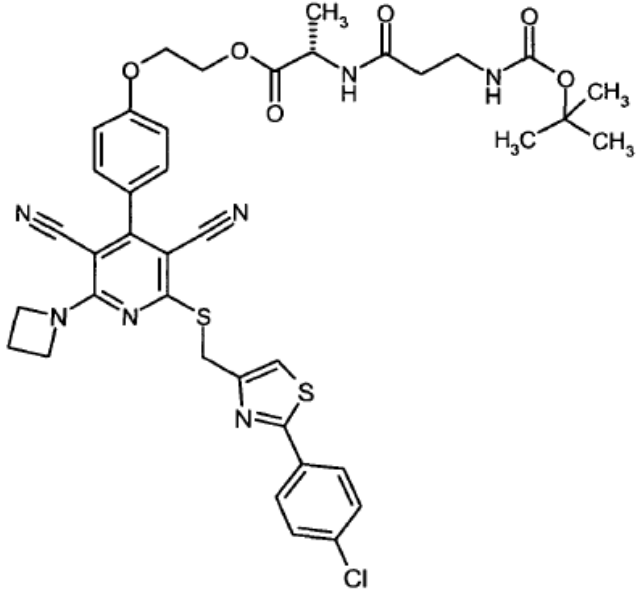
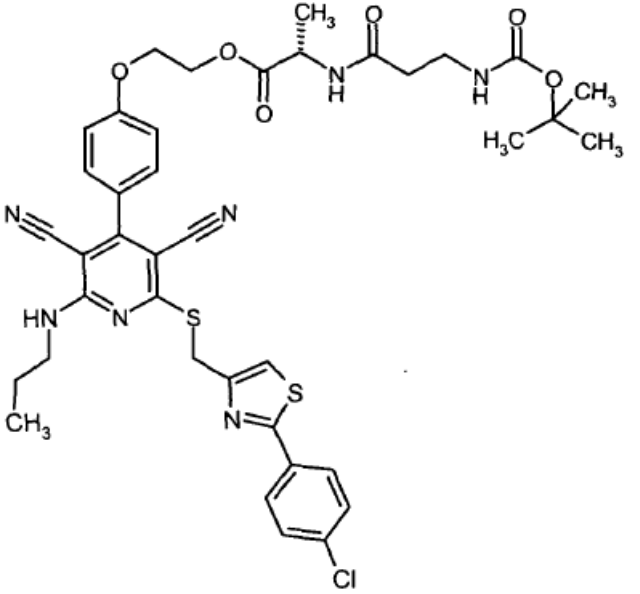


15 32,73 mg (0,094 mmoles) de N^2, N^6 -bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisina se dispusieron previamente en 1,5 ml de DMF. Después de mezclar con 19,8 mg (0,103 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 17,4 mg (0,129 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 55,5 mg (0,429 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina se agitó durante 15 min a TA, a continuación se mezcló con 64 mg (0,086 mmoles) de trifluoroacetato de L-alanilato de 2-{4-[2-(azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}ulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 45] y se agitó durante la noche a TA. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 76 mg (92 % d. t.) del compuesto objetivo.

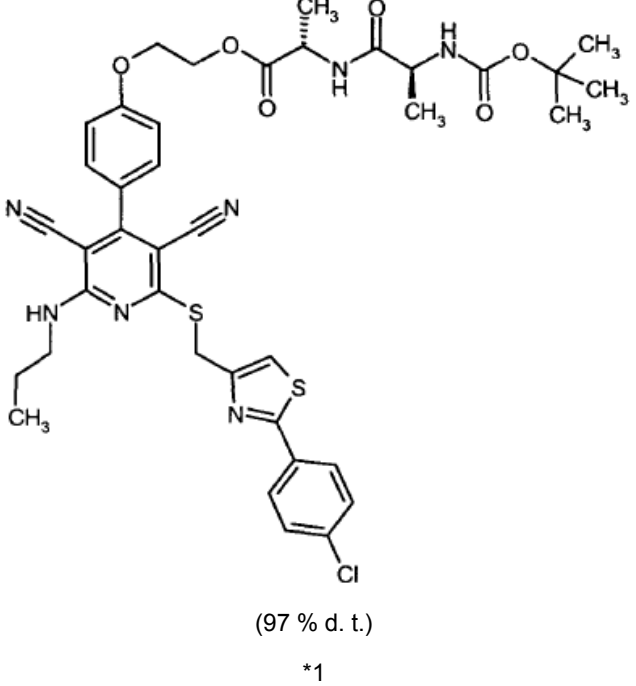
20 CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 3,30$ min; EM (ESIpos): $m/z = 959$ $[M+H]^+$.

Los ejemplos expuestos en la tabla 1 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3A a partir de los eductos correspondientes.

Tabla 1:

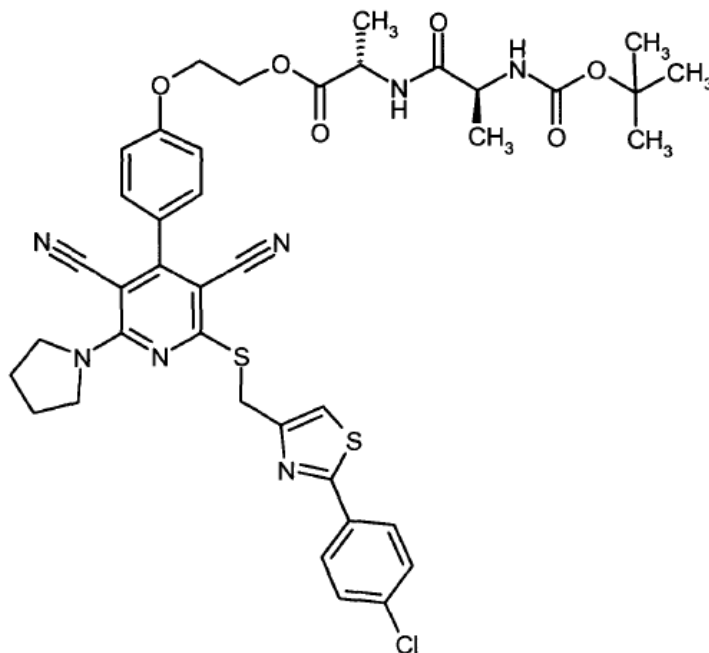
N° de Ejemplo	Estructura	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺
4A	 <p>(49 % d. t.) *1</p>	1,62 min (Procedimiento 4); m/z = 802
5A	 <p>(94 % d. t.) *1</p>	1,68 min (Procedimiento 4); m/z = 804

(continuación)

Nº de Ejemplo	Estructura	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺
6A	 <p>(97 % d. t.) *1</p>	1,70 min (Procedimiento 4); m/z = 704 [M+H-Boc] ⁺
<p>* 1 Purificación; antes de añadirse la solución de reacción a la HPLC preparativa, se mezcló la solución de reacción con un poco de agua/THF o agua/acetonitrilo, de modo que se generó una solución transparente.</p>		

Ejemplo 7A

5 N-(terc-Butoxicarbonil)-L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



26,756 g (141,406 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina se disolvieron junto con 29,572 g (154,261 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 29,529 g (192,827 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 55,979 ml (321,378 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 10 l de DMF. A continuación se añadieron 97,60 g (128,551 mmoles) de ácido trifluoroacético - L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etil) (1:1) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se mezcló con dietil éter, se aspiró el sólido y se secó al aire. Se obtuvieron 95 g (91 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

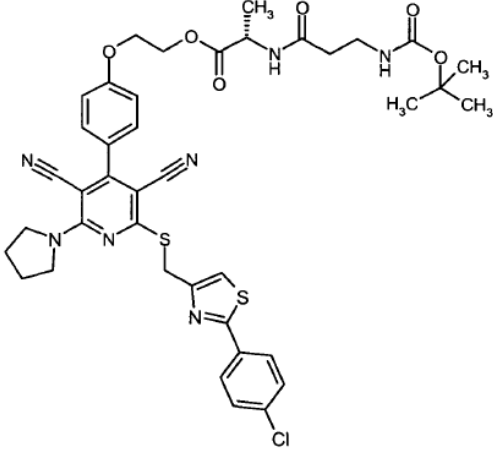
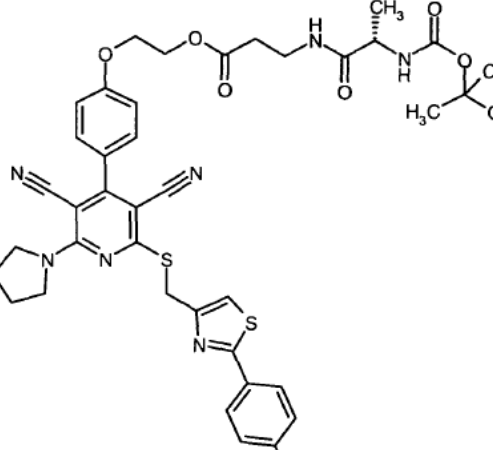
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,49$ min; EM (ESIpos): $m/z = 816$ $[M+H]^+$.

10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,21$ (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,46-4,32 (m, 2H), 4,31-4,24 (m, 3H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,97-3,79 (m, 4H), 2,01-1,88 (m, 4H) 1,36 (s, 9H), 1,29 (d, 3H), 1,16 (d, 3H).

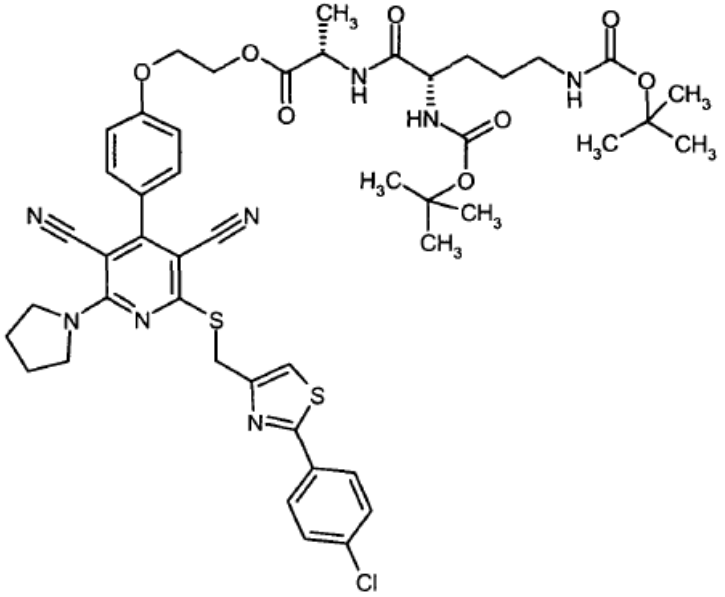
Los ejemplos expuestos en la tabla 6 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 3A a partir de los eductos correspondientes.

15

Tabla 6:

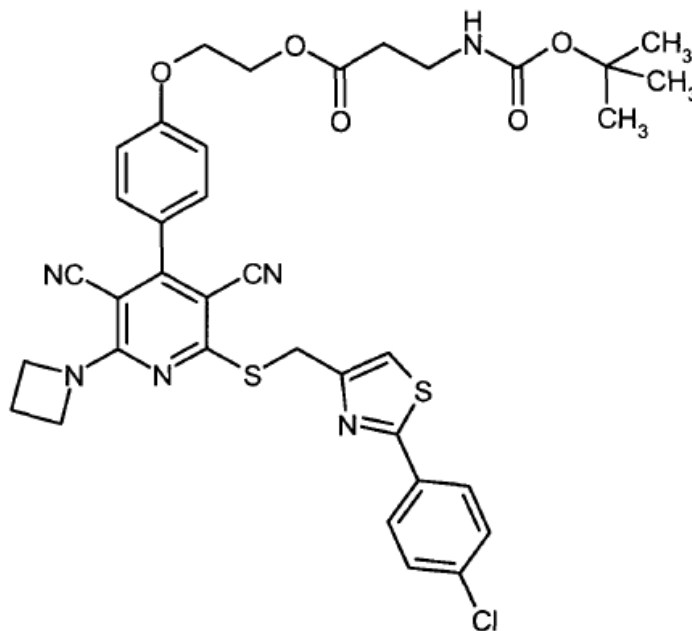
Nº de Ejemplo	Estructura	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z $[M+H]^+$
8A	 <p>(53 % d. t.) *1</p>	1,69 min (Procedimiento 4); $m/z = 816$
9A	 <p>(88 % d. t.) *1</p>	1,68 min (Procedimiento 4); $m/z = 716$ $[M+H-Boc]^+$

(continuación)

Nº de Ejemplo	Estructura	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺
10A	 <p>(68 % d. t.)</p> <p>*1</p>	1,77 min (Procedimiento 4); m/z = 859 [M+H-Boc] ⁺
<p>*1 Purificación; antes de añadirse la solución de reacción a la HPLC preparativa, se mezcló la solución de reacción con un poco de agua/THF o agua/acetonitrilo, de modo que se generó una solución transparente.</p>		

Ejemplo 11A

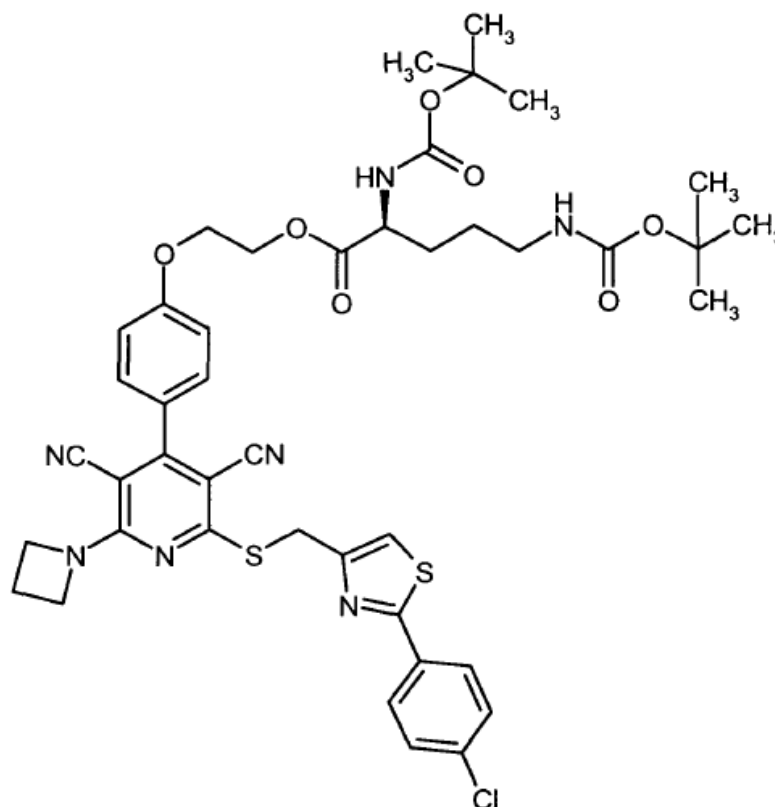
5 N-(terc-Butoxicarbonil)-beta-alaninato de 2-{4-[2-(azetidin-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etil



101 mg (0,536 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alanina se dispusieron previamente en 2 ml de DMF/diclorometano (1:1). Después de mezclar con 44,5 mg (0,232 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 10,9 mg (0,89 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina y 100 mg (0,179 mmoles) de 2-(azetidín-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi)etoxi]fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 8] se agitó durante la noche a TA. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 118 mg (90 % d. t.) del compuesto objetivo. CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 2,90$ min; EM (ESIpos): $m/z = 731$ [M+H]⁺.

Ejemplo 12A

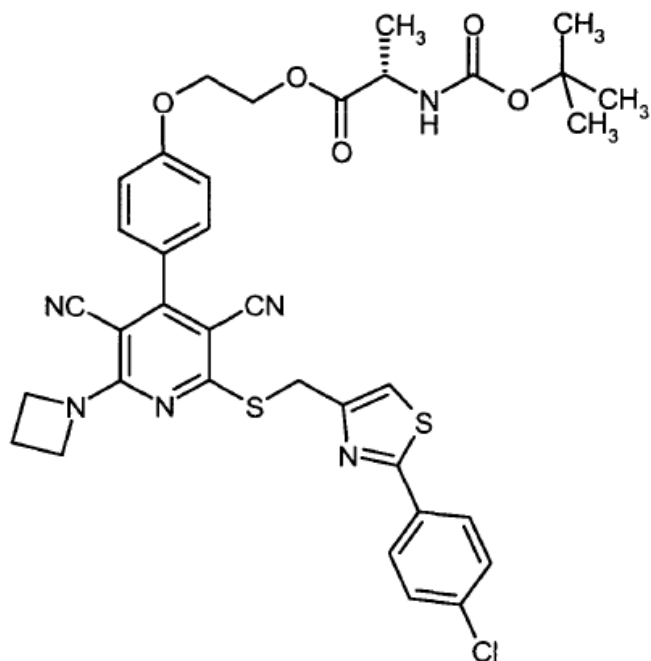
10 N²,N⁵-bis(terc-butoxicarbonil)-L-ornitinato de 2-{4-[2-(azetidín-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo



15 75 mg (0,134 mmoles) de 2-(azetidín-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi)etoxi]fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 8], 133,53 mg (0,402 mmoles) de N²,N⁵-bis(terc-butoxicarbonil)-L-ornitina y 8,18 mg (0,067 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina se dispusieron previamente en 1 ml de DMF. Después de mezclar con 1 ml de diclorometano y 33,37 mg (0,174 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se agitó la solución de reacción durante la noche a 40 °C. Después del enfriamiento se mezcló la solución de reacción con tanto agua/THF que se generó una solución transparente y se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 104 mg (89 % d. t.) del compuesto objetivo. CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 3,35$ min; EM (ESIpos): $m/z = 874$ [M+H]⁺.

20 Ejemplo 13A

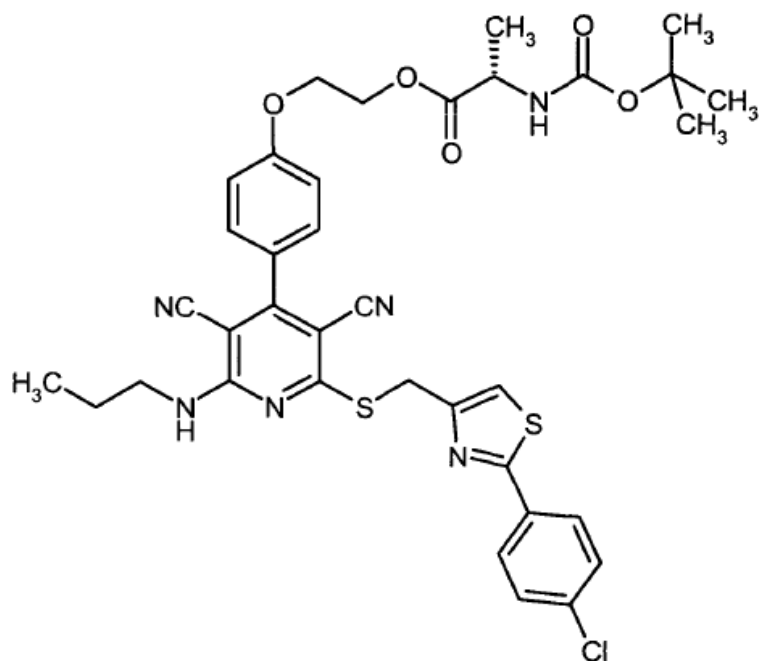
N-(terc-Butoxicarbonil)-L-alaninato de 2-{4-[2-(azetidín-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo



- 5 350 mg (0,625 mmoles) de 2-(azetidin-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 8], 354,7 mg (1,875 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina y 38,17 mg (0,312 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina se dispusieron previamente en 3,3 ml de DMF. Después de mezclar con 3,3 ml de THF y 155,7 mg (0,812 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se agitó la solución de reacción durante la noche a 40 °C. Después del enfriamiento la solución de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 377 mg (83 % d. t.) del compuesto objetivo.
CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 3,26$ min; EM (ESIpos): $m/z = 731$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 14A

N-(terc-Butoxicarbonil)-L-alaninato de 2-{4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo



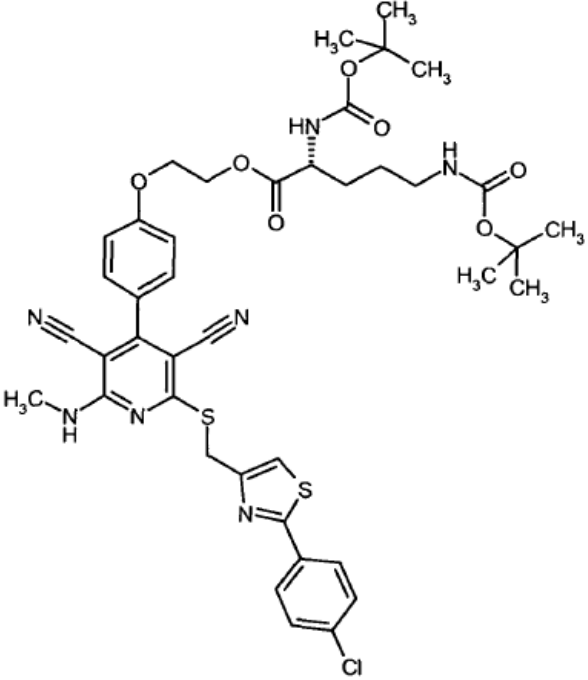
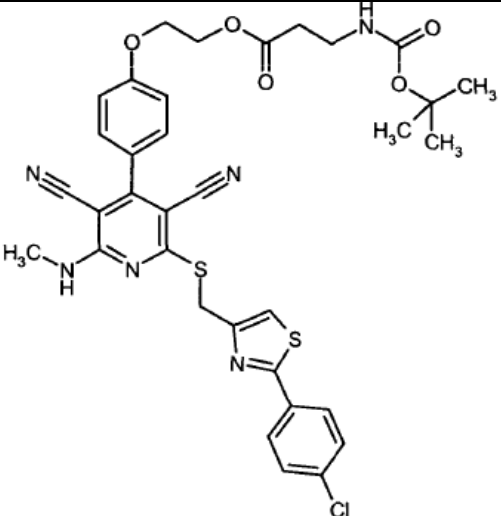
- 15 758 mg (1,348 mmoles) de 2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(propilamino)piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 12], 765 mg (4,043 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina y 82

5 mg (0,674 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina se dispusieron previamente en 10,3 ml de DMF/diclorometano (1:1). Después de mezclar con 336 mg (1,752 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se agitó la solución de reacción durante la noche a TA. La solución de reacción se liberó del diclorometano y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 929 mg (94 % d. t.) del compuesto objetivo.

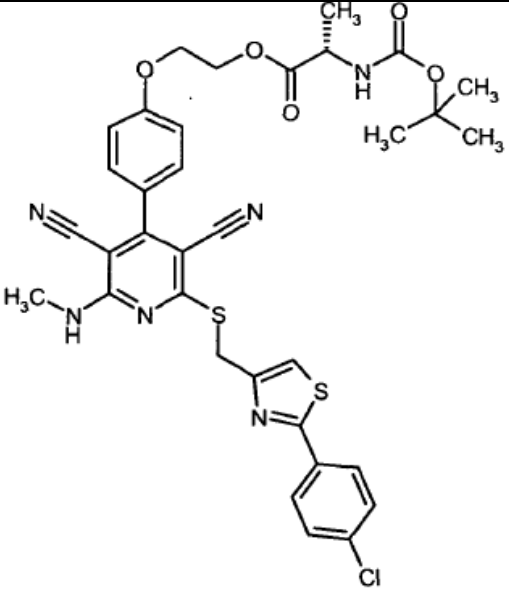
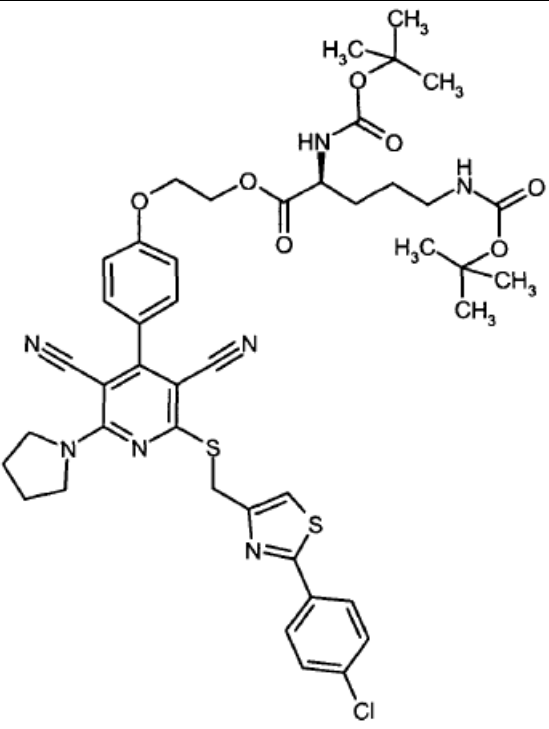
CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,54$ min; EM (ESIneg): $m/z = 731$ [M-H]⁻.

Los ejemplos expuestos en la tabla 2 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 14A a partir de los eductos correspondientes.

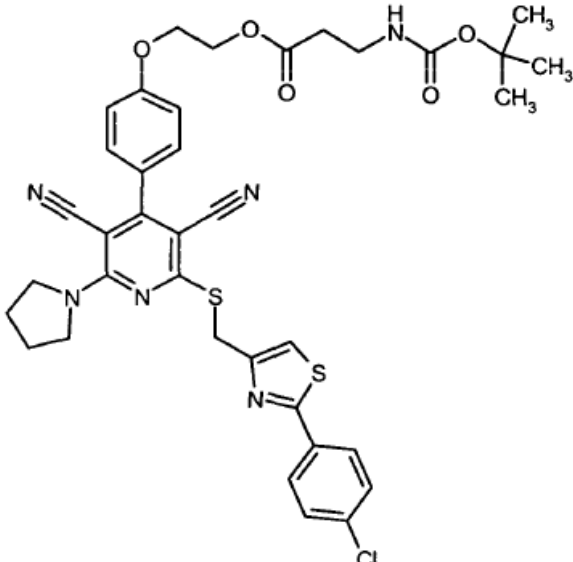
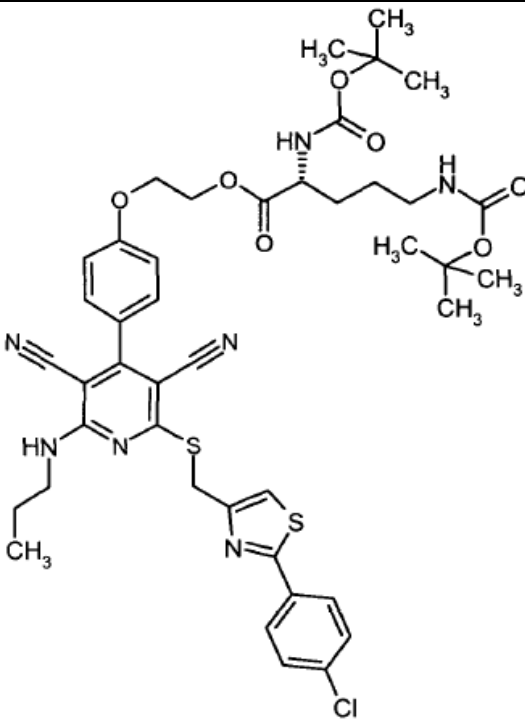
Tabla 2:

Nº de Ejemplo	Estructura	CL-EM: R_t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺
15A	 <p>(68 % d. t.)</p>	1,51 min (Procedimiento 2); $m/z = 848$
16A	 <p>(88 % d. t.)</p>	1,66 min (Procedimiento 4); $m/z = 605$ [M+H-BOC] ⁺

(continuación)

N° de Ejemplo	Estructura	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺
17A	 <p>(66 % d. t.) *2</p>	1,47 min (Procedimiento 2); m/z = 705
18A	 <p>(94 % d. t.)</p>	3,38 min (Procedimiento 6); m/z = 888

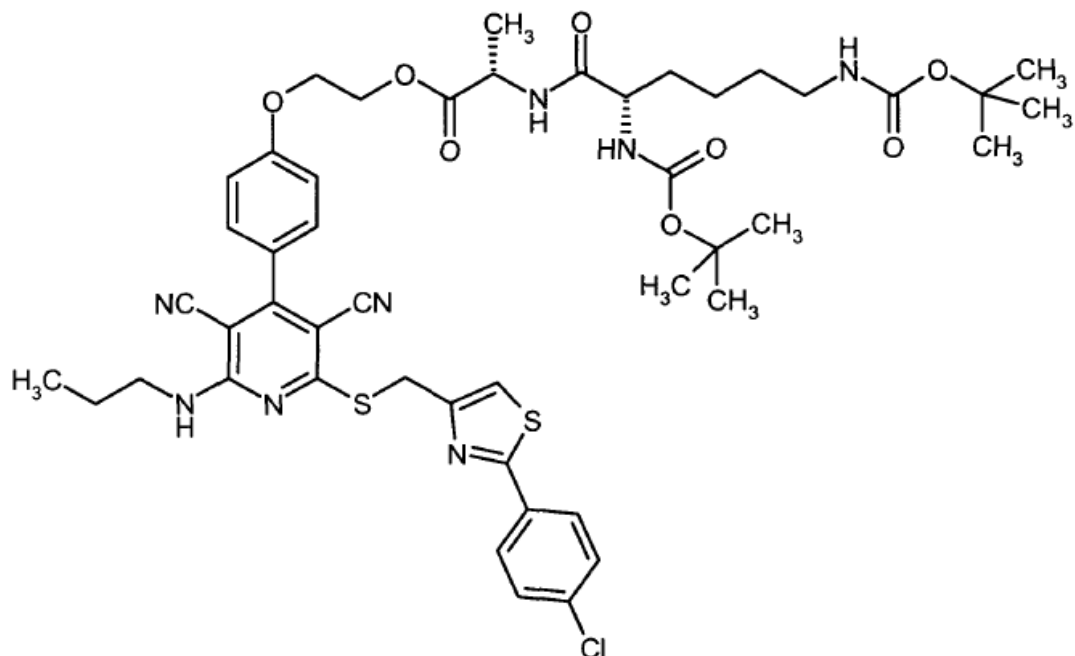
(continuación)

N° de Ejemplo	Estructura	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺
19A	 <p>(95 % d. t.)</p>	1,51 min (Procedimiento 2); m/z = 745
20A	 <p>(39 % d. t.)</p>	1,57 min (Procedimiento 2); m/z = 876

*2 purificación diferente; el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). A continuación se purificó el producto por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (eluyente: tolueno/acetonitrilo 10:1).

Ejemplo 21A

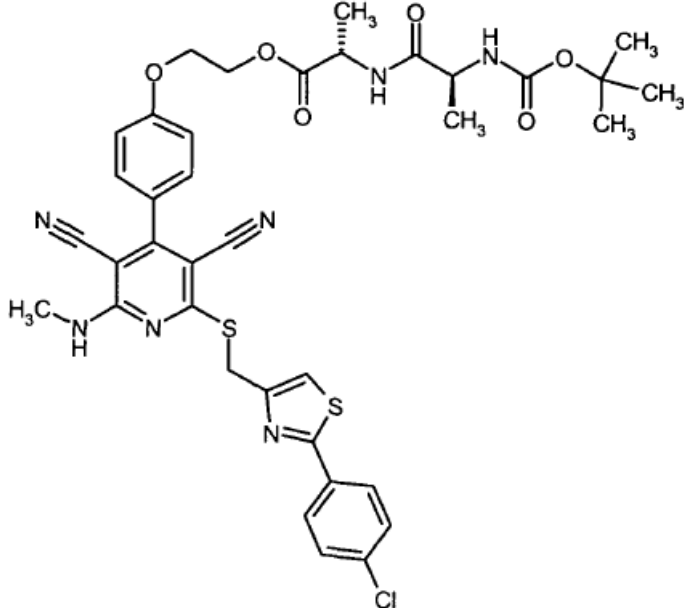
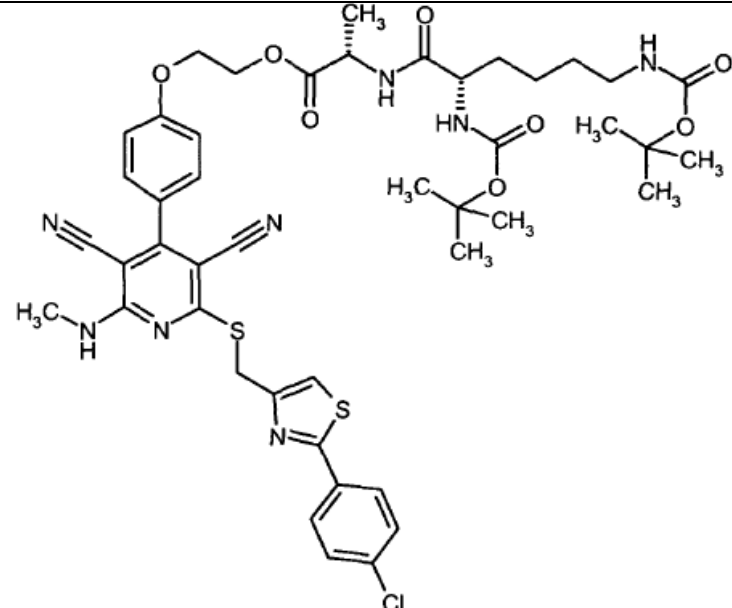
N²,N⁶-bis(terc-Butoxicarbonil)-L-lisil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo



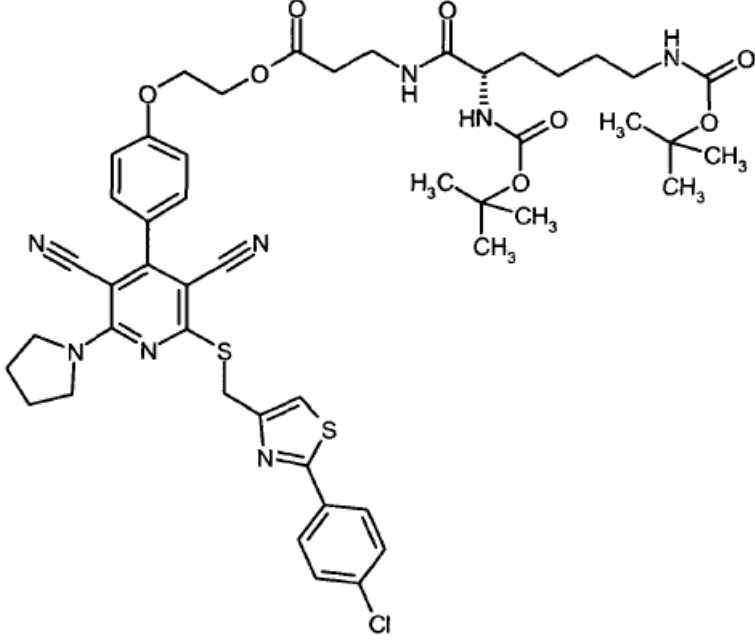
- 5 445 mg (1,284 mmoles) de N²,N⁶-bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisina se dispusieron previamente en 12,3 ml de DMF. Después de mezclar con 268 mg (1,400 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado, 237 mg (1,750 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,51 ml (2,917 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina se mezcló con 872 mg (1,167 mmoles) de trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 38] y se agitó durante la noche a TA. La solución de reacción se mezcló con agua y se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron por evaporación. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). El producto obtenido se trató en columna para la purificación adicional por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1/1). Se obtuvieron 698 mg (62 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10
- 15 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,55 min; EM (ESIpos): m/z = 961 [M+H]⁺.

Los ejemplos expuestos en la tabla 3 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 21A a partir de los eductos correspondientes.

Tabla 3:

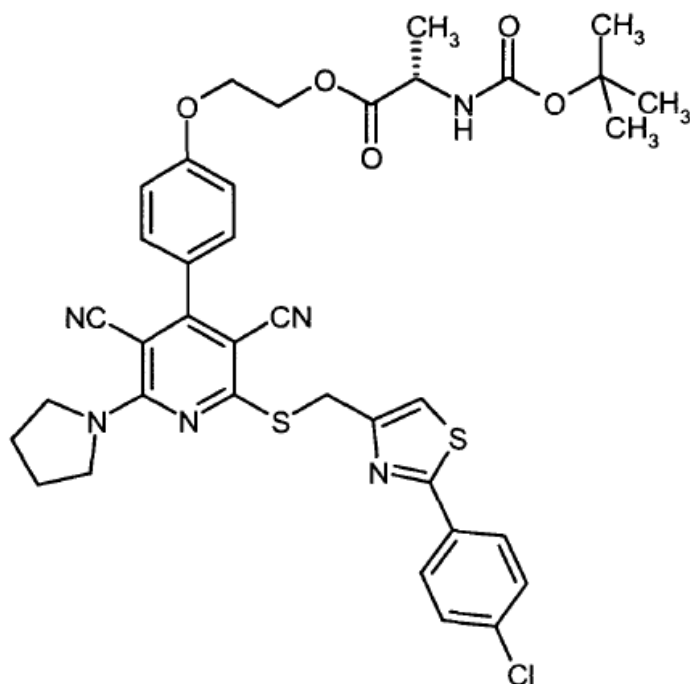
Nº de Ejemplo	Estructura	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺
22A	 <p>(79 % d. t.)</p> <p>*3</p>	1,60 min (Procedimiento 4); m/z = 776
23A	 <p>(81 % d. t.)</p> <p>*4</p>	1,65 min (Procedimiento 4); m/z = 933

(continuación)

Nº de Ejemplo	Estructura	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺
24A	 <p>(58 % d. t.)</p> <p>*5</p>	1,54 min (Procedimiento 2); m/z = 973
<p>*3 Purificación diferente; la solución de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA).</p> <p>*4 Purificación diferente; la solución de reacción se concentró por evaporación. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (eluyente: diclorometano/metanol 20:1). El producto se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA).</p> <p>*5 Purificación diferente; la solución de reacción se mezcló con agua/acetonitrilo y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron por evaporación. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (columna: Waters Sunfire C 18, 5µm, 250 x 30mm, eluyente: agua/metanol/THF = 15/70/15).</p>		

Ejemplo 25A

5 N-(terc-Butoxicarbonil)-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



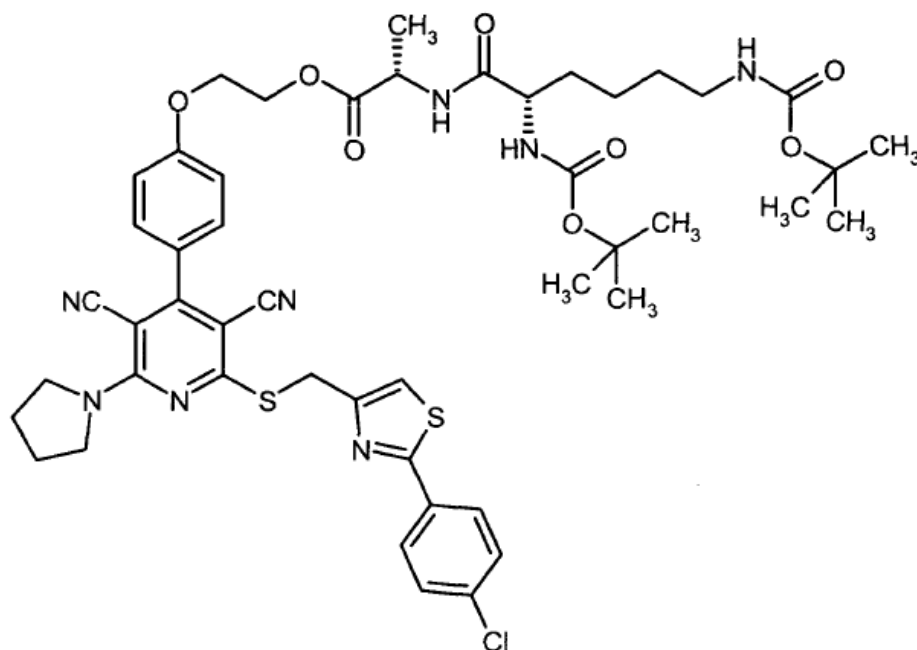
218 mg (1,15 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina se dispusieron previamente en 5 ml de DMF. Después de mezclar con 240 mg (1,254 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 240 mg (1,568 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 0,455 ml (2,613 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, se mezcló con 300 mg (0,523 mmoles) de 2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 1] y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/ agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 382 mg (98 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,52$ min; EM (ESIpos): $m/z = 745$ $[M+H]^+$.

10 RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 7,95$ (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,48-4,33 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 4H), 1,98-1,87 (m, 4H), 1,35 (s, 9H) 1,24 (d, 3H).

Ejemplo 26A

15 N^2, N^6 -bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisil-L-alaninato de 2-{4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo

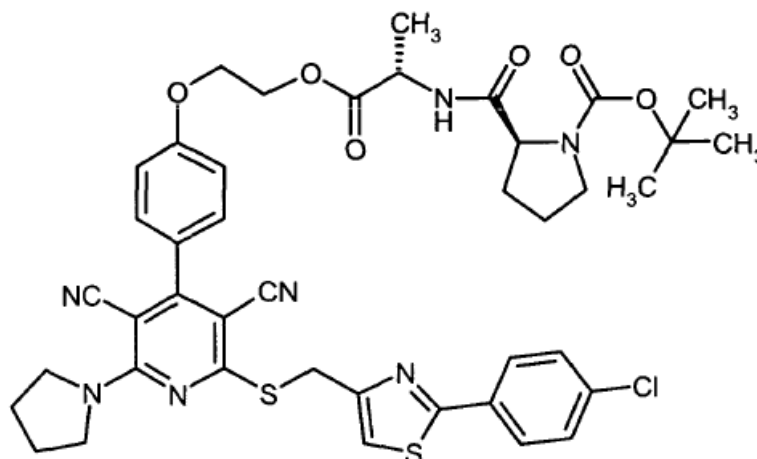


166 mg (0,478 mmoles) de N^2, N^6 -bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisina se dispusieron previamente en 6,4 ml de DMF. Después de mezclar con 88 mg (0,652 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado, 100 mg (0,522 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,379 ml (2,173 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina se mezcló con 330 mg (0,435 mmoles) de trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 40] y se agitó durante la noche a TA. La solución de reacción se mezcló con tanta agua/acetonitrilo que se generó una solución transparente. Ésta se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/ agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 216 mg (44 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,79$ min; EM (ESIpos): $m/z = 973$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 27A

1-(terc-Butoxicarbonil)-L-prolil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo

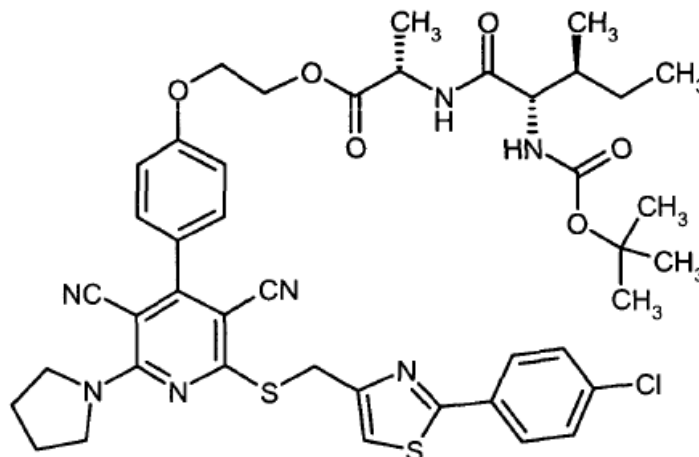


15 202 mg (0,942 mmoles) de 1-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina se disolvieron junto con 246 mg (1,284 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 157 mg (1,027 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 0,746 ml (4,281 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 7,5 ml de DMF, antes de añadirse 650 mg (0,856 mmoles) de trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, se purificó la mezcla de reacción por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 495 mg (69 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 CL-EM (Procedimiento 6): $R_t = 3,29$ min; EM (ESIpos): $m/z = 842$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 28A

N-(terc-Butoxicarbonil)-L-isoleucil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



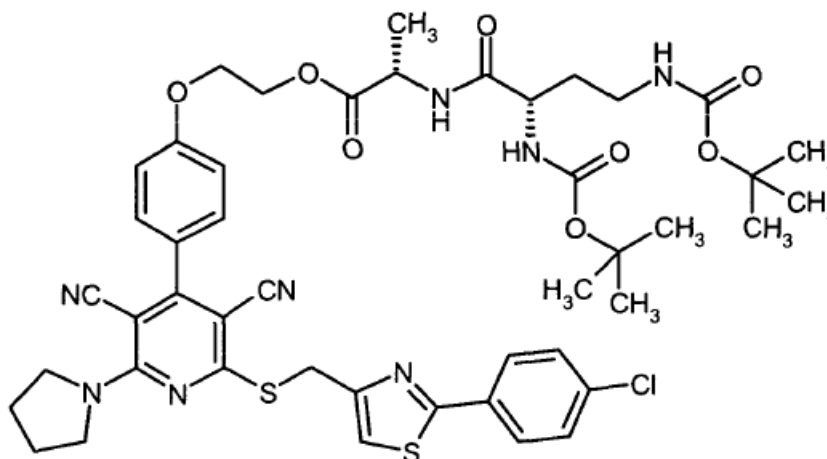
- 5 217 mg (0,942 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-isoleucina se disolvieron junto con 246 mg (1,284 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 157 mg (1,027 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 0,746 ml (4,281 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 7,5 ml de DMF, antes de añadirse 650 mg (0,856 mmoles) de trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, se purificó la mezcla de reacción por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 414 mg (56 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,54$ min; EM (ESIpos): $m/z = 858$ $[M+H]^+$.

- 10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,31$ (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,46-4,23 (m, 5H), 3,89-3,78 (m, 5H), 1,99-1,89 (m, 4H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H) 1,36 (s, 9H), 1,29 (d, 3H), 1,13-1,00 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 6H).

Ejemplo 29A

N-((2S)-2,4-bis[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoil)-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo

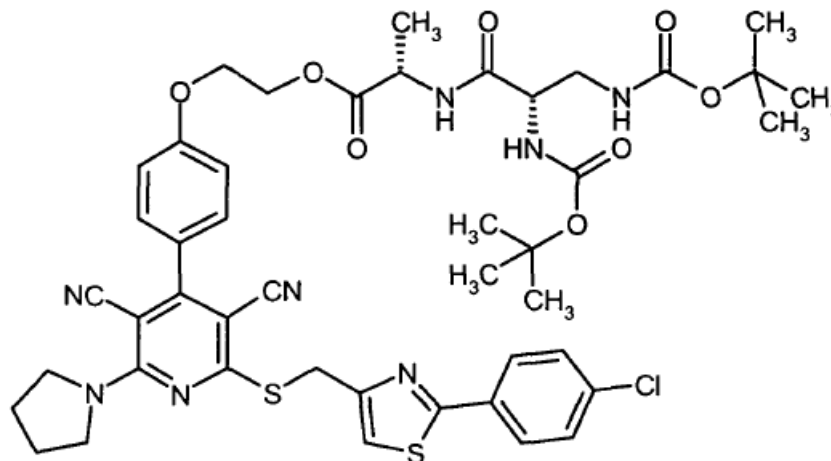


- 20 361 mg (0,724 mmoles) de sal de ácido (2S)-2,4-bis[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoico - N,N-diciclohexilamina se disolvieron junto con 151 mg (0,790 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 151 mg (0,988 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 0,574 ml (3,293 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 10 ml de DMF, antes de añadirse 500 mg (0,659 mmoles) de trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, se purificó la mezcla de reacción dos veces por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 420 mg (67 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 1): $R_t = 3,19$ min; EM (ESIpos): $m/z = 945$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 30A

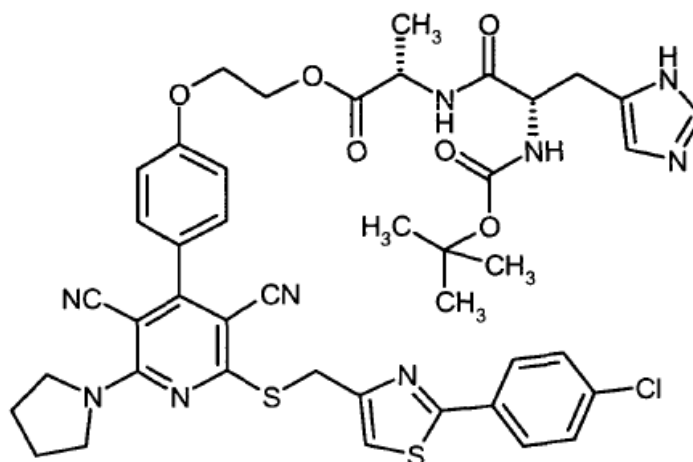
N-(terc-Butoxicarbonil)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



- 5 351 mg (0,724 mmoles) de sal de N-(terc-butoxicarbonil)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-L-alanina - N,N-diciclohexilamina se disolvieron junto con 151 mg (0,790 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 151 mg (0,988 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 0,574 ml (3,293 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 10 ml de DMF, antes de añadirse 500 mg (0,659 mmoles) de trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin- 1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, se purificó la mezcla de reacción dos veces por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 290 mg (47 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 CL-EM (Procedimiento 1): $R_t = 3,18$ min; EM (ESlpos): $m/z = 931$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 31A

- 15 N-(terc-Butoxicarbonil)-L-histidil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo

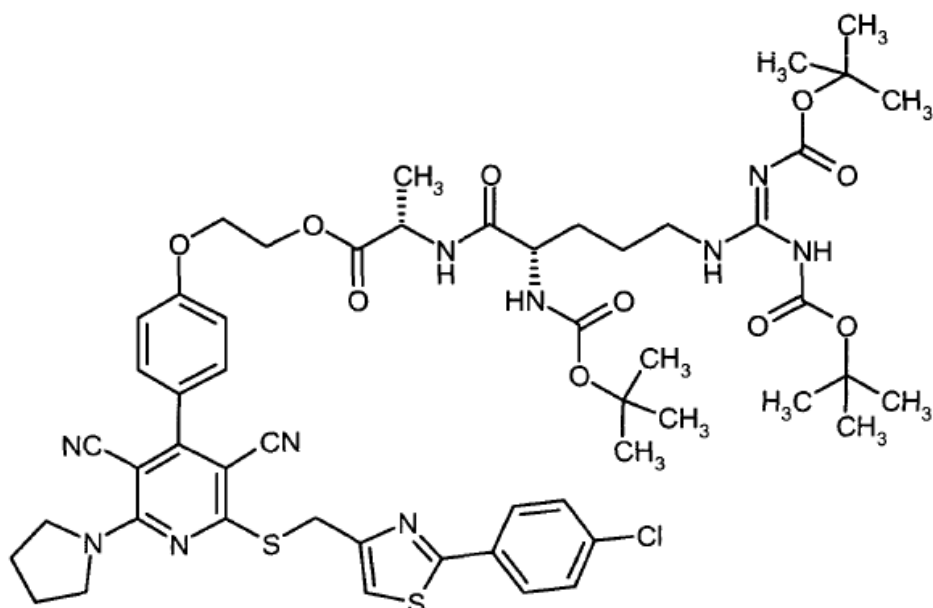


- 20 257 mg (0,724 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-histidil-L-alanina se disolvieron junto con 151 mg (0,790 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 151 mg (0,988 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 0,574 ml (3,293 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 10 ml de DMF, antes de añadirse 500 mg (0,659 mmoles) de trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, se purificó la mezcla de reacción dos veces por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 169 mg (28 % d. t.) del compuesto objetivo.
- CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,42$ min; EM (ESlpos): $m/z = 882$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 32A

N^5 -[N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]- N^2 -(terc-butoxicarbonil)-L-ornitil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-

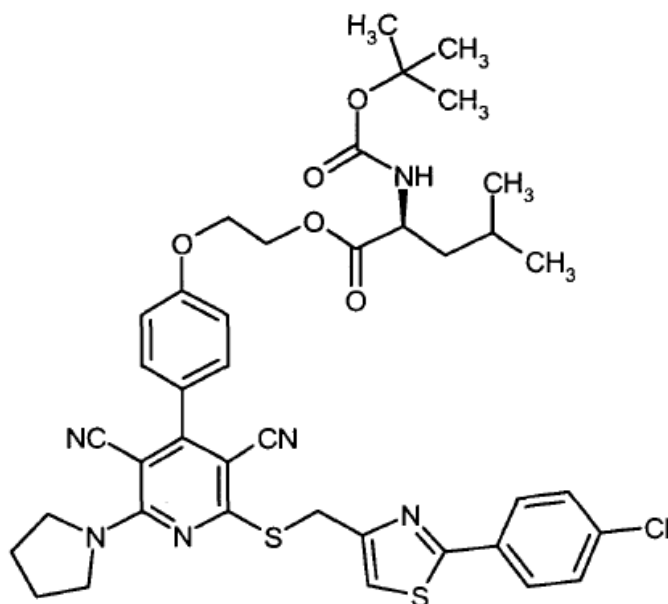
clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



- 344 mg (0,724 mmoles) de N^5 -[N,N'-Bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidoyl]-N2-(terc-butoxicarbonil)-L-ornitina se disolvieron junto con 151 mg (0,790 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 151 mg (0,988 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 0,574 ml (3,293 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 10 ml de DMF, antes de añadirse 500 mg (0,659 mmoles) de trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, se purificó la mezcla de reacción dos veces por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 341 mg (47 % d. t.) del compuesto objetivo.
- CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,88$ min; EM (ESlipos): $m/z = 1101$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 33A

N-(terc-butoxicarbonil)-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



- 0,89 g (3,82 mmoles) de *N*-(terc-butoxicarbonil)-L-leucina se dispusieron previamente en 10 ml de DMF y se mezcló con 0,81 g (4,18 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0,80 g (5,23 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 1,13 g (8,71 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. Se agitó hasta que apareció una solución transparente. Después se añadieron 1,00 g (1,74 mmoles) de 2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-

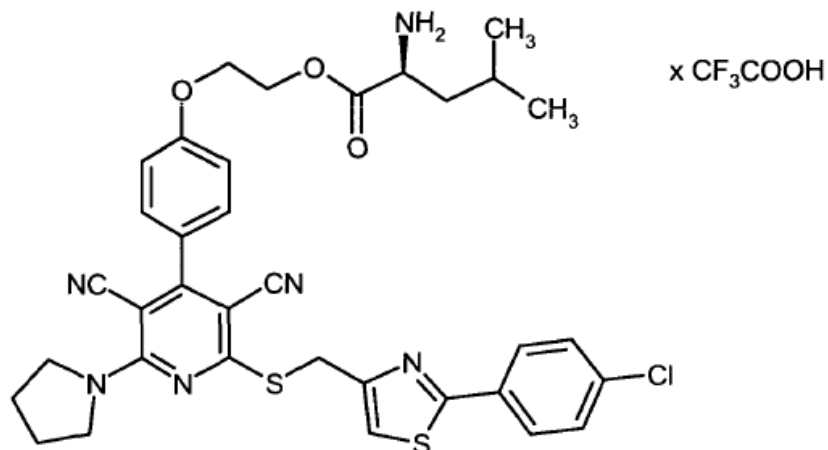
il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió sobre 300 ml de agua. El residuo generado se aspiró y se lavó con 50 ml de agua. El producto bruto se disolvió en 50 ml de diclorometano. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente a vacío se obtuvieron 1,37 g (100 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

5

CL/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,64$ min; EM (ESIpos): $m/z = 787$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 34A

Trifluoroacetato de L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



10

1,37 g (1,74 mmoles) de *N*-(terc-butoxicarbonil)-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo se dispusieron previamente en 15 ml de diclorometano y se mezcló con 15,00 ml (194,70 mmoles) de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente a vacío se disolvió el residuo en 5,00 ml de diclorometano y se mezcló con 10,00 ml de dietil éter. El residuo generado se aspiró. Después del secado se obtuvieron 1,09 g (76,1 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

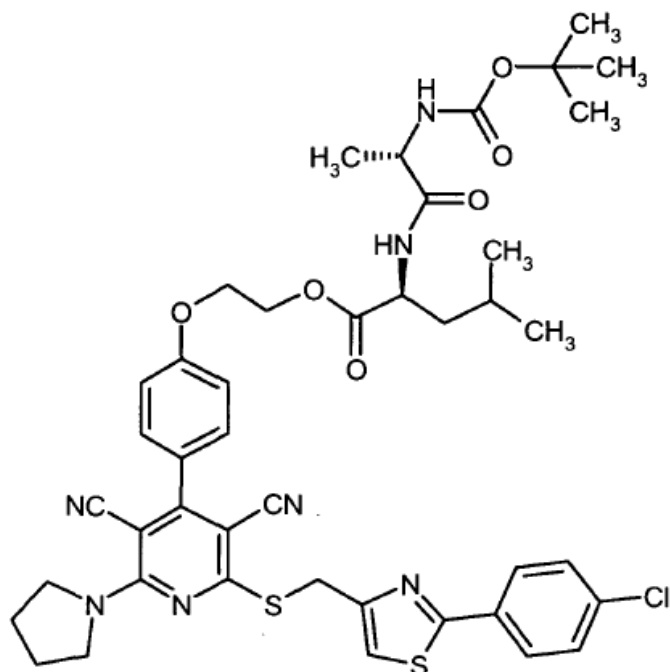
15

CL/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,16$ min; EM (ESIpos): $m/z = 687$ $[M-TFA+H]^+$.

Ejemplo 35A

N-(terc-Butoxicarbonil)-L-alanil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo

20

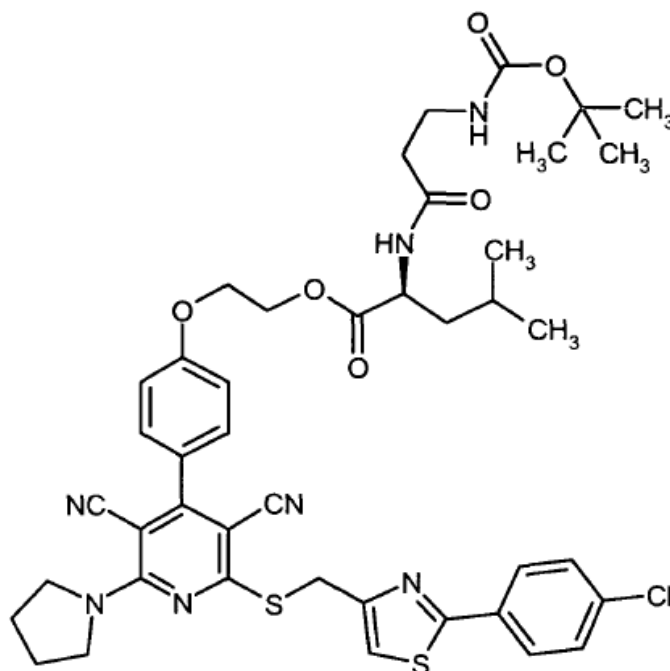


86 mg (0,45 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina se dispusieron previamente en 5,0 ml de DMF y con 95 mg (0,49 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 95 mg (0,62 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 266,13 g (2,06 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. Se agitó hasta que apareció una solución transparente. Después se añadieron 330 mg (0,41 mmoles) de trifluoroacetato de L-leucinato de 2-{4-[2-
 5 ({{2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1- il)piridin-4-il]fenoxi}etilo y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió sobre 300 ml de agua. El residuo generado se aspiró y se lavó con 20 ml de agua. El producto bruto se suspendió en 15 ml de metanol y se sonicó durante 5 min en el baño de ultrasonidos. El residuo se aspiró y se lavó con 10 ml de dietil éter. Se obtuvieron 0,15 g (43 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

10 CL/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,58$ min; EM (ESIpos): $m/z = 858$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 36A

N-(terc-Butoxicarbonil)-beta-alanil-L-leucinato de 2-{4-[2-({2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



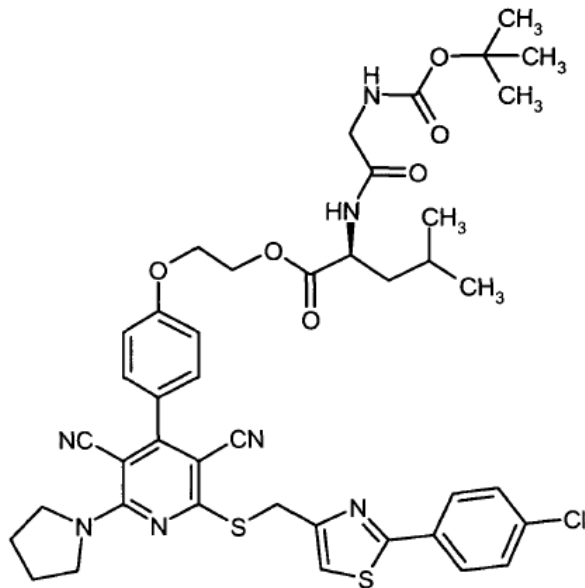
15 86 mg (0,45 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alanina se dispusieron previamente en 5,0 ml de DMF y se mezcló con 95 mg (0,49 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 95 mg (0,62 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 266,13 g (2,06 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. Se agitó hasta que apareció una solución transparente. Después se añadieron 330 mg (0,41 mmoles) de trifluoroacetato de L-leucinato de 2-{4-[2-({2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1- il)piridin-4-il]fenoxi}etilo y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió sobre 300 ml de agua. El residuo generado se aspiró y se lavó con 20 ml de agua. El producto bruto se suspendió en 15 ml de metanol y se sonicó durante 5
 20 min en el baño de ultrasonidos. El residuo se aspiró y se lavó con 10 ml de dietil éter. Se obtuvieron 0,13 g (37 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

CL/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,56$ min; EM (ESIpos): $m/z = 858$ $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 37A

N-(terc-Butoxicarbonil)glicil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo

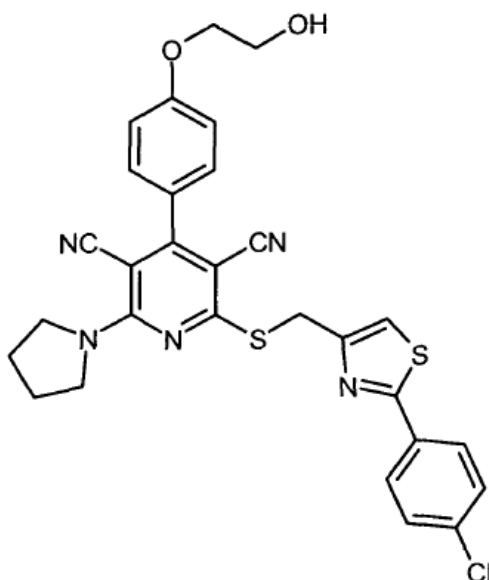


5 80 mg (0,45 mmoles) de *N*-(terc-butoxicarbonil)glicina se dispusieron previamente en 5,0 ml de DMF y se mezcló con 95 mg (0,49 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 95 mg (0,62 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 267 mg (2,06 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina. Se agitó hasta que apareció una solución transparente. Después se añadieron 330 mg (0,41 mmoles) de trifluoroacetato de L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió sobre 300 ml de agua. El residuo generado se aspiró y se lavó con 20 ml de agua. El producto bruto se suspendió en 15 ml de metanol y se sonicó durante 5 min en el baño de ultrasonidos. El residuo se aspiró y se lavó con 10 ml de dietil éter. Se obtuvieron 0,17 g (47 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

10 CL/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,56$ min; EM (ESlpos): $m/z = 844$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

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

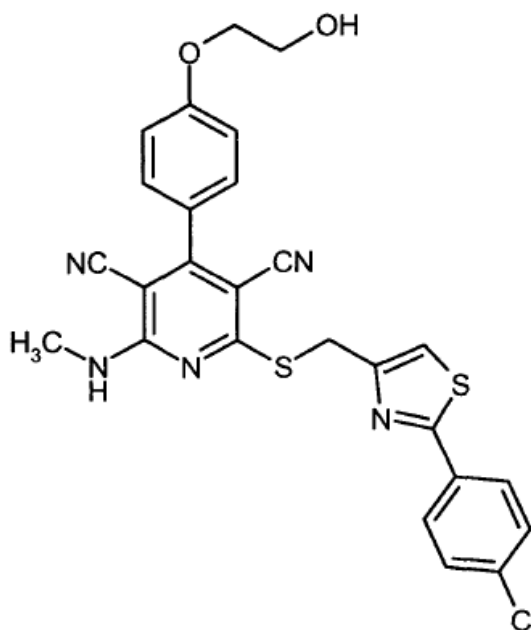


90 mg (0,17 mmoles) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 30 μ l (0,37 mmoles) de pirrolidina se agitaron en 2,3 ml de THF durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 12 ml de agua y la suspensión generada se liberó del THF en el evaporador rotatorio y se separó por filtración el precipitado generado y se lavó con agua y se secó a alto vacío.

- 5 Se obtuvieron 78 mg (81 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,83 (s. a., 4H), 3,74 (q, 2H), 1,94 (s. a., 4H).
 CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 2,63 min; EM (ESIpos): m/z = 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2

- 10 2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(metilamino)piridin-3,5-dicarbonitrilo

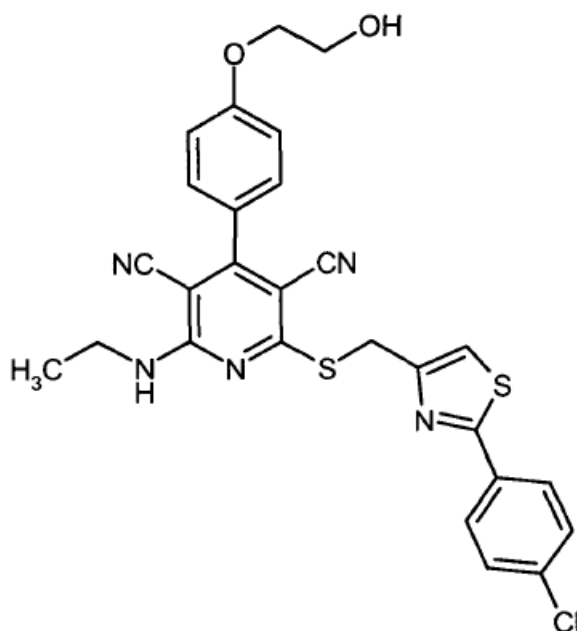


3,0 g (5,56 mmoles) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil] piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 11,12 ml (22,24 mmoles) de metilamina se agitaron en 75 ml de THF durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 300 ml de agua y se separó por filtración el precipitado generado y se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,69 g (91 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,12 (q, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,01 (d, 3H).
 CL-EM (Procedimiento 5): R_t = 2,41 min; EM (ESIpos): m/z = 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 3

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



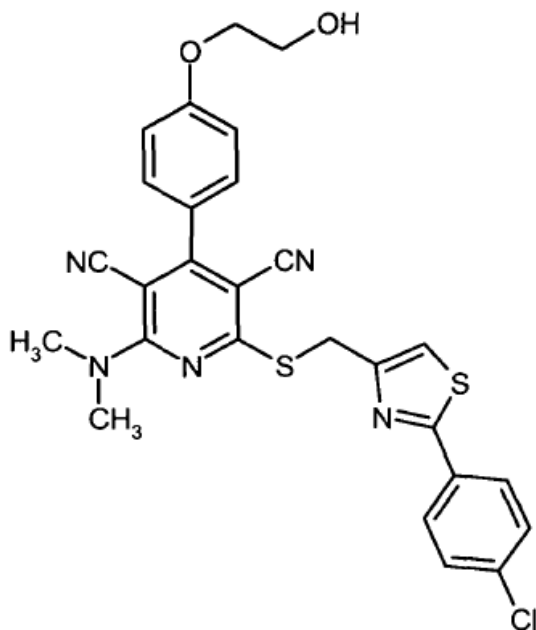
100 mg (0,17 mmoles) de 2-cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 0,17 ml (0,33 mmoles) de etilamina (solución 2 M en THF) se agitaron en 2 ml de THF durante 30 min a TA. A continuación se añadieron una vez más 0,17 ml (0,33 mmoles) de etilamina (solución 2 M en THF) y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 15 ml de agua y se separó por filtración el precipitado generado, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 81 mg (89 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,19 (q, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,50 (quintete, 2H), 1,09 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,87 min; EM (ESIpos): m/z = 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

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



80 mg (0,15 mmoles) de 2-cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 28 mg (0,30 mmoles) de amida de ácido metanosulfónico se agitaron en 1,5 ml de DMF durante la noche a 100 °C. Después de enfriar se purificó el producto bruto por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 41 mg (50 % d. t.) del compuesto objetivo.

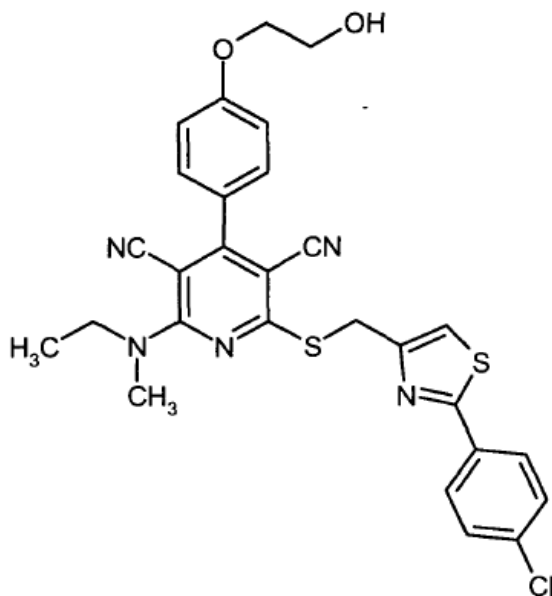
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,96 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H),

4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,34 (s, 6H).

CL-EM (Procedimiento 7): $R_t = 2,81$ min; EM (ESIpos): $m/z = 548$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

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



5

60 mg (0,11 mmoles) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 0,019 ml (0,22 mmoles) de N-etil-metilamina se agitaron en 1,5 ml de THF durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 15 ml de agua y la fase acuosa se extrajo 3x con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 63 mg (99 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

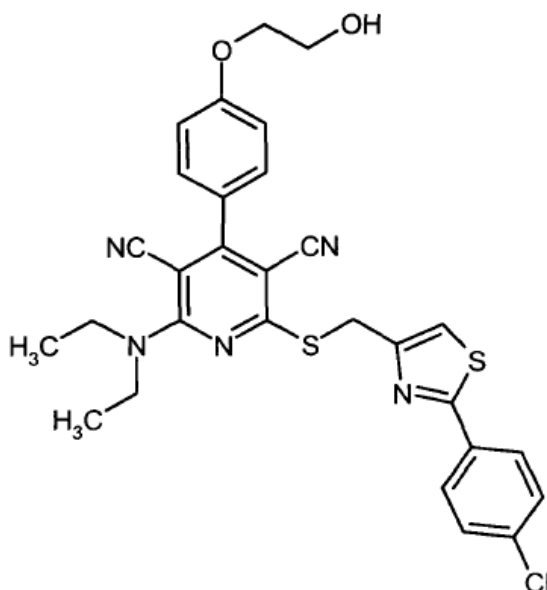
10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,95$ (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 3): $R_t = 3,02$ min; EM (ESIpos): $m/z = 562$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 6

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

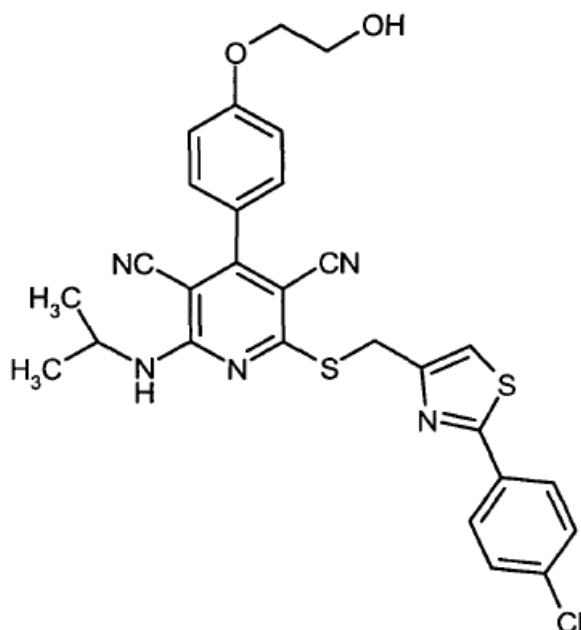


60 mg (0,11 mmoles) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 0,023 ml (0,22 mmoles) de dietilamina se agitaron en 1,5 ml de THF durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 15 ml de agua y se extrajo la fase acuosa 3x con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a vacío y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 67 mg

5 (99 % d. t., pureza 95 %) del compuesto objetivo deseado.
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,80-3,70 (m, 6H), 3,31 (s, 3H), 1,20 (t, 6H).
 CL-EM (Procedimiento 3): R_t = 3,11 min; EM (ESIpos): m/z = 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 7

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

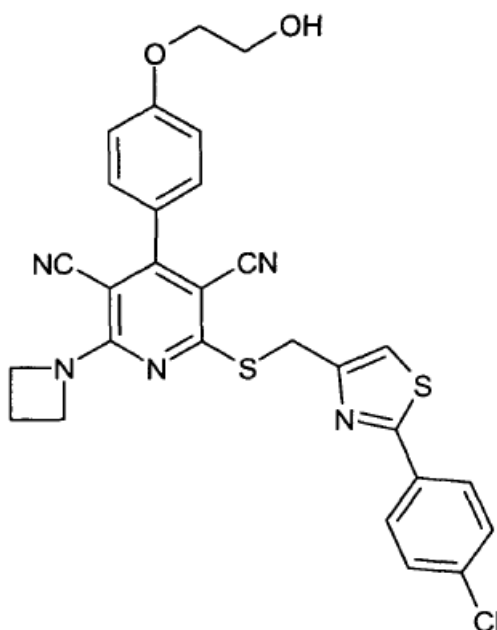


60 mg (0,11 mmoles) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 0,011 ml (0,13 mmoles) de isopropilamina se agitaron en 1,5 ml de THF durante 60 min a TA. A continuación se añadieron una vez más 11 μl (0,13 mmoles) de isopropilamina y se agitó una vez más durante 60 min a TA. La mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 10 ml de agua y se separó por filtración el precipitado generado, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 35 mg (56 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,96 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,50-4,39 (m, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 1,13 (d, 6H).
 20 CL-EM (Procedimiento 7): R_t = 2,98 min; EM (ESIpos): m/z = 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

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



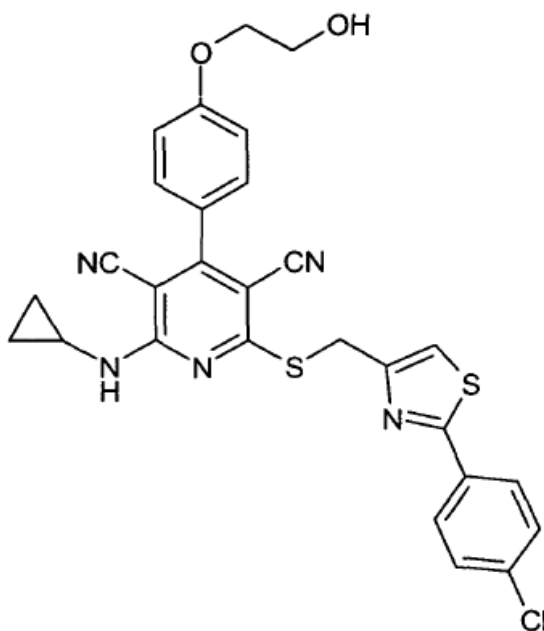
100 mg (0,19 mmoles) de 2-cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 0,015 ml (0,22 mmoles) de azetidina se agitaron en 2,5 ml de THF durante la noche a TA. A continuación se añadieron una vez más 0,025 ml (0,36 mmoles) de azetidina y se agitó una vez más durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 10 ml de agua y se separó por filtración el precipitado generado, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 85 mg (82 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,48 (s. a., 4H), 4,08 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 2,38 (quintete, 2H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,52 min; EM (ESIpos): m/z = 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

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



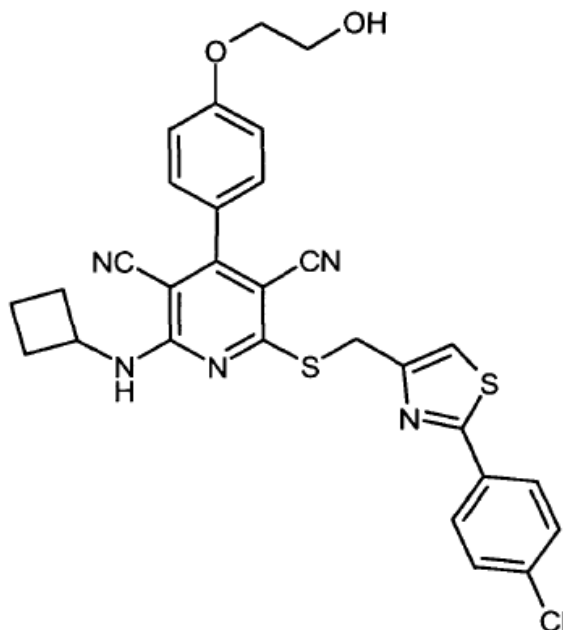
50 mg (0,09 mmoles) de 2-cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 0,013 ml (0,19 mmoles) de ciclopropanamina se agitaron en 1,3 ml de DMF durante la noche a TA. El producto bruto se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Las

fracciones de producto recogidas se disolvieron de nuevo en 2 ml de DMF y se mezclaron con 0,013 ml (0,19 mmoles) de ciclopropanamina y se agitaron durante la noche a TA. El producto bruto se purificó a continuación de nuevo por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 20 mg (39 % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,30 (s. a., 1H), 7,94 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,01-2,94 (m, 1H), 0,78-0,65 (m, 4H).
CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 3,05 min; EM (ESIpos): m/z = 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10

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

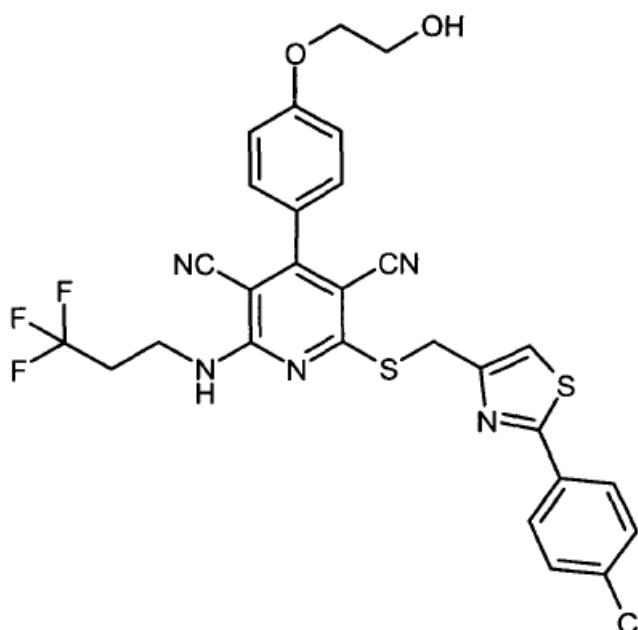


- 10 80 mg (0,15 mmoles) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5- dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 26 μl (0,30 mmoles) de ciclobutanamina se agitaron en 1,5 ml de DMF durante la noche a TA. A continuación se purificó la mezcla de reacción por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 56 mg (65 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,28 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,59 (quintete, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,20-2,10 (m, 4H), 1,68-1,49 (m, 2H).
CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 3,18 min; EM (ESIpos): m/z = 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

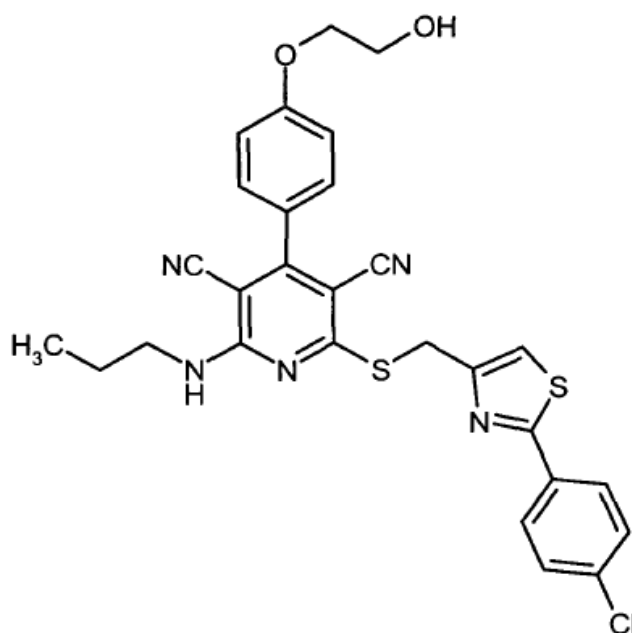
- 20 2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]piridin-3,5- dicarbonitrilo



- 5 150 mg (0,21 mmoles, pureza aproximadamente 74 %) 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxiétoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 93 mg (0,82 mmoles) de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina se agitaron en 2,0 ml de DMF durante 2 h a 100 °C. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con aproximadamente 1 ml de agua y aproximadamente 3 ml de THF y se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 105 mg (83 % d. t.) del compuesto objetivo.
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,32 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,78-3,69 (m, 4H), 2,61-2,49 (m, 2H).
 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,34 min; EM (ESIpos): m/z = 616 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 12

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

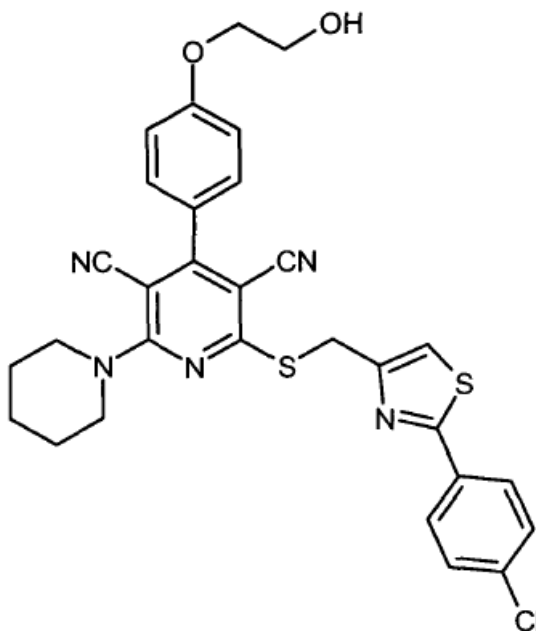


- 15 100 mg (0,19 mmoles) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxiétoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 30 μl (0,37 mmoles) de n-propilamina se agitaron en 2,5 ml de THF durante 2 h a TA. A continuación la mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 67 mg (64 % d. t.) del compuesto objetivo.
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,20 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H),

4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 1,49 (quintete, 2H), 0,78 (t, 3H).
 CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,40$ min; EM (ESIpos): $m/z = 562$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

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



5

300 mg (0,41 mmoles, pureza aproximadamente 74 %) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 163 μ l (1,65 mmoles) de piperidina se agitaron en 5,6 ml de THF durante 2 h a TA. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con aproximadamente 1 ml de agua y aproximadamente 3 ml de THF y se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 215 mg (89 % d. t.) del compuesto objetivo.

10

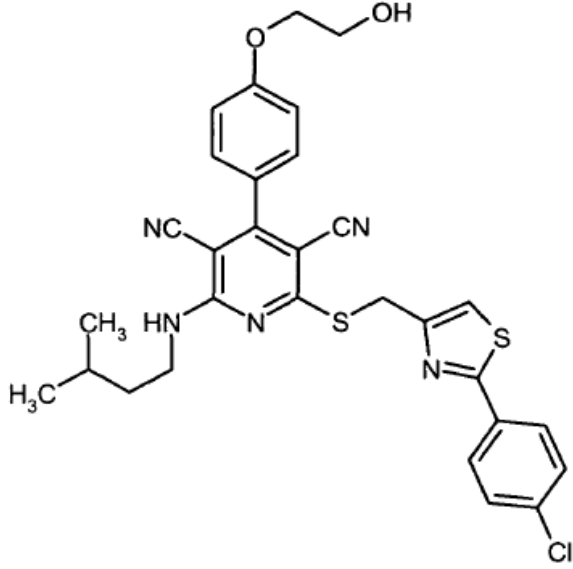
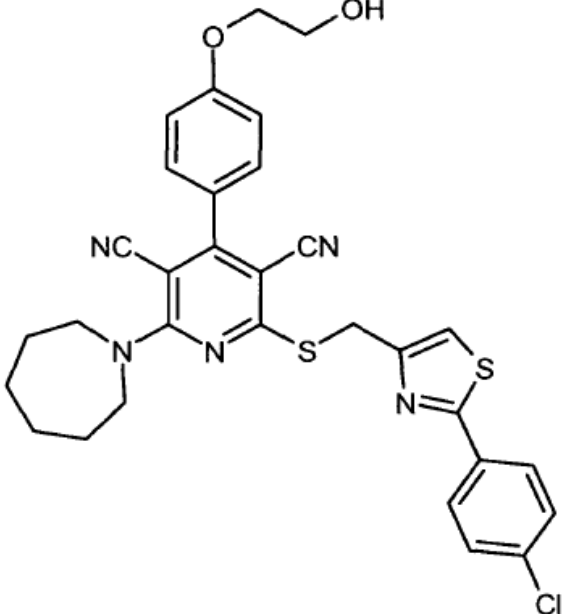
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,96$ (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (s. a., 1H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,88-3,78 (m, 4H), 3,74 (t, 2H), 1,70-1,54 (m, 6H).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,45$ min; EM (ESIpos): $m/z = 588$ $[M+H]^+$.

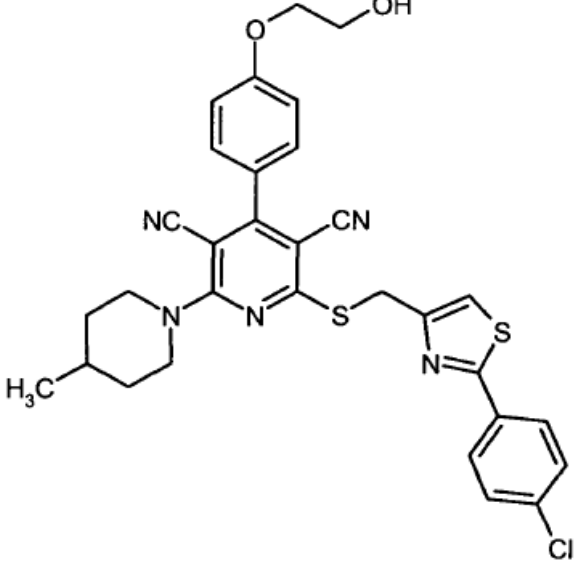
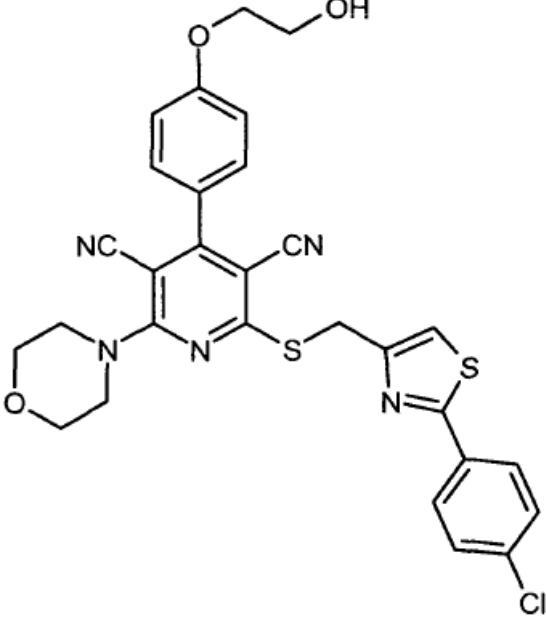
15

Los ejemplos expuestos en la tabla 4 se preparan a partir de los compuestos de partida correspondientes de manera análoga al Ejemplo 13. La cantidad de la amina usada asciende a 2,2-4,0 equivalentes con respecto a 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A]:

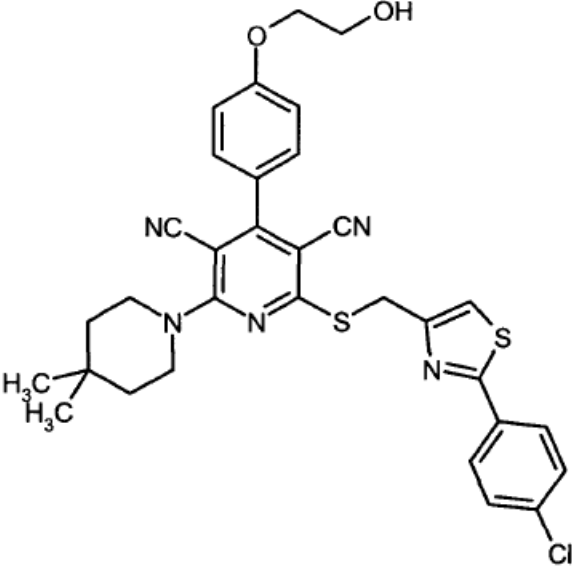
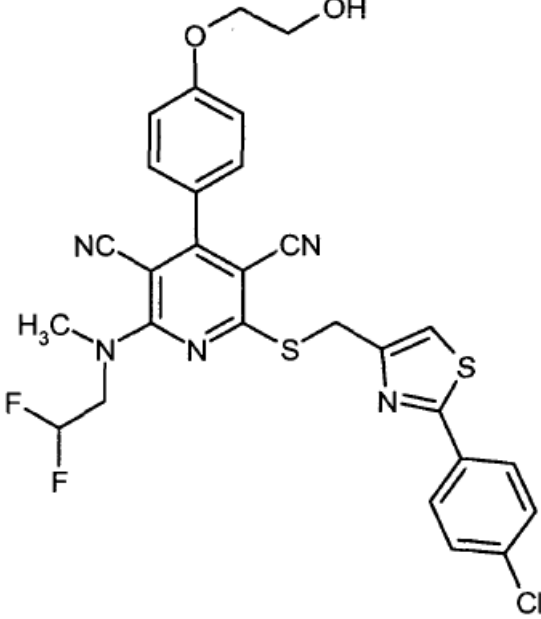
Tabla 4:

N° de Ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆):
14	 <p>(34 % d. t.)</p>	1,69 min (Procedimiento 4); m/z = 590	δ (400 MHz) = 8,20 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,48 (q, 2H), 1,51 (septete, 1H), 1,39 (q, 2H), 0,80 (d, 6H).
15	 <p>(93 % d. t.)</p>	1,45 min (Procedimiento 2); m/z = 602	δ (400 MHz) = 7,94 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,92-3,59 (m, 7H), 1,78 (s. a., 4H), 1,50 (s. a., 4H).

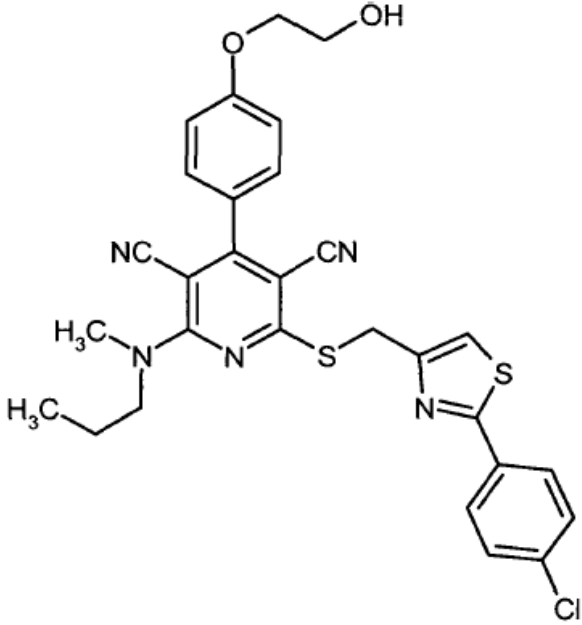
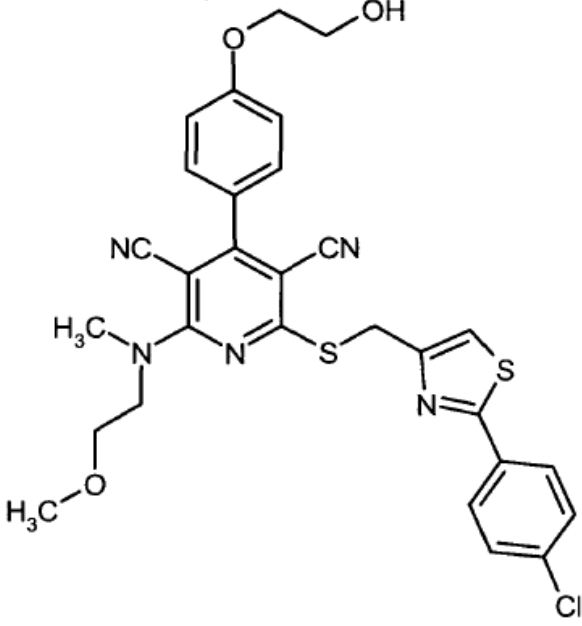
(continuación)

Nº de Ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R: [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆):
16	 <p>(94 % d. t.)</p>	1,69 min (Procedimiento 4); m/z = 602	δ (400 MHz) = 7,94 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,76 (t, 3H), 3,18 (t, 2H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,11 (q, 2H), 0,86 (d, 3H).
17	 <p>(95 % d. t.)</p>	1,30 min (Procedimiento 2); m/z = 590	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,93-3,87 (m, 4H), 3,73 (t, 2H), 3,71-3,62 (m, 4H).

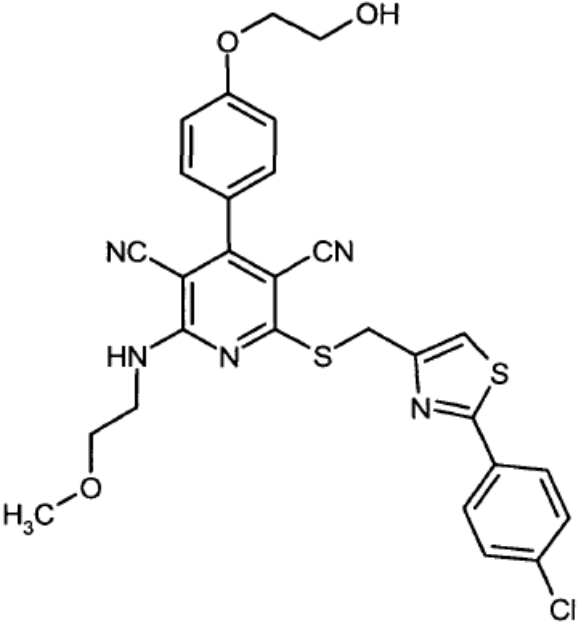
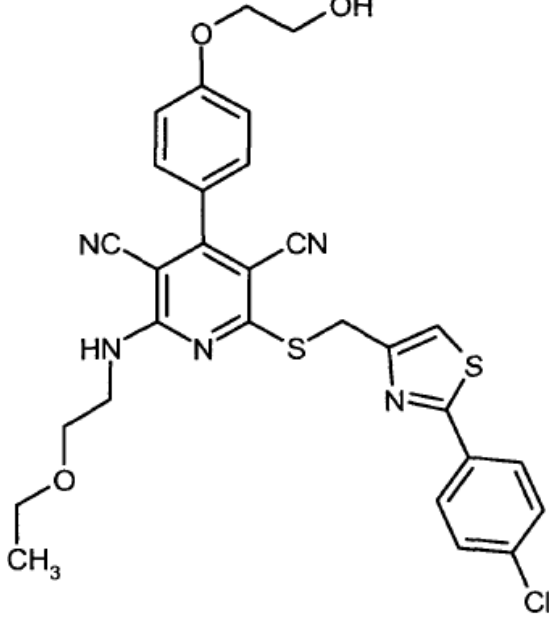
(continuación)

N° de Ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆):
18	 <p>(96 % d. t.)</p>	1,52 min (Procedimiento 2); m/z = 616	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,73 (t, 2H), 1,40-1,36 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).
19	 <p>(63 % d. t.)</p>	1,32 min (Procedimiento 2); m/z = 598	δ (400 MHz) = 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,50-6,18 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,32-4,20 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,49 (s, 3H).

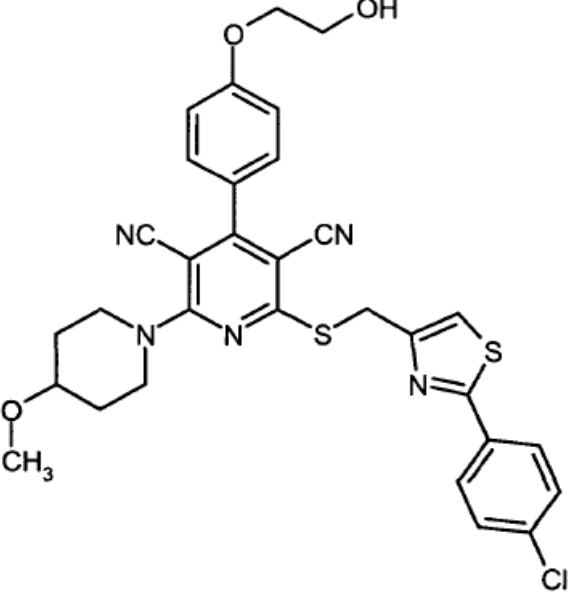
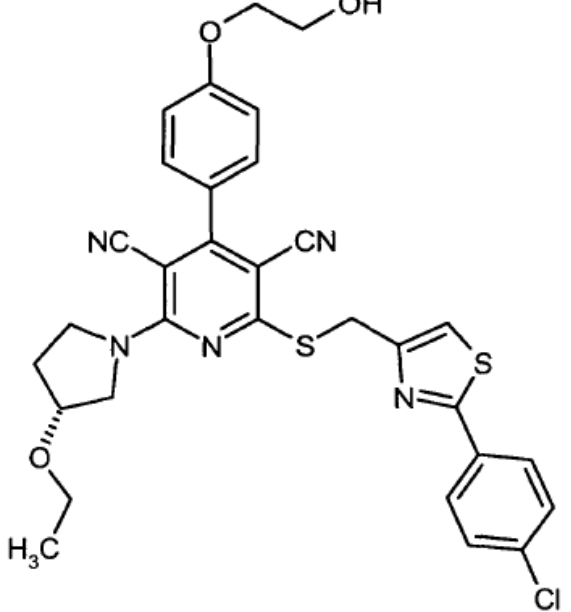
(continuación)

N° de Ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆):
20	 <p style="text-align: center;">(86 % d. t.)</p>	1,40 min (Procedimiento 2); m/z = 576	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,76-3,60 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 1,62 (sextete, 2H), 0,80 (t, 3H).
21	 <p style="text-align: center;">(87 % d. t.)</p>	1,32 min (Procedimiento 2); m/z = 592	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

(continuación)

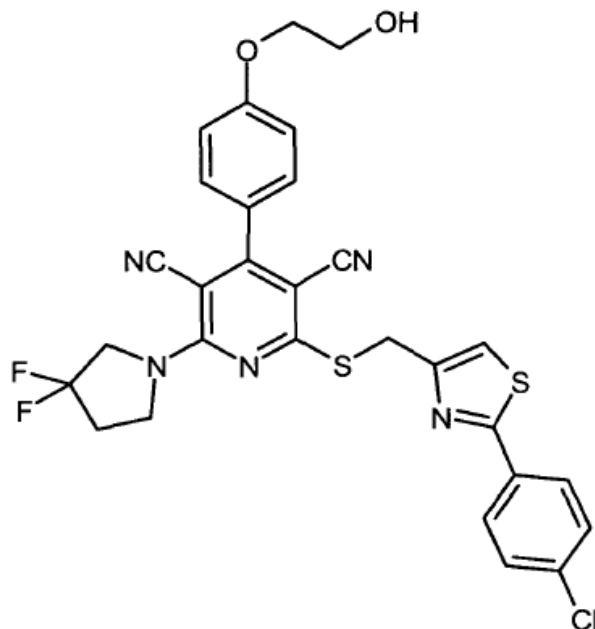
N° de Ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆):
22	 <p style="text-align: center;">(87 % d. t.)</p>	1,28 min (Procedimiento 2); m/z = 578	δ (400 MHz) = 8,12 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 3,68 (q, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,19 (s, 3H).
23	 <p style="text-align: center;">(88 % d. t.)</p>	1,33 min (Procedimiento 2); m/z = 592	δ (400 MHz) = 8,11 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,65 (q, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,38 (q, 2H), 1,03 (t, 3H).

(continuación)

N° de Ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆):
24	 <p>(35 % d. t.)</p>	1,37 min (Procedimiento 2); m/z = 618	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,13-4,05 (m, 4H), 3,72 (t, 2H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H).
25	 <p>(68 % d. t.)</p>	1,58 min (Procedimiento 4); m/z = 618	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,14 (s. a., 1H), 4,09 (t, 2H), 3,99-3,70 (m, 6H), 3,48-3,34 (m, 2H), 2,12-1,93 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 26

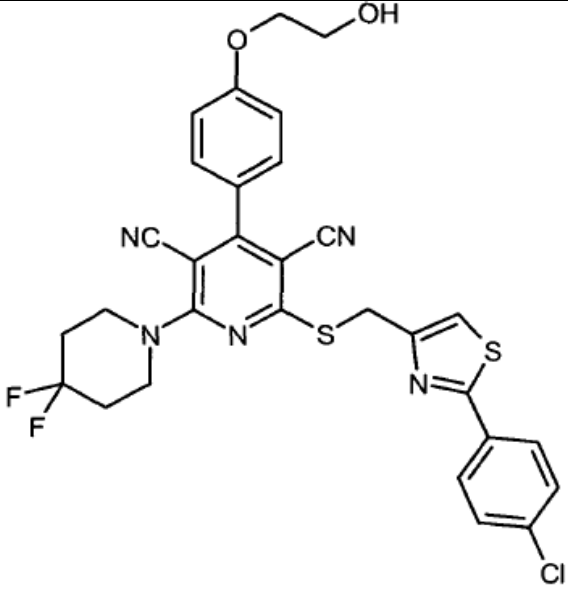
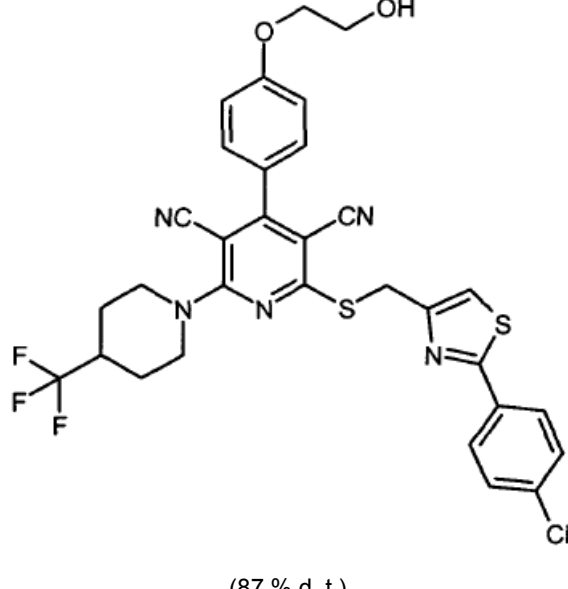
2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



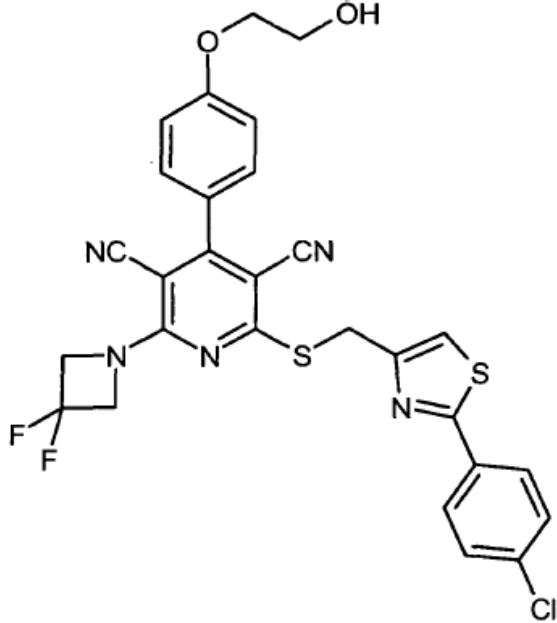
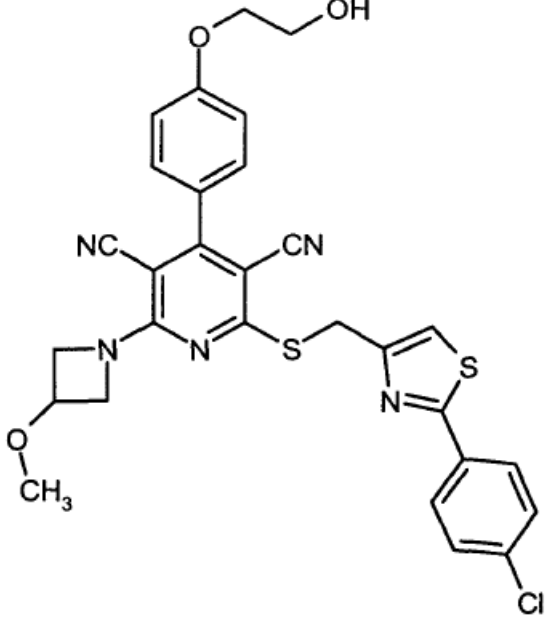
- 5 100 mg (0,19 mmoles) de 2-cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 53 mg (0,37 mmoles) de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina y 52 μ l (0,37 mmoles) de trietilamina se agitaron en 2,5 ml de THF durante 2 h a TA. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con aproximadamente 1 ml de agua y aproximadamente 3 ml de THF y se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 62 mg (54 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,92 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,17-4,07 (m, 4H), 3,73 (t, 2H), 2,62-2,50 (m, 2H).
CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,35 min; EM (ESIpos): m/z = 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- Los ejemplos expuestos en la tabla 5 se preparan a partir de los compuestos de partida correspondientes de manera análoga al Ejemplo 26. La cantidad de la amina usada asciende a 1,5-2,0 equivalentes, los de trietilamina asciende a 2,0-3,0 equivalentes con respecto a 2-cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A]:
- 15

Tabla 5:

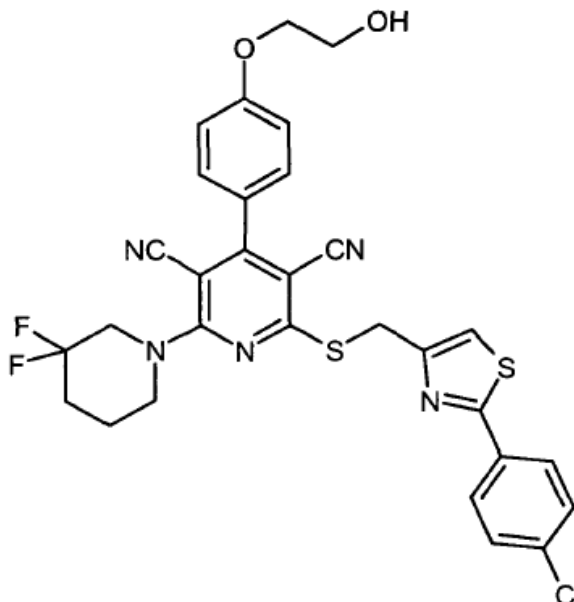
N° de Ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆):
27	 <p style="text-align: center;">(48 % d. t.)</p>	1,36 min (Procedimiento 2); m/z = 624	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,02-3,93 (m, 4H), 3,74 (q, 2H), 2,19-2,05 (m, 4H).
28	 <p style="text-align: center;">(87 % d. t.)</p>	1,63 min (Procedimiento 4); m/z = 656	δ (400 MHz) = 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (s. a., 1H), 4,70 (s, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,78-2,62 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,50- 1,39 (m, 2H).

(continuación)

N° de Ejemplo	Estructura (Rendimiento)	CL-EM: R _t [min] (Procedimiento); EM (ESI): m/z [M+H] ⁺	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆):
29	 <p style="text-align: center;">(89 % d. t.)</p>	1,36 min (Procedimiento 2); m/z = 596	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,89 (t, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H).
30	 <p style="text-align: center;">(76 % d. t.)</p>	1,32 min (Procedimiento 2); m/z = 590	δ (400 MHz) = 7,96 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,85 (s. a., 1H), 4,72-4,55 (m, 4H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,24 (s, 3H).

Ejemplo 31

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



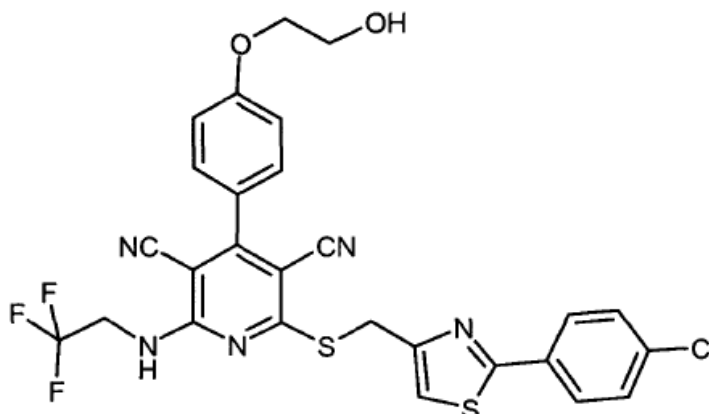
5 150 mg (0,20 mmoles, pureza aproximadamente 74 %) de 2-cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A], 64 mg (0,41 mmoles) de clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina y 57 μ l (0,41 mmoles) de trietilamina se agitaron en 3 ml de THF durante 2 h a TA. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con aproximadamente 1 ml de agua y aproximadamente 3 ml de THF y se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 90 mg (71 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (d, 4H), 7,12 (d, 2H), 4,90 (s. a., 1H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,34 min; EM (ESlpos): m/z = 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32

15 2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-3,5-dicarbonitrilo



140 mg (0,260 mmoles) de 2-cloro-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y 52 mg (0,519 mmoles) de 2,2,2-trifluoro-1-aminoetano se disolvieron en 2 ml de tetrahidrofurano y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron posteriormente 52 mg (0,519 mmoles) adicionales de 2,2,2-trifluoro-1-aminoetano y se agitó durante 6 horas, antes de calentarse la mezcla de reacción hasta 50 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Se añadieron posteriormente 52 mg (0,519 mmoles) adicionales de 2,2,2-trifluoro-1-aminoetano. Entonces se agitaron en primer lugar durante 2 horas a 50 °C y por último durante cuatro horas a reflujo. La mezcla de reacción se purificó sin purificación adicional por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 36 mg (rendimiento: 23 %) del compuesto objetivo.

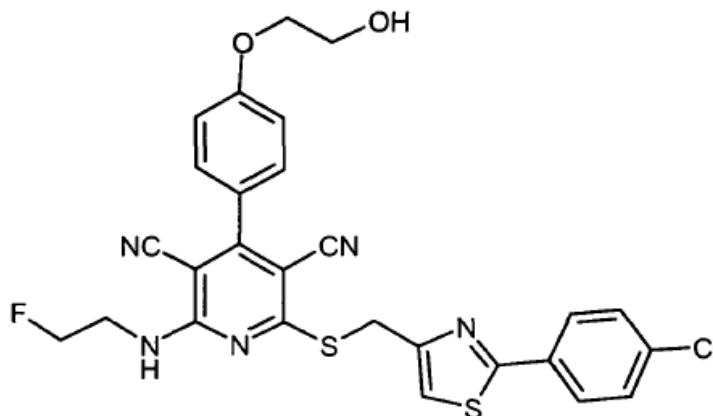
20
25

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,59 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,74 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 2,77 min; EM (ESlpos): m/z = 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33

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



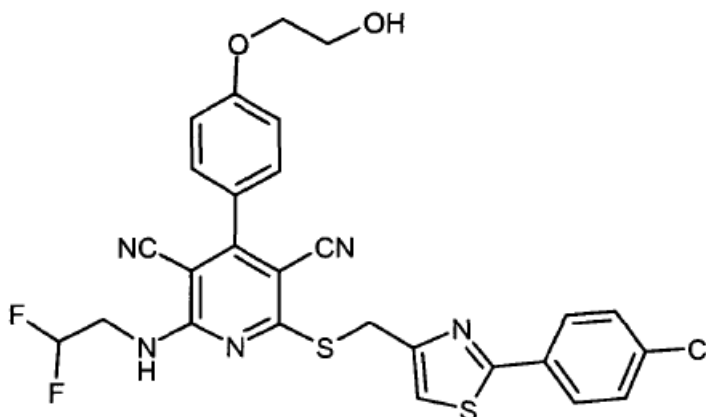
- 10 140 mg (0,260 mmoles) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A], 52 mg (0,519 mmoles) de clorhidrato de 2-fluoroetilamina y 67 mg (0,519 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina se disolvieron en 2 ml de tetrahidrofurano y se agitó la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó sin purificación adicional por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 78 mg (rendimiento: 53 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,29 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,47 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 3H).

- 15 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,27 min; EM (ESlpos): m/z = 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34

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



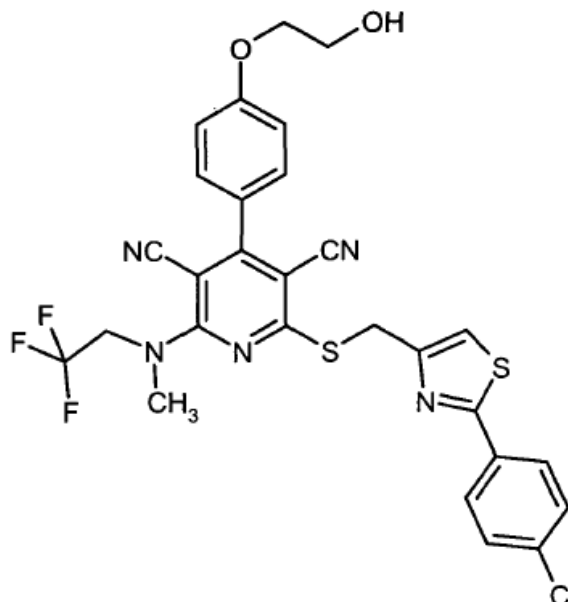
- 20 140 mg (0,260 mmoles) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A], 61 mg (0,519 mmoles) de clorhidrato de 2,2-difluoroetilamina y 67 mg (0,519 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina se disolvieron en 2 ml de tetrahidrofurano y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó sin purificación adicional por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 77 mg (rendimiento: 51 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,41 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6.17 (tt, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,75 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,28 min; EM (ESlpos): m/z = 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35

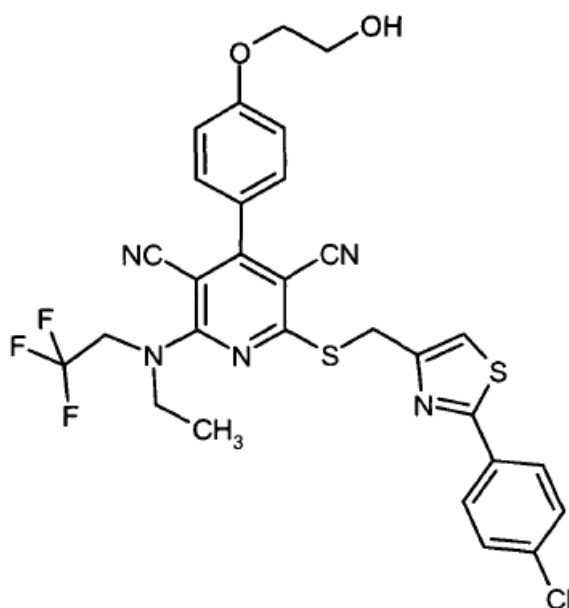
2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino] piridin-3,5-dicarbonitrilo



- 5 41 mg (0,27 mmoles) de clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina se disolvieron en 2 ml de DMF y se mezclaron con 40 mg de Amberlyst A-21 y se agitó durante 30 min a TA. La mezcla se separó por filtración y se añadió a 100 mg (0,14 mmoles, pureza aproximadamente 74 %) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y la solución se agitó durante la noche a TA. A continuación se disolvieron en un matraz separado una vez más 82 mg (0,54 mmoles) de clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina en 0,5 ml de DMF y se mezclaron con 80 mg de Amberlyst A-21 y se agitó durante 10 30 min a TA. La mezcla se separó por filtración y se agregó a la primera solución. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a TA. A continuación se calentó hasta 60 °C y se agitó la mezcla madre de reacción durante la noche a esta temperatura, antes de calentarse hasta 100 °C. Después de agitar durante la noche a 100 °C se diluyó con un poco de agua/THF y se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/ agua + 0,1 % de 15 TFA). Se obtuvieron 64 mg (74 % d. t.) del compuesto objetivo.
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,90 (s. a., 1H), 4,78 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,51 (s, 3H).
- CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 616 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

- 20 2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-[etil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil] piridin-3,5-dicarbonitrilo



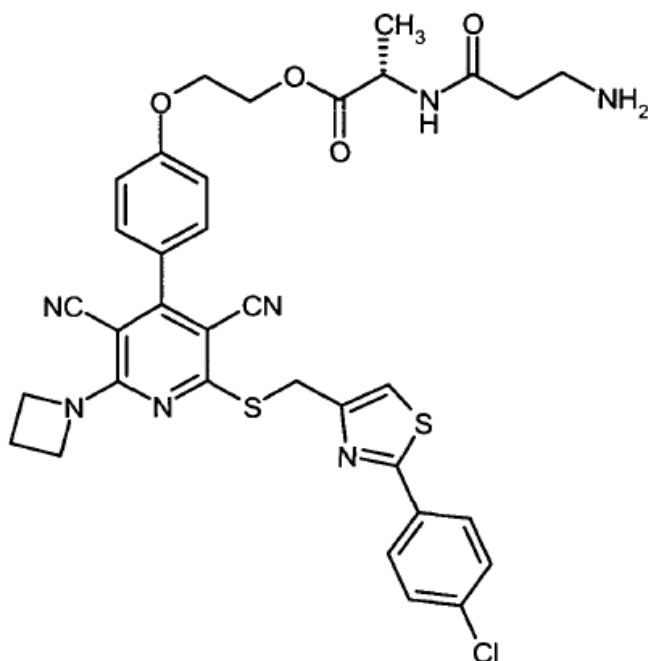
133 mg (0,81 mmoles) de clorhidrato de N-etil-2,2,2-trifluoroetanamina se disolvieron en 2 ml de DMF y se mezclaron con 130 mg de Amberlyst A-21 y se mezcló durante 30 min a TA. La mezcla se separó por filtración y se añadió a 100 mg (0,14 mmoles, pureza aproximadamente 74 %) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo [Ejemplo 2A] y la solución se agitó durante la noche a TA. A continuación se calentó la mezcla hasta 60 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura. A continuación se disolvieron en un matraz separado una vez más 87 mg (0,54 mmoles) de clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina en 0,5 ml de DMF y se mezcló con 88 mg de Amberlyst A-21 y durante 30 min a TA. La mezcla se separó por filtración y se agregó a la primera solución. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 4,5 h a 100 °C. A continuación se diluyó la mezcla con un poco de agua/THF y se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 37 mg (41 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,94 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,78 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,93 (q, 2H), 3,74 (t, 2H), 1,26 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,40 min; EM (ESipos): m/z = 630 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 37

beta-Alanil-L-alaninato de 2-[4-[2-(azetidin-1-il)-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi]etilo



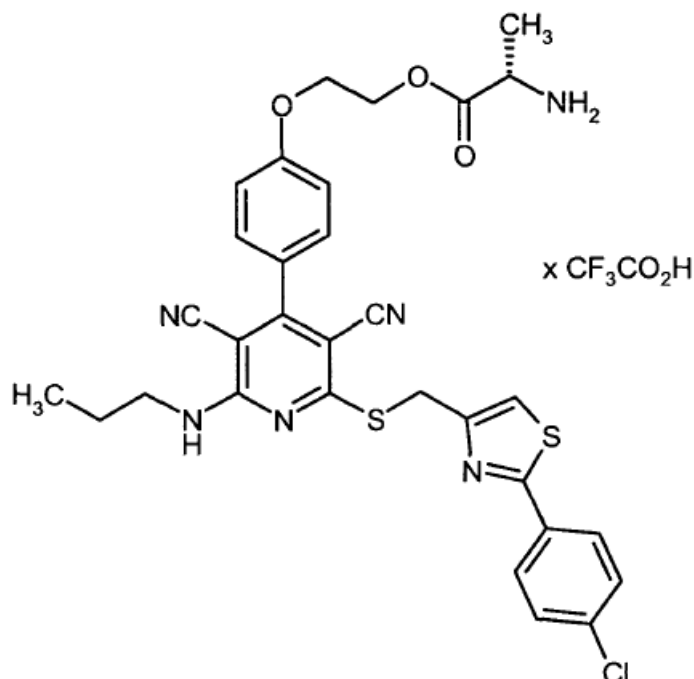
90 mg (0,113 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-(azetidin-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 4A] se dispusieron previamente en 3,5 ml de diclorometano. Después de mezclar con 0,347 ml (4,502 mmoles) de ácido trifluoroacético se agitó la solución de reacción durante la noche a TA. La solución de reacción se concentró por evaporación y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Para la purificación adicional se purificó el producto de nuevo por medio de HPLC preparativa (material de columna: XBridge; eluyente: acetonitrilo/amoniaco ac. al 0,1 % = 65/35). Se obtuvieron 51 mg (65 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,38 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,53-4,32 (m, 6H), 4,30-4,23 (m, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,18 (t, 2 H) 1,27 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 2,25 min; EM (ESlpos): m/z = 702 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38

Trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo



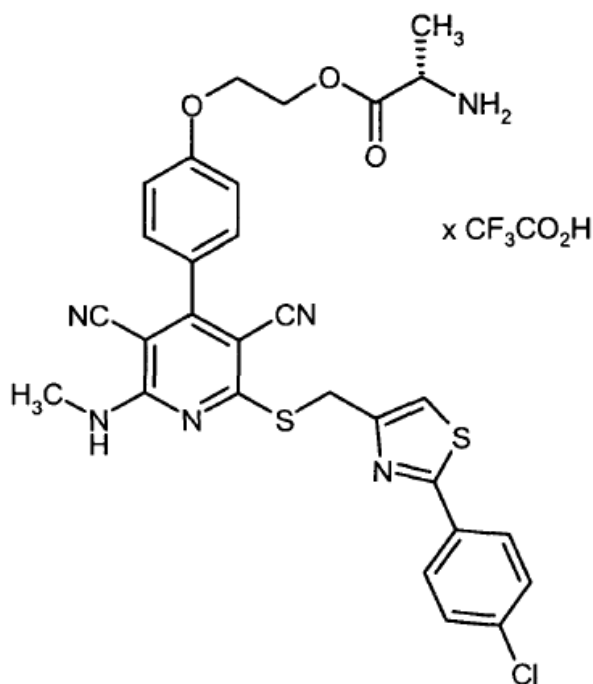
873 mg (1,191 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 14A] se dispusieron previamente en 29 ml de diclorometano. Después de mezclar con 1,84 ml (23,817 mmoles) de ácido trifluoroacético se agitó la solución de reacción durante la noche a TA. La solución de reacción se concentró por evaporación y el residuo se diluyó con dietil éter. El sólido generado se separó por filtración y se secó. Se obtuvieron 914 mg (89 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,32 (s. a., 2H), 8,22 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 2H), 4,19 (q, 1H), 3,40 (q, 2H), 1,50 (sextete, 2H), 1,40 (d, 3H), 0,78 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,37 min; EM (ESlpos): m/z = 633 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

Ejemplo 39

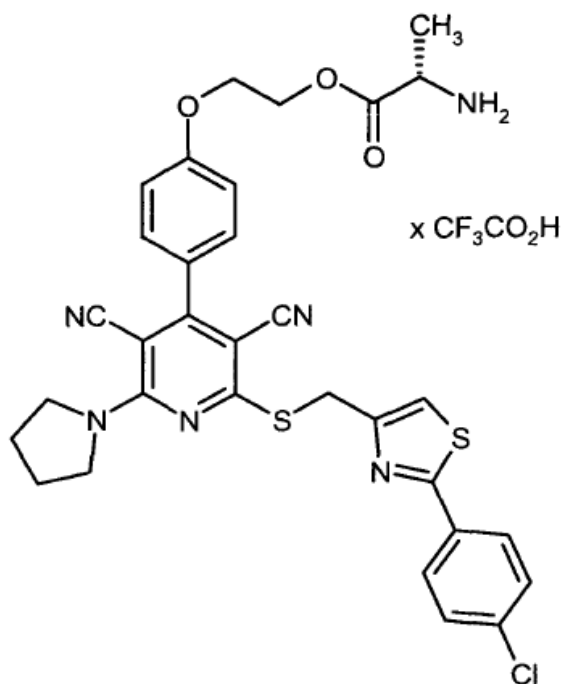
Trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo



2,18 g (3,091 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino) piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 17A] se dispusieron previamente en 45 ml de diclorometano. Después de mezclar con 4,76 ml (61,821 mmoles) de ácido trifluoroacético se agitó la solución de reacción durante la noche a TA. La solución de reacción se concentró por rotación y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 2,04 g (92 % d. t.) del compuesto objetivo. CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,10$ min; EM (ESlpos): $m/z = 605$ $[M+H-TFA]^+$.

Ejemplo 40

Trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



250 mg (0,335 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 25A] se dispusieron previamente en 3,5 ml de diclorometano. Después de mezclar con 0,258 ml (3,354 mmoles) de ácido trifluoroacético se agitó la solución de

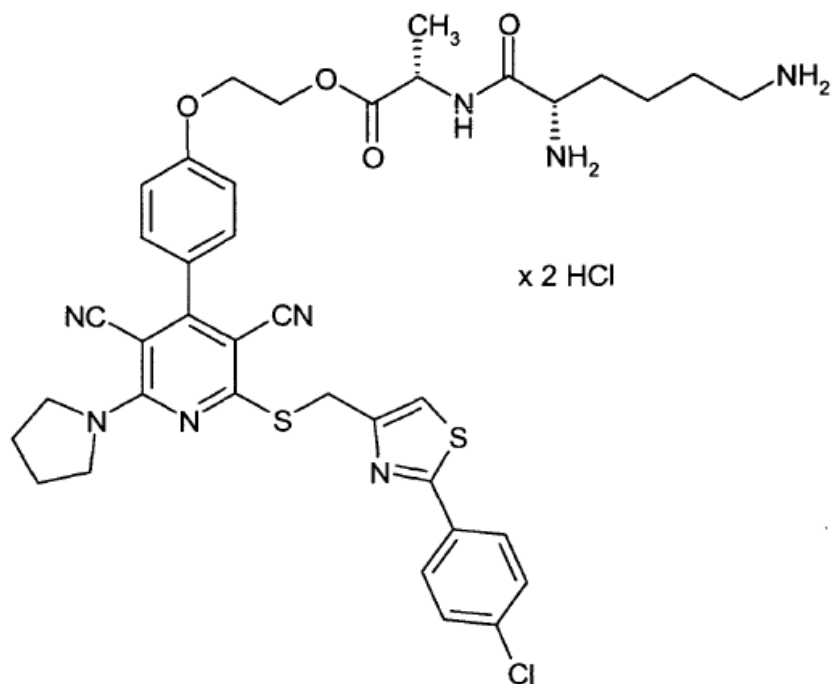
reacción durante la noche a TA. Después de un día se añadieron de nuevo 0,125 ml (1,624 mmoles) de ácido trifluoroacético a la reacción. La solución de reacción se concentró por evaporación y el residuo se mezcló con dietil éter. El sólido generado se separó por filtración. Se obtuvieron 255 mg (98 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,41-8,41 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,61-4,50 (m, 2H), 4,40-4,29 (m, 2H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,84 (s. a., 4H), 1,95 (s. a., 4H), 1,40 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,36 min; EM (ESIpos): m/z = 645 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

Ejemplo 41

10 Diclorhidrato de L-lisil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



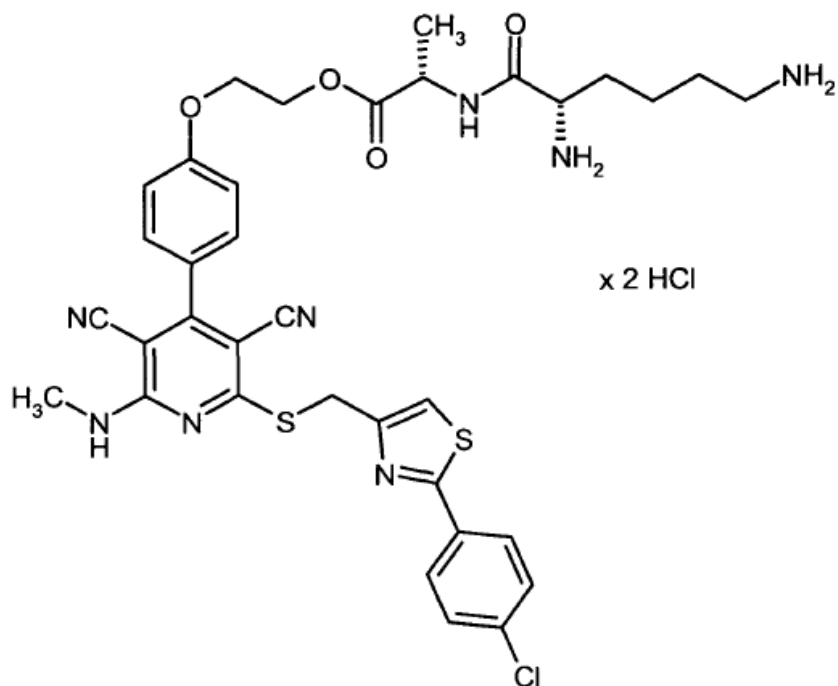
15 300 mg (0,308 mmoles) de N^2, N^6 -bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 26A] se dispusieron previamente en 5,4 ml de diclorometano. Después de mezclar con 3,08 ml (6,163 mmoles) de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter se agitó la solución de reacción durante la noche a TA. El sólido generado se separó por filtración, se mezcló con 2,5 ml de diclorometano frío y se separó por filtración de nuevo. Se obtuvieron 250 mg (96 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,99 (d, 1H), 8,25 (s. a., 3H), 7,95 (d, 2H), 7,89 (s. a., 3H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,52-4,35 (m, 3H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,85 (s. a., 4H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H), 1,94 (s. a., 4H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,35 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 773 $[\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}]^+$.

Ejemplo 42

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



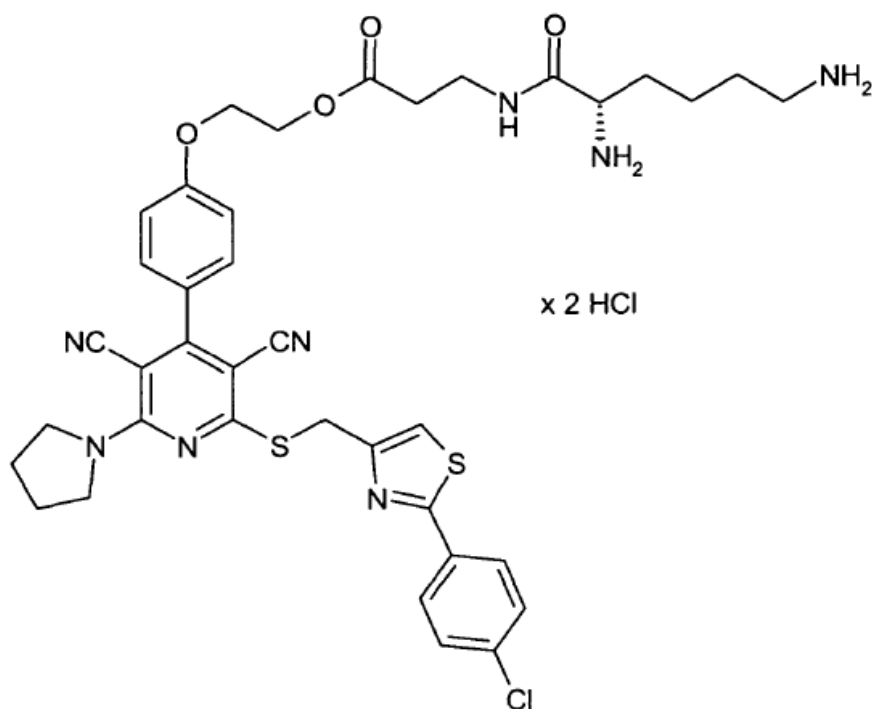
1,00 g (1,071 mmoles) de N²,N⁶-bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 23A] se dispuso previamente en 18,7 ml de diclorometano. Después de mezclar con 10,71 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter se agitó la solución de reacción durante 18 h a TA. A continuación se añadieron posteriormente una vez más 10,71 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter. Después de 18 h de tiempo de reacción se trató la mezcla de reacción durante 90 min en el baño de ultrasonidos. La mezcla se concentró por evaporación. Se obtuvieron 867 mg (100 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,98 (d, 1H), 8,29-8,19 (m, 2H), 8,16 (q, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,51-4,34 (m, 3H), 4,32-4,25 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,01 (d, 3H), 2,79-2,69 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,35 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 0,95 min; EM (ESIpos): m/z = 733 [M+H-2HCl]⁺.

Ejemplo 43

Diclorhidrato de L-lisil-beta-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



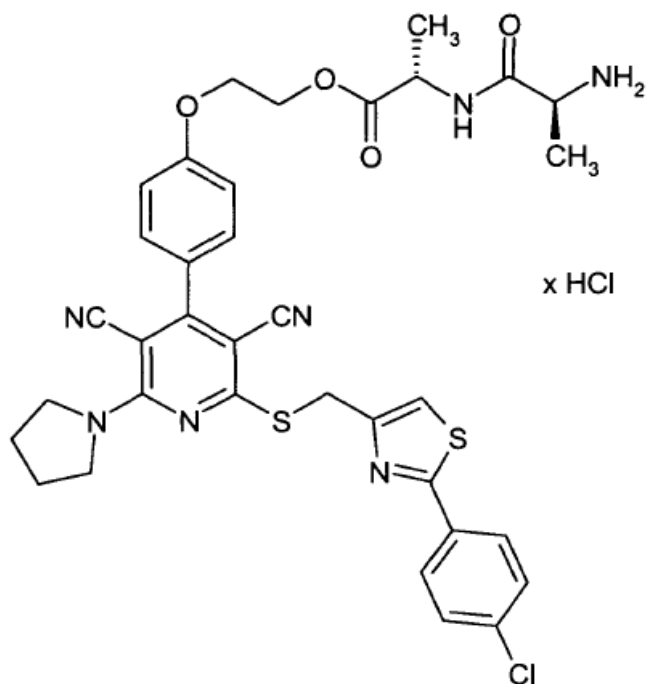
950 mg (0,976 mmoles) de N²,N⁶-bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisil-beta-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 24A] se dispusieron previamente en 25 ml de diclorometano. Después de mezclar con 9,76 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter se agitó la solución de reacción durante la noche a TA. La mezcla de reacción se gasificó durante 15 min con argón y a continuación se concentró por evaporación. Se obtuvieron 816 mg (99 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,68 (t, 1H), 8,21 (s. a., 3H), 7,95 (d, 2H), 7,89 (s. a., 3H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,85 (s. a., 4H), 3,79-3,65 (m, 1H), 3,49-3,28 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,95 (s. a., 4H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 773 [M+H-2HCl]⁺.

Ejemplo 44

Clorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



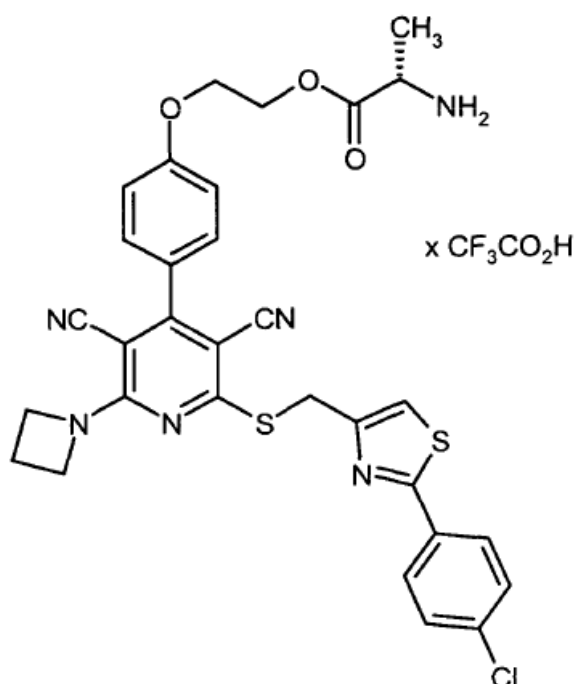
1,5 g (1,84 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 7A] se dispusieron previamente en 24 ml de diclorometano. Después de mezclar con 18,37 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter se agitó la solución de reacción durante la noche a TA. El sólido generado se separó por filtración y se lavó con dietil éter. Se obtuvieron 1,44 g (97 % d. t., pureza aproximadamente 94 %) del compuesto objetivo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,82 (d, 1H), 8,19-8,06 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,49-4,34 (m, 3H), 4,31-4,25 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 5H), 1,99-1,89 (m, 4H), 1,36-1,27 (m, 6H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,26 min; EM (ESIpos): m/z = 716 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

Ejemplo 45

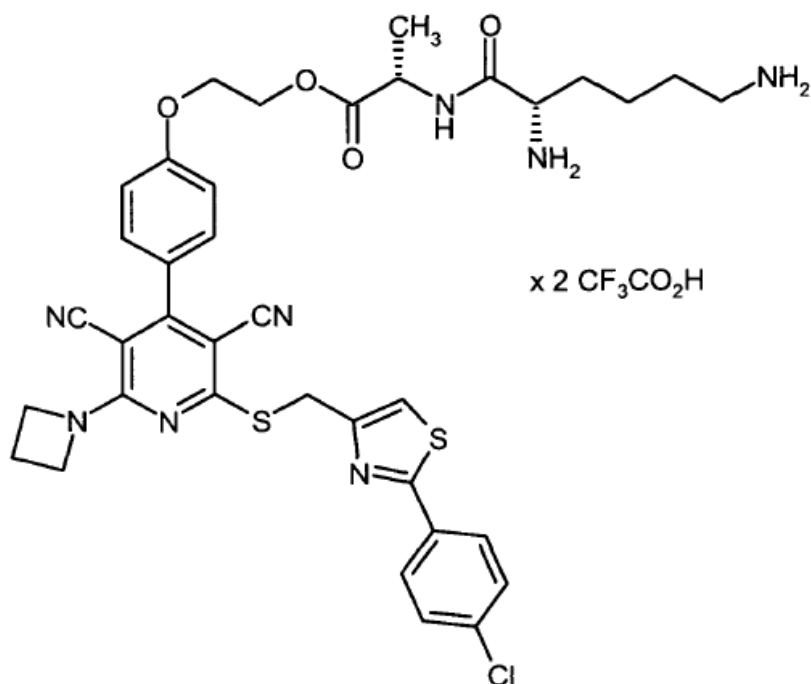
Trifluoroacetato de L-alaninato de 2-{4-[2-(azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo



- 39 mg (0,053 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alaninato de 2-{4-[2-(azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 13A] se dispusieron previamente en 1,5 ml de diclorometano. Después de mezclar con 0,5 ml (6,49 mmoles) de ácido trifluoroacético se agitó la solución de reacción durante 1,5 h a TA. La solución de reacción se concentró por evaporación y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 40 mg (100 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,37-8,26 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,60-4,42 (m, 6H), 4,37-4,31 (m, 2H), 4,22-4,12 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,39 (d, 3H).
CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 2,26 min; EM (ESIpos): m/z = 631 $[\text{M}+\text{H-TFA}]^+$.

Ejemplo 46

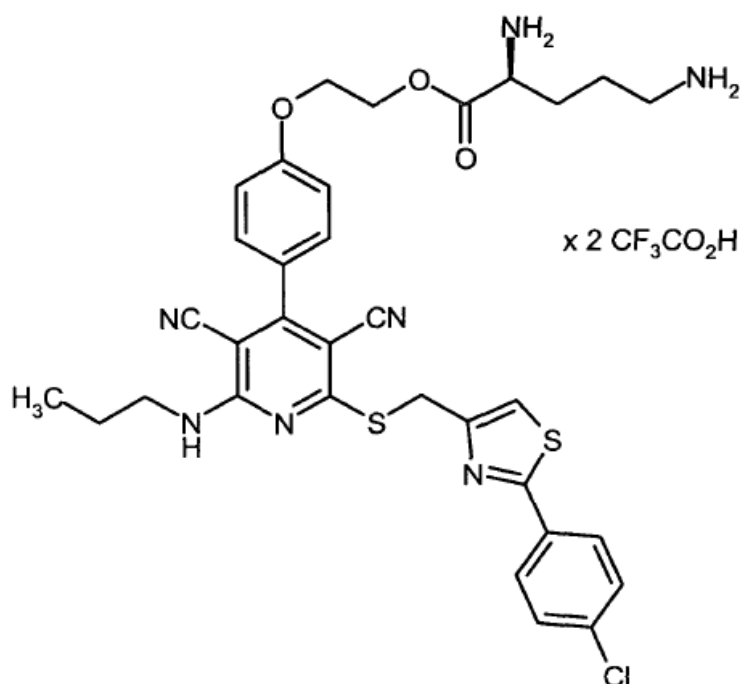
- 10 Bis(trifluoroacetato)de L-lisil-L-alaninato de 2-{4-[2-(azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo



- 180 mg (0,188 mmoles) de N^2, N^6 -bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisil-L-alaninato de 2-{4-[2-(azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 3A] se dispusieron previamente en 5 ml de diclorometano. Después de mezclar con 1,0 ml (12,98 mmoles) de ácido trifluoroacético se agitó la solución de reacción durante 30 min a TA. La solución de reacción se concentró por evaporación y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 153 mg (83 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,88 (d, 1H), 8,27-8,10 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,82-7,69 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,54-4,35 (m, 7H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,43-1,36 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).
CL-EM (Procedimiento 6): R_t = 1,67 min; EM (ESIpos): m/z = 759 $[\text{M}+\text{H}-2\text{TFA}]^+$.
- 20

Ejemplo 47

- 25 Bis(trifluoroacetato) de L-ornitinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo

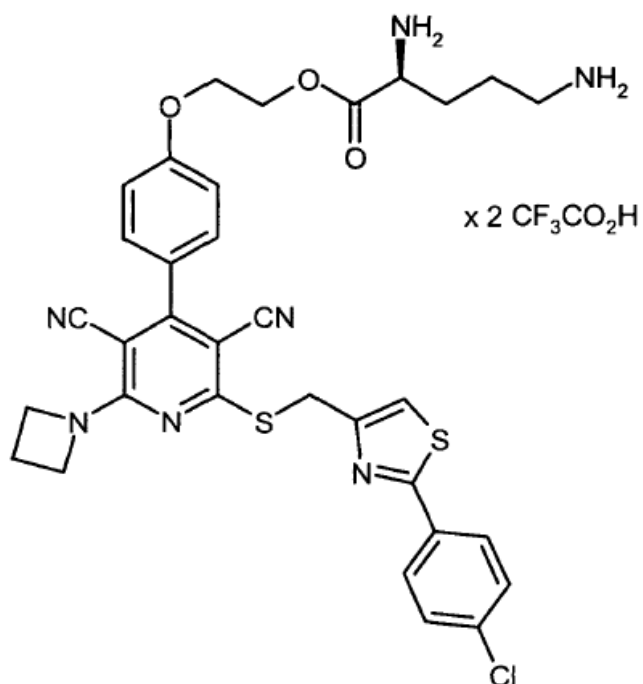


60 mg (0,068 mmoles) de N^2, N^5 -bis(terc-butoxicarbonil)-L-ornitinato 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino) piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 20A] se dispusieron previamente en 1,8 ml de diclorometano. Después de mezclar con 0,211 ml (2,738 mmoles) de ácido trifluoroacético se agitó la solución de reacción durante la noche a TA. La solución de reacción se concentró por evaporación y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 55 mg (89 % d. t.) del compuesto objetivo.

5
10
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,46-8,38 (m, 2H), 8,26-8,20 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,63-4,50 (m, 2H), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 2H), 1,96-1,56 (m, 4H), 1,55-1,46 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).
CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 1,98 min; EM (ESlpos): m/z = 676 $[\text{M}+\text{H}-2\text{TFA}]^+$.

Ejemplo 48

Bis(trifluoroacetato) de L-ornitinato de 2-{4-[2-(azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo

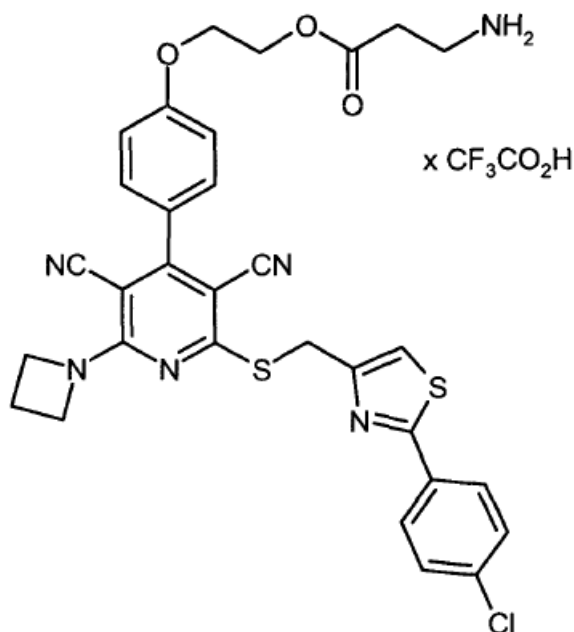


La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Rendimiento: 71 % d. t.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,55-8,38 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,84-7,69 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,62-4,51 (m, 2H), 4,50-4,41 (m, 4H), 4,37-4,31 (m, 2H), 4,21-4,12 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,92-1,53 (m, 4H).
CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 1,93 min; EM (ESIpos): m/z = 674 $[\text{M}+\text{H}-2\text{TFA}]^+$.

Ejemplo 49

10 Trifluoroacetato de beta-alaninato de 2-{4-[2-(azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianpiridin-4-il]fenoxi}etilo



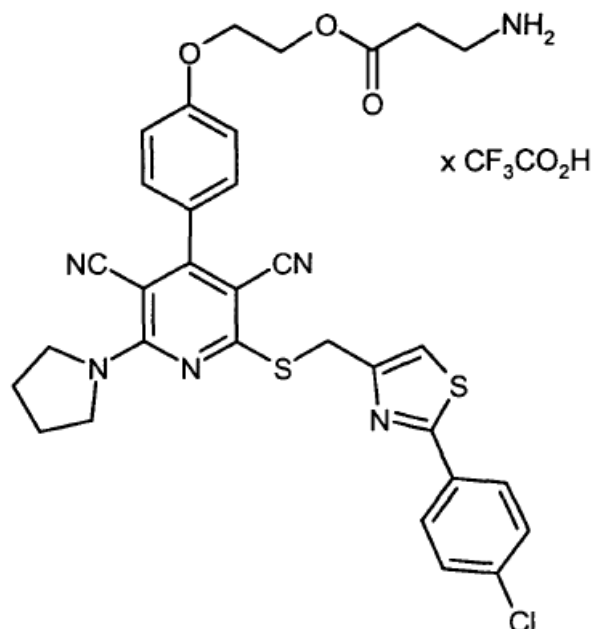
La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Rendimiento: 54 % d. t.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,95 (d, 2H), 7,80-7,58 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,53-4,40 (m, 6H), 4,34-4,27 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 1): $R_t = 2,23$ min; EM (ESIpos): $m/z = 631$ $[M+H-TFA]^+$.

Ejemplo 50

Trifluoroacetato de beta-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



5

La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Rendimiento: 63 % d. t.

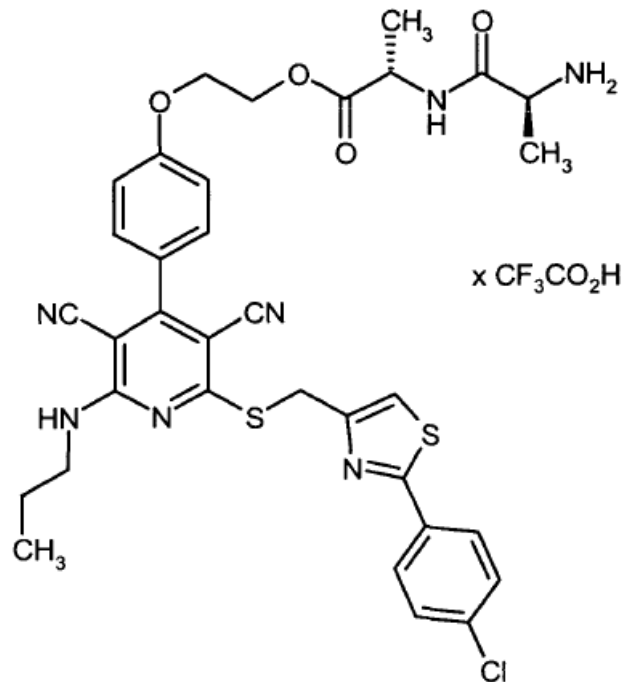
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,94$ (d, 2H), 7,80-7,68 (s. a., 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 4H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 4H).

10

CL-EM (Procedimiento 1): $R_t = 2,31$ min; EM (ESIpos): $m/z = 645$ $[M+H-TFA]^+$.

Ejemplo 51

Trifluoroacetato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo



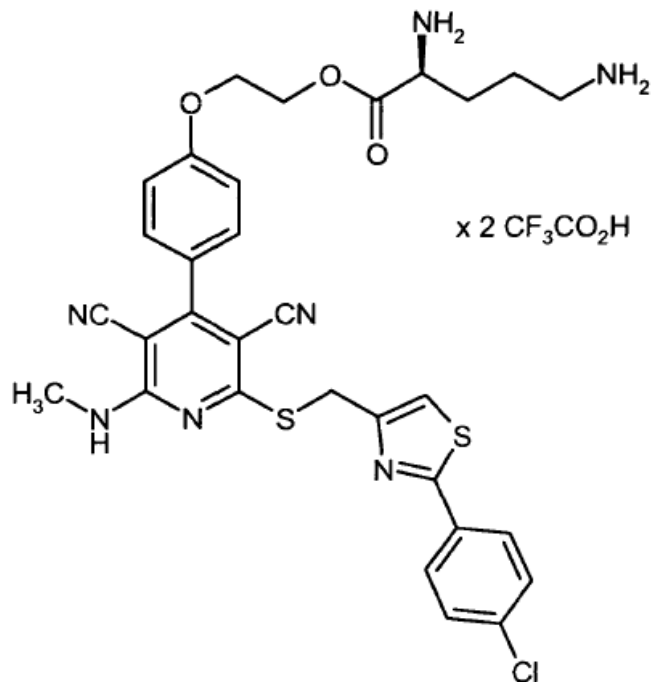
La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Se usaron 20 equivalentes ácido trifluoroacético.

Rendimiento: 44 % d. t.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,78 (d, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,49-4,35 (m, 3H), 4,31-4,26 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,40 (q, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,34 (dd, 6H), 0,78 (t, 3H).
CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 2,31 min; EM (ESIpos): m/z = 704 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

Ejemplo 52

- 10 Bis(trifluoroacetato) de L-ornitinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo



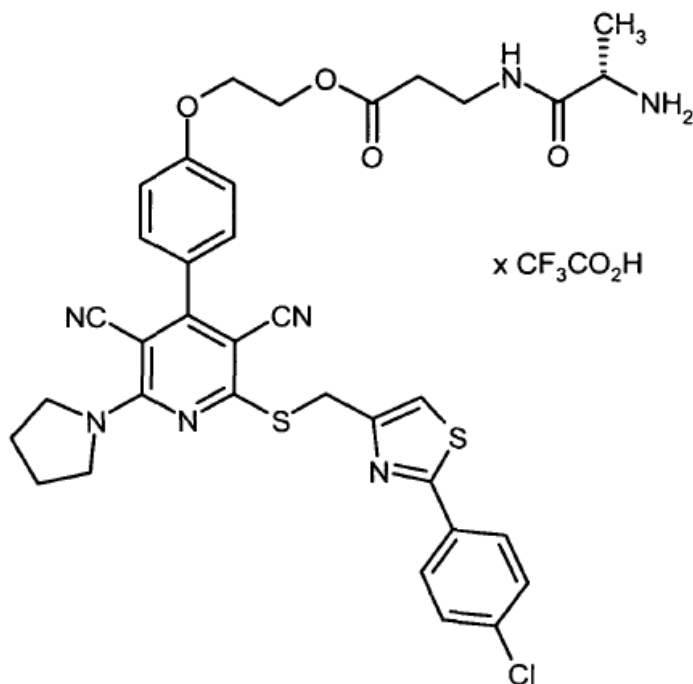
La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Rendimiento: 87 % d. t.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,51-8,39 (m, 2H), 8,17 (q, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,84-7,72 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,03 (d, 3H), 2,85-2,76 (m, 2H), 1,95-1,55 (m, 4H).

CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 1,84 min; EM (ESIpos): m/z = 648 $[\text{M}+\text{H}-2\text{TFA}]^+$.

5 Ejemplo 53

Trifluoroacetato de L-alanil-beta-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes.

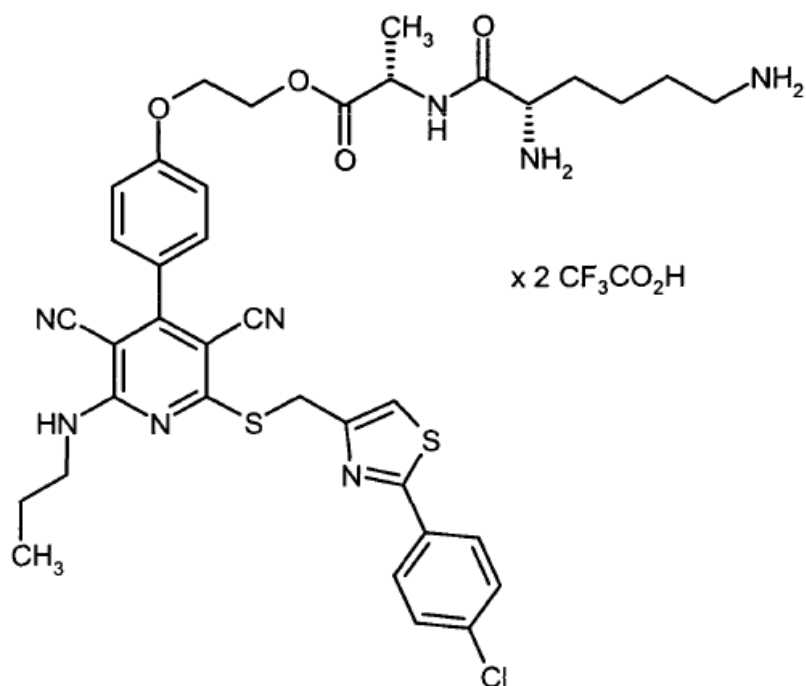
10 Rendimiento: 88 % d. t.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,47 (t, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,44-4,37 (m, 2H), 4,32-4,25 (m, 2H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,85 (s. a., 4H) 3,47-3,28 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,95 (s. a., 4H), 1,30 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 2,31 min; EM (ESIpos): m/z = 716 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

15 Ejemplo 54

Bis(trifluoroacetato) de L-lisil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo



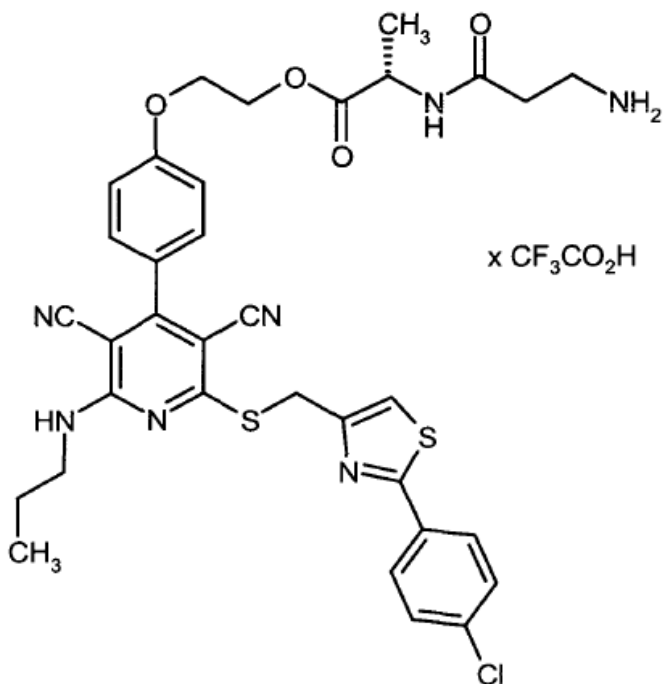
La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Se usaron 20 equivalentes ácido trifluoroacético.

Rendimiento: 26 % d. t.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,88 (d, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,54-4,35 (m, 3H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,41 (q, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H), 1,73 (q, 2H), 1,59-1,44 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 0,79 (t, 3H).
CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,19 min; EM (ESlpos): m/z = 761 [M+H-2TFA]⁺.

Ejemplo 55

- 10 Trifluoroacetato de beta-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(propilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo



La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Se usaron 20 equivalentes ácido trifluoroacético.

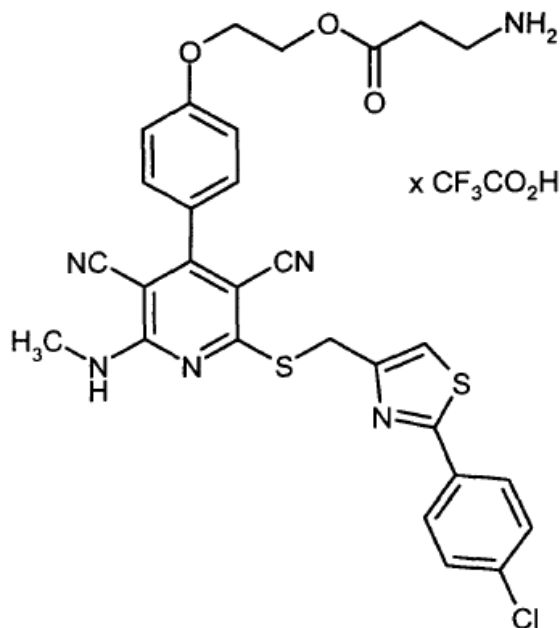
Rendimiento: 87 % d. t.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,58 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,75-7,62 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,51-4,23 (m, 5H), 3,40 (q, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 0,79 (t, 3H).

5 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 704 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

Ejemplo 56

Trifluoroacetato de beta-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo



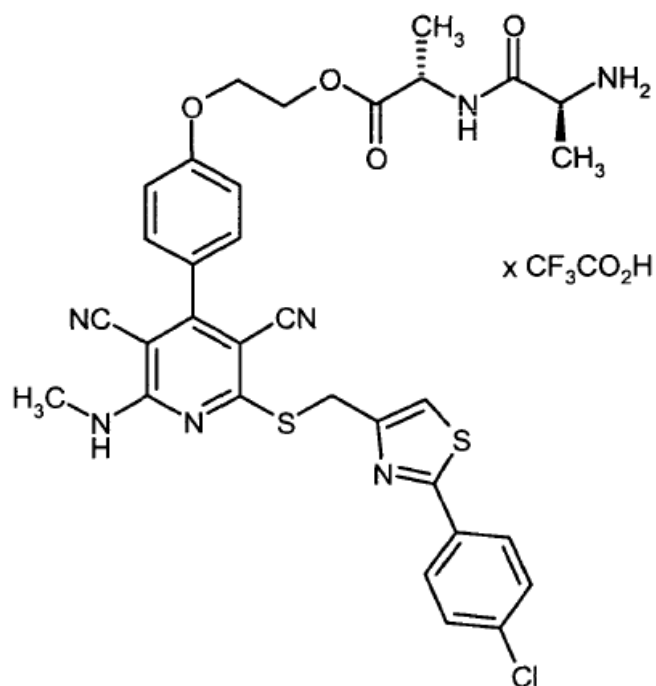
10 La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Rendimiento: 91 % d. t.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,16 (q, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 3,02 (d, 3H), 2,74-2,65 (m, 2H).

15 CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,28 min; EM (ESIpos): m/z = 605 $[\text{M}+\text{H}-\text{TFA}]^+$.

Ejemplo 57

Trifluoroacetato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(metilamino)piridin-4-il]fenoxi}etilo



La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Se usaron 20 equivalentes ácido trifluoroacético.

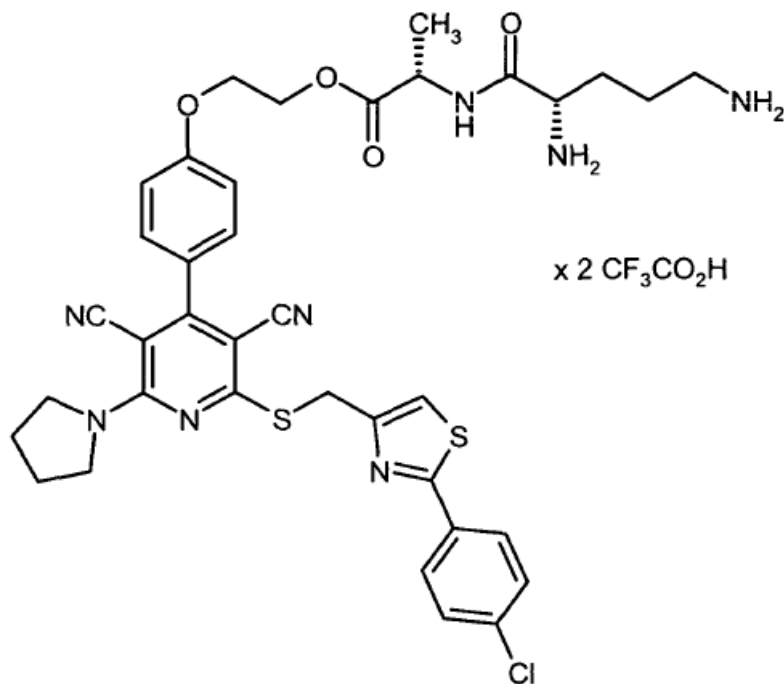
Rendimiento: 90 % d. t.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,79 (d, 1H), 8,16 (q, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,49-4,35 (m, 3H), 4,31-4,25 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,01 (d, 3H), 1,34 (d, 6H).

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,12 min; EM (ESIpos): m/z = 676 [M+H-TFA]⁺.

Ejemplo 58

- 10 Bis(trifluoroacetato) de L-ornitil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Se usaron 20 equivalentes ácido trifluoroacético.

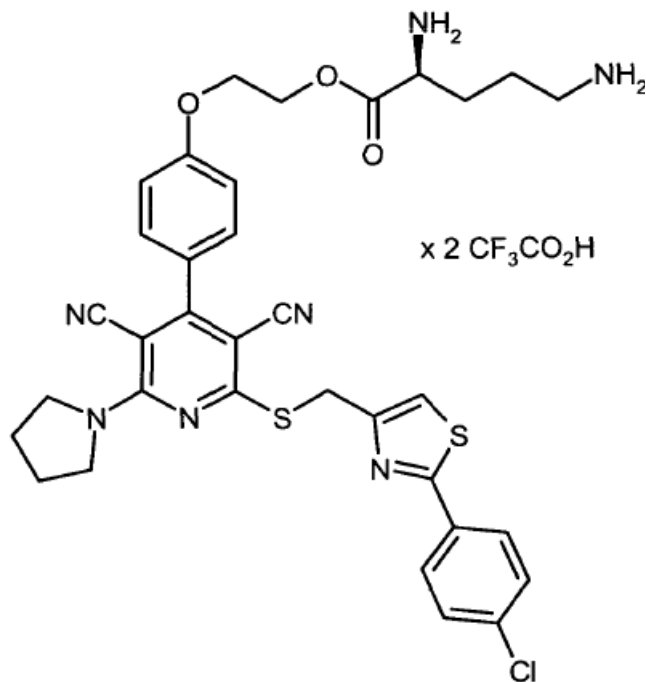
Rendimiento: 60 % d. t.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,90 (d, 1H), 8,25-8,17 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,53-4,35 (m, 3H), 4,32-4,28 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 5H), 2,85-2,74 (m, 2H), 1,95 (s. a., 4H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,36 (d, 3H).

5 CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 759 $[\text{M}+\text{H}-2\text{TFA}]^+$.

Ejemplo 59

Bis(trifluoroacetato) de L-ornitinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



10 La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes. Se usaron 20 equivalentes ácido trifluoroacético.

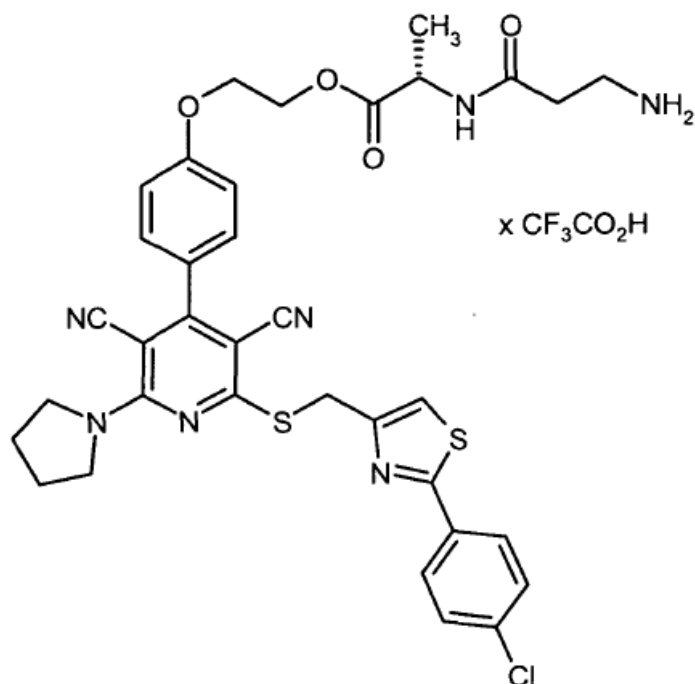
Rendimiento: 72 % d. t.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,54-8,39 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,83-7,71 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,64-4,50 (m, 2H), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,84 (s. a., 4H), 2,85-2,76 (m, 2H), 1,95 (s. a., 4H), 1,90-1,55 (m, 4H).

15 CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 1,93 min; EM (ESIpos): m/z = 688 $[\text{M}+\text{H}-2\text{TFA}]^+$.

Ejemplo 60

Trifluoroacetato de beta-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



La preparación se llevó a cabo, tal como se describe en el ejemplo 47, a partir de los eductos correspondientes.

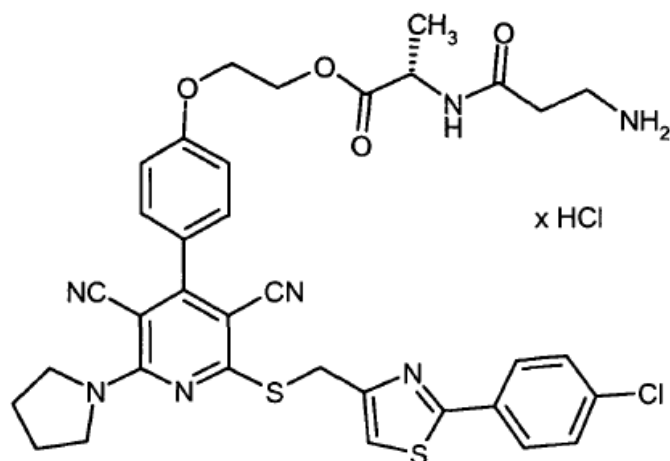
Rendimiento: 69 % d. t.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,57 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,50-4,24 (m, 5H), 3,84 (s. a., 4H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,31 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,38 min; EM (ESlpos): m/z = 716 [M+H-TFA]⁺.

Ejemplo 61

10 Clorhidrato de beta- alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



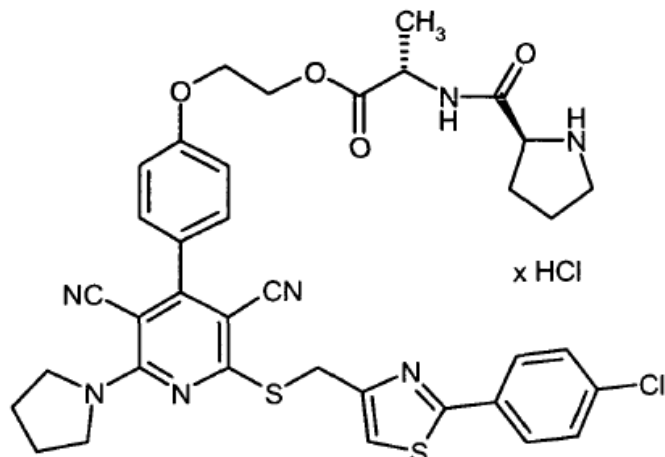
15 200 mg (0,245 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo [Ejemplo 8A] se disolvieron en 2 ml de diclorometano y se mezclaron con 2,45 ml de HCl 1 M en dietil éter. Después de 3 horas se añadió posteriormente 1 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter y se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. El sólido precipitado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. Se obtuvieron 155 mg (Rendimiento: 82 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,60 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,79 (m. a., 3H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,48-4,27 (m, 6H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,29 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 1): R_t = 2,30 min; EM (ESlpos): m/z = 716 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 62

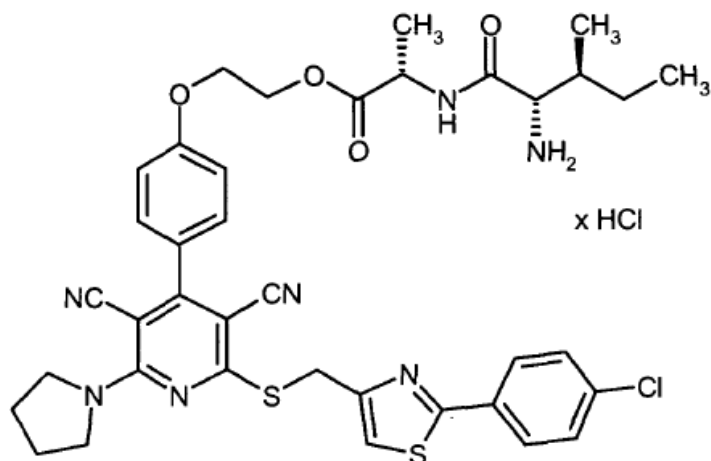
Clorhidrato de L-prolil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



- 5 495 mg (0,588 mmoles) de 1-(terc-butoxicarbonil)-L-prolil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo se disolvieron en 3 ml de diclorometano y se mezcló con 5,876 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter. Después de 6 horas de agitación se aspiró el sólido precipitado, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. Se obtuvieron 410 mg (90 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,56 (m, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,35 (d, 3H).
CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,35 min; EM (ESlpos): m/z = 742 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

Ejemplo 63

- 15 Clorhidrato de L-isoleucil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo

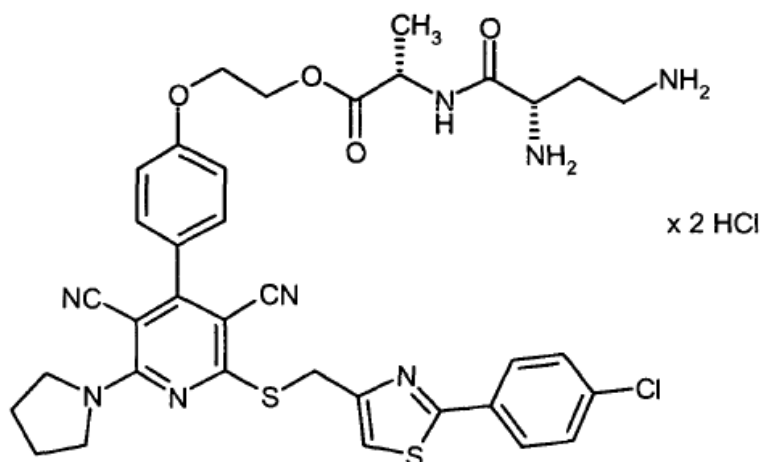


- 20 414 mg (0,482 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-isoleucil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo se disolvieron en 3 ml de diclorometano y se mezclaron con 4,822 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter. Después de 6 horas de agitación se añadieron posteriormente 2 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter, y se agitó durante 24 horas más a temperatura ambiente. El sólido precipitado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. Dado que la reacción no era todavía completa se agitó el sólido durante 24 h más en 5 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter. El sólido precipitado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. Se obtuvieron
- 25 312 mg (81 % d. t.) del compuesto objetivo.
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,83 (d, 1H), 8,20-8,09 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,49-4,39 (m, 3H), 4,27 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 1,22-1,07 (m, 1H), 0,91 (d, 3H), 0,83 (t, 3H).

CL-EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,19$ min; EM (ESIpos): $m/z = 758$ $[M+H-HCl]^+$.

Ejemplo 64

Diclorhidrato de N-[(2S)-2,4-diaminobutanoil]-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



5

420 mg (0,444 mmoles) de N-[(2S)-2,4-bis[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoil]-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 4,442 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter. Después de agitar durante 4 horas se aspiró el sólido precipitado, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. Se obtuvieron 322 mg (88 % d. t.) del compuesto objetivo.

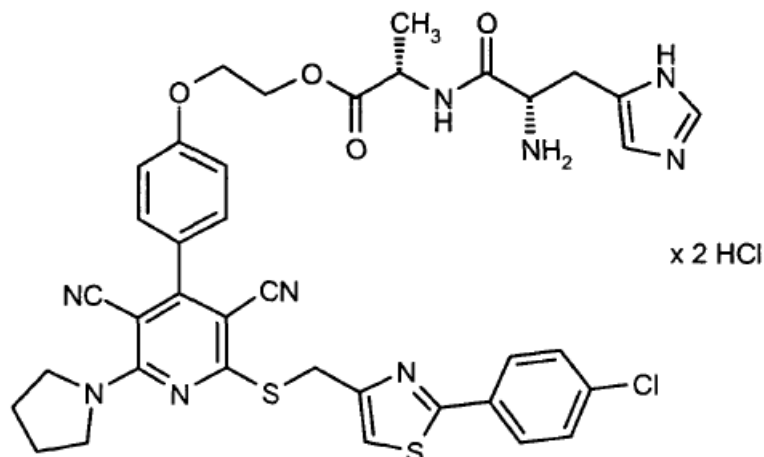
10

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,36$ (d, 1H), 8,45 (m, 3H), 8,21 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,52-4,34 (m, 5H), 4,05 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,37 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,15$ min; EM (ESIpos): $m/z = 745$ $[M+H-2HCl]^+$.

15 Ejemplo 65

Diclorhidrato de L-histidil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



20

169 mg (0,192 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-histidil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo se disolvieron en 3 ml de diclorometano y se mezclaron con 1,915 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter. Después de 6 horas de agitación se aspiró el sólido precipitado, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. Se obtuvieron 75 mg (44 % d. t.) del compuesto objetivo.

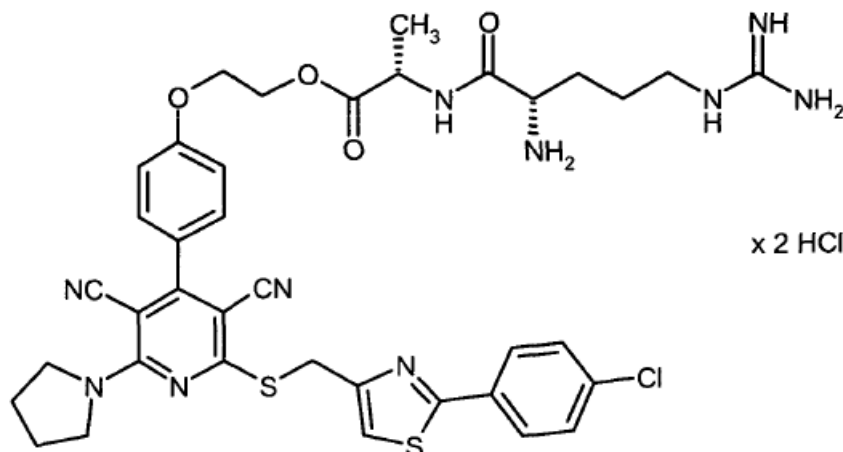
25

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 14,73$ -14,30 (m, 2H), 9,22 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,54 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,50-4,34 (m, 3H), 4,29 (m, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,34-3,14 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,35 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): $R_t = 1,18$ min; EM (ESIpos): $m/z = 782$ $[M+H-2HCl]^+$.

Ejemplo 66

Diclorhidrato de L-argil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



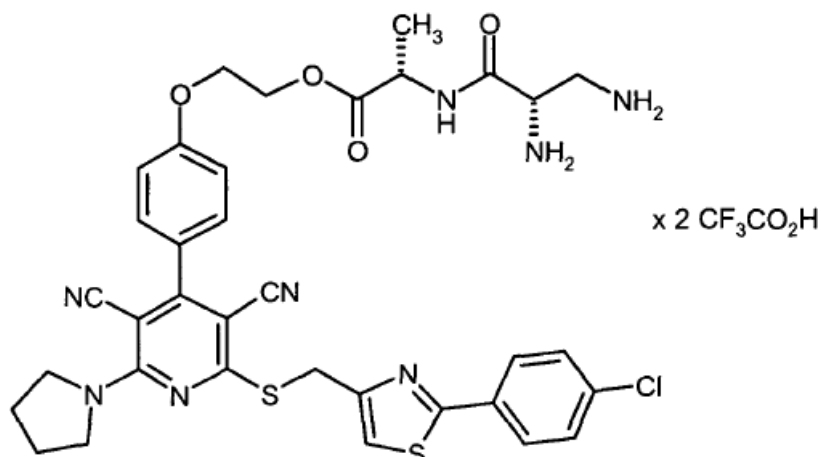
- 5 341 mg (0,310 mmoles) de N⁵-[N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)carbamidimidil]-N²-(terc-butoxicarbonil)-L-ornitil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 3,095 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter. Después de 6 horas de agitación se añadieron posteriormente 5 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter, y se agitó adicionalmente durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron posteriormente 10 ml más de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter y se agitó durante 24 horas más a temperatura ambiente. El sólido precipitado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. Dado que la reacción no era todavía completa, se suspendió el sólido en 10 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. Se añadieron posteriormente de nuevo 2 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter y se agitó durante 24 horas más a temperatura ambiente. El sólido precipitado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. Se obtuvieron 69 mg (24 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,07 (d, 1H), 8,28 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,42-7,18 (m. a., 2H), 7,13 (d, 2H), 7,07-6,84 (m. a., 2H), 4,70 (s, 2H), 4,50-4,33 (m, 3H), 4,29 (m, 2H), 3,83 (m, 5H), 3,15 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,36 (d, 3H).

- 20 CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,18 min; EM (ESlpos): m/z = 801 [M+H-2HCl]⁺.

Ejemplo 67

Bis(trifluoroacetato) de 3-amino-L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



- 25 290 mg (0,311 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 3,113 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter. Después de 6

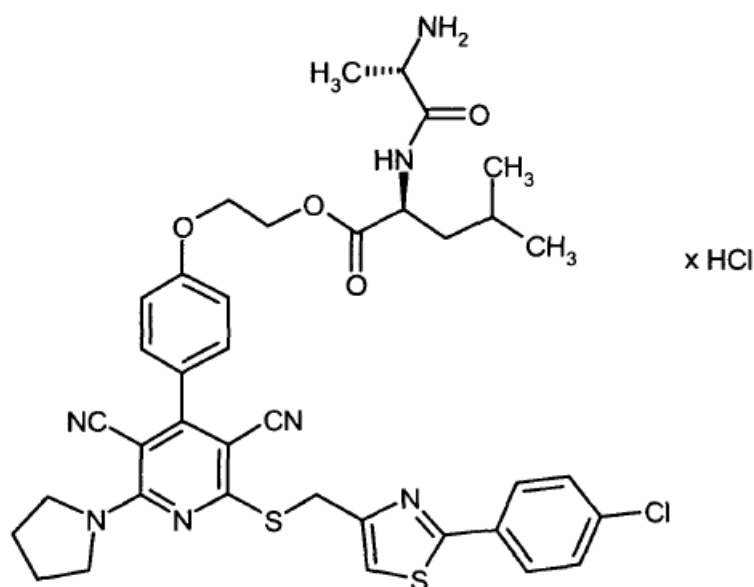
horas de agitación se añadieron posteriormente 3,113 ml más de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter y se agitó durante la noche adicionalmente a temperatura ambiente. Se añadieron de nuevo 10 ml de una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en dietil éter y se agitó durante 24 horas más a temperatura ambiente. A continuación se aspiró el sólido precipitado, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. El producto bruto se disolvió en 2 ml de diclorometano y se mezcló con 0,126 ml (1,632 mmoles) de ácido trifluoroacético. Después de 6 horas de agitación se concentró la mezcla de reacción y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Se obtuvieron 81 mg (27 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,04 (d, 1H), 8,54-8,01 (m. a., 6H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,53-4,39 (m, 3H), 4,32 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,34-3,17 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,37 (d, 3H).

CL-EM (Procedimiento 4): R_t = 1,32 min; EM (ESIpos): m/z = 731 $[\text{M}+\text{H}-2\text{TFA}]^+$.

Ejemplo 68

Clorhidrato de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



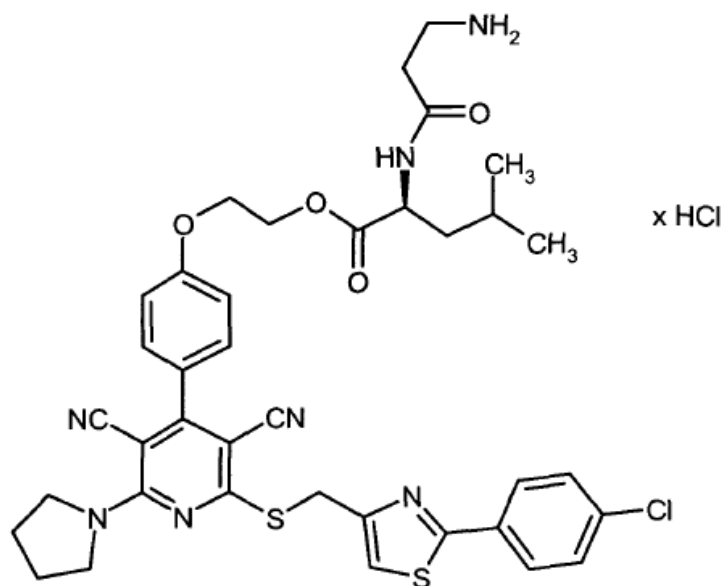
153 mg (0,18 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo se disolvieron en 5 ml de diclorometano y 5 ml de dietil éter. Se añadieron 4,5 ml (17,8 mmoles) de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 68 mg (55. % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,76 (d, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 4H), 4,01-3,52 (m, 6H), 1,94 (s. a., 4H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,35 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

CL/EM (Procedimiento 2): R_t = 1,17 min; EM (ESIpos): m/z = 758 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 69

Clorhidrato de beta- alanil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



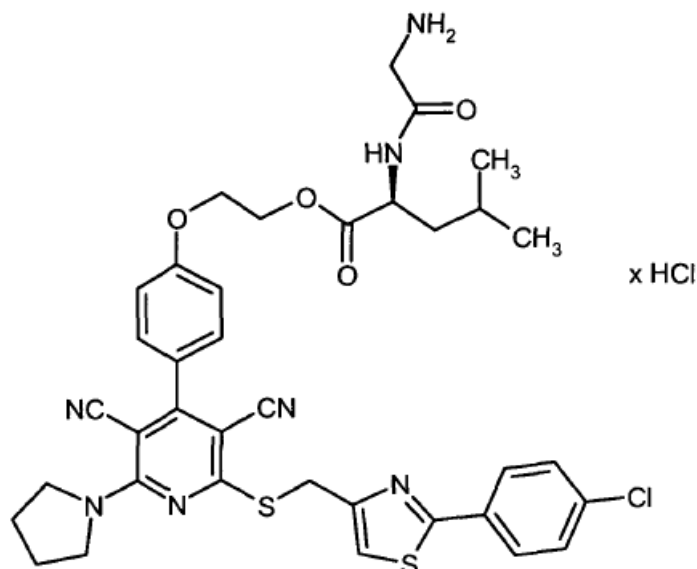
131 mg (0,15 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo se disolvieron en 1,5 ml de diclorometano y 1,5 ml de dietil éter. Se añadieron 3,8 ml (15,2 mmoles) de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 68 mg (55. % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,55 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,86 (s. a., 3H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,87 (s. a., 2H), 4,70 (s, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,30 (m, 3H), 3,85 (s. a., 4H), 2,95 (m, 2H), 1,94 (s. a., 4H), 1,64 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 0,88 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

CL/EM (Procedimiento 2): R_t = 1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 758 [M-HCl+H] $^+$.

Ejemplo 70

Clorhidrato glicil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo



168 mg (0,20 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)glicil-L-leucinato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dician-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo se disolvieron en 1,5 ml de diclorometano y 1,5 ml de dietil éter. Se añadieron 3,8 ml (15,2 mmoles) de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 97 mg (60. % d. t.) del compuesto objetivo deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,84 (d, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 5H), 3,85 (s. a., 4H), 3,59 (m, 2H), 1,94 (s. a., 4H), 1,75 - 1,49 (m, 3H), 0,87

(d, 3H), 0,85 (d, 3H).

CL/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,16$ min; EM (ESIpos): $m/z = 744$ [M-HCl+H]⁺.

B. Valoración de la eficacia farmacológica y fisiológica

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

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

10 Se transfectan células de la línea permanente CHO (Ovario de Hámster Chino) de forma estable con el ADNc para los subtipos del receptor de adenosina A1, A2a y A2b. Los receptores de adenosina-A1 están acoplados a través de proteínas G₁ y los receptores de adenosina A2a y A2b, a través de proteínas G_s a la adenilatociclasa. Correspondientemente se inhibe o estimula la formación de AMPc en la célula. Después, a través de un promotor dependiente de AMPc se modula la expresión de la luciferasa. El ensayo de luciferasa se usa con el objetivo de alta sensibilidad y reproducibilidad, reducida varianza y buena adecuación para la realización en un sistema robótico optimizado mediante variación de varios parámetros de ensayo tales como, por ejemplo, densidad celular, duración de la fase de cultivo y la incubación de ensayo, concentración de forskolina y concentración del medio. Para la caracterización farmacológica de las células y para la exploración de sustancias respaldada por robots se usa el siguiente protocolo de ensayo:

15 Las cepas microbianas se cultivan en medio DMEM/F12 con FCS (suero bovino fetal) al 10% a 37 °C bajo CO₂ al 5% y se dividen respectivamente después de 2-3 días a 1:10. Los cultivos de ensayo se siembran con 2000 células por cavidad en placas de 384 pocillos y se cultivaron durante aproximadamente 48 horas a 37 °C. Después se sustituye el medio con una solución salina fisiológica (cloruro sódico 130 mM, cloruro potásico 5 mM, cloruro cálcico 2 mM, HEPES 20 mM, hexahidrato de cloruro de magnesio 1 mM, hidrogenocarbonato de sodio 5 mM, pH 7,4). Las sustancias a ensayar disueltas en DMSO se añaden mediante una pipeta en una serie de dilución de 5×10^{-11} M a 3×10^{-6} M (concentración final) a los cultivos de ensayo (concentración final de DMSO máxima en la preparación de ensayo: 0,5 %). 10 minutos después se añade forskolina a las células A1 y a continuación se incuban todos los cultivos durante cuatro horas a 37 °C. Después se añaden a los cultivos de ensayo 35 µl de una solución, compuesta en hasta el 50% de reactivo de lisis (hidrogenofosfato de disodio 30 mM, glicerina al 10 %, TritonX100, TrisHCl 25 mM, ditiotretol 2 mM (DTT), pH 7,8) y hasta el 50% de solución de sustrato de luciferasa (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricina 10 mM, sulfato de magnesio 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8), se agita durante aproximadamente 1 minuto y se mide la actividad de luciferasa con un sistema de cámaras. Se determinan los valores de CE₅₀, es decir, las concentraciones a las que la célula A1 inhibe el 50% de la respuesta de luciferasa o a las que las células A2b y A2a alcanzan la máxima estimulabilidad con la correspondiente sustancia. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos el compuesto análogo de adenosina NECA (5-N-etilcarboxamido-adenosina), que se une con elevada afinidad a todos los subtipos del receptor de adenosina y que posee un efecto agonista [Klotz, K. N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B. B., Lohse, M. J., "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357, 1-9 (1998)].

En la siguiente Tabla 1 están indicados los valores de CE₅₀ de ejemplos de realización representativos para la estimulación del receptor en los subtipos del receptor de adenosina A1, A2a y A2b:

Tabla 1

Nº de Ejemplo	CE ₅₀ A1 [nM] (Forskolina 1 µM)	CE ₅₀ A2a [nM]	CE ₅₀ A2b [nM]
1	0,1	673	80
3	0,3	282	138
5	0,5	315	150
9	0,7	281	231
17	0,3	3000	55
21	0,9	743	3000
24	0,6	287	675
26	0,5	3000	1000
33	0,05	27	900

B-2. Examen en vasos aislados

45 De ratas anestesiadas se prepara la arteria caudal y se fija en un aparato convencional para la medición de vasos aislados. Los vasos se perfunden en un baño caliente y se contraen con fenilefrina. Se establece el grado de la contracción a través de un medidor de contracción. A los vasos contraídos previamente se añaden sustancias de ensayo y se mide la disminución de la contracción de los vasos. Una disminución de la contracción corresponde a una dilatación de los vasos. Como valor de CE₅₀ de una sustancia de ensayo con respecto a sus propiedades de relajación se indica la concentración a la que la contracción de los vasos está reducida al 50%.

B-3. Mediciones de presión sanguínea y frecuencia cardiaca en tities despiertos

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

B-4. Mediciones hemodinámicas en ratas anestesiadas:

Ratas Wistar (250-300 g de peso corporal; empresa Harlan-Winkelmann) se anestesian con Isofluran® al 5 %. La anestesia se mantiene con Isofluran® al 2 % y presión de aire en una mascarilla de anestesia. Se secciona la arteria carótida, y se introduce un catéter Tip (Millar Micro-Tip-Transducer, 2 French; empresa HSE) y se desplaza hasta el ventrículo izquierdo. A continuación se introduce un segundo catéter en la vena yugular. A través de estos catéteres se infunden solución de placebo y soluciones de sustancia de prueba en concentración creciente en los animales. Al mismo tiempo se realiza la medición de la función cardiaca (tal como frecuencia cardiaca, presión del ventrículo izquierdo, contractilidad (dp/dt), presión diastólica final de ventrículo izquierdo) mediante el catéter del ventrículo izquierdo. Mediante la retirada del catéter del ventrículo izquierdo hacia la aorta puede medirse también la presión sanguínea sistémica.

B-5. Mediciones de la presión sanguínea y frecuencia cardiaca**a) En ratas despiertas:**

A ratas espontáneamente hipertensas (ratas SH), despiertas, que llevan un emisor interno, que puede medir permanentemente tanto la presión sanguínea como la frecuencia cardiaca (detección telemétrica de parámetros hemodinámicos), y que se encuentran en una jaula, que está equipada con sensores de movimiento, se administran por vía oral sustancias de ensayo en distintas dosificaciones. A continuación se representan y evalúan durante 24 horas la presión sanguínea y frecuencia cardiaca y sus variaciones, así como los movimientos y la actividad de los animales.

En la Tabla 2 se reproduce la disminución de la frecuencia cardiaca máxima después de una dosis p.o. de 3 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1 o Ejemplo 2 o Ejemplo 41:

Tabla 2

Nº de Ejemplo	Dosificación	Disminución de la frecuencia cardiaca
1	3 mg/kg	-20%
2	3 mg/kg	-45 %
41	3 mg/kg	-5 %
44	3 mg/kg	-20 %
63	3 mg/kg	-20 %

b) En perros despiertos:

A perros Beagle macho, despiertos, que llevan un emisor interno, que puede medirse permanentemente tanto la presión sanguínea como la frecuencia cardiaca (detección telemétrica de parámetros hemodinámicos), se les administra por vía oral o por vía intraduodenal sustancias de ensayo en dosificaciones distintas. A continuación se representan y se evalúan durante 24 horas la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca y sus variaciones. Al mismo tiempo se observa el comportamiento de los animales con respecto a su actividad (tipo de marcha, posición lateral, fases de reposo, etc.), para obtener indicaciones sobre un posible efecto del SNC de las sustancias.

B-6. Ensayo de desplazamiento de GTP*Disección de la membrana cerebral*

Se extrae el cerebro de ratas Wistar macho y éste se transfiere inmediatamente a una solución de sacarosa 0,32 mol/l helada. El tejido se tritura con un homogeneizador de vidrio-teflón y a continuación se centrifuga (1.000 x g durante 10 minutos). El sobrenadante se somete entonces a ultracentrifugación a 30.000 g durante 30 minutos. El producto así obtenido se resuspende en 10 ml de agua y se deja reposar 30 minutos sobre hielo. Después de una etapa de centrifugación final a 48.000 g durante 10 min se resuspenden las membranas en tampón Tris-HCl 50 mmol/l, pH 7,4 y se incuban con 2 U/ml de adenosina desaminasa a 37 °C durante 30 min. Después tiene lugar una determinación de proteínas según Bradford. Las membranas se congelan en pequeñas alícuotas y se almacenan a -80 °C hasta su uso en el ensayo de unión.

Estudio de unión a receptor

En ensayo de unión de desplazamiento de GTP de receptor A1 se lleva a cabo con membranas cerebrales de rata y

[³H] DPCPX 0,4 nM ($K_d = 0,28$ nM) como radioligando. 10 µg de proteína de membrana se incuban a 37 °C durante 20 min con [³H]DPCPX 0,4 nM y agonistas de adenosina A1 en distintas concentraciones en tampón (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, 2 U/ml de ADA) en presencia y ausencia de guanosintrifosfato 1 mM (GTP). La incubación se finaliza con una filtración a través de placas de filtro de fibra de vidrio GF/B. Los filtros se lavan entonces tres veces con tampón Tris-HCl helado 50 mM, pH 7,4. La radioactividad sobre el filtro se mide con la adición de 100 µl de cóctel de centelleo en un contador Microbeta TriLux beta (PerkinElmer, Massachusetts, EE.UU.).

B-7. Ensayo de agonistas de receptor A1 de adenosina para determinar el efecto motor en ensayo de rueda móvil

Para la determinación del efecto de agonistas de receptor A1 de adenosina sobre la función motora, se somete a ensayo el comportamiento de marcha de ratones (raza: CD1) en ruedas móviles (M. Weber y col., Psychopharmacology 2008, en print). Para acostumbrar a los ratones al uso voluntario de la rueda móvil, se separan y se entrenan 2-3 semanas antes de inicio del ensayo los animales en jaulas con rueda móvil. 2 semanas antes del comienzo del experimento se representan los movimientos de los ratones en la rueda móvil mediante una celda fotoeléctrica por medio de ordenador y se determinan distintos parámetros de marcha tales como por ejemplo la distancia de marcha diaria, las distancias individuales cubiertas, pero también su distribución temporal a lo largo del día. Los animales se aleatorizan según sus comportamientos de marcha naturales en grupos (8-12 animales) (grupo control y 1 – varios grupos de sustancia). Después de la fase de inicial de 2 semanas se tratan por vía oral los animales con las sustancias que van a someterse a ensayo. A este respecto se administran dosis individuales o también dosificaciones crecientes (por ejemplo 0,3-1-3-10-30 mg/kg). Las sustancias se someten a prueba en dos experimentos independientes entre sí. Entre 2 experimentos hay al menos 3 días, en los que los animales no reciben ninguna sustancia. El comportamiento de marcha de los animales se observa y representa a lo largo de 24 horas después de la administración. La evaluación de los intervalos de marcha y de las distancias de marcha totales tiene lugar a lo largo de un periodo de tiempo de varias horas durante el tiempo de actividad principal de los ratones. Los efectos se indican como porcentaje del valor control.

Nº de Ejemplo	Reducción de la distancia de marcha total con 1 mg/kg
1	0%
13	0%
21	7,5 %
33	24 %

B-8. Determinación de la solubilidad, la estabilidad y el comportamiento de liberación

a) Determinación de la solubilidad:

La sustancia de ensayo se suspende en una solución acuosa al 5 % de dextrosa. Esta suspensión se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Después de ultracentrifugación a 224000 g durante 30 min se diluye el sobrenadante con DMSO y se analiza por HPLC. Se cuantifica a través de una curva de calibración de dos puntos del compuesto de ensayo en DMSO.

Procedimiento de HPLC para ácidos:

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

Procedimiento de HPLC para bases:

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

En la tabla 1 están representados los valores de solubilidad de ejemplos de realización representativos en una solución acuosa al 5 % de dextrosa:

Tabla 1

Nº de Ejemplo	Solubilidad [mg/litro]
41	650
44	410

(continuación)

Nº de Ejemplo	Solubilidad [mg/litro]
51	540
52	280
54	640
58	470

No se observó una descomposición de los compuestos de ejemplo en estas soluciones.

5 La solubilidad de la sustancia activa del Ejemplo 1, Ejemplo 2 y Ejemplo 12 se encuentra por debajo de los límites de detección.

b) Estabilidad en tampón a distintos valores de pH:

10 0,3 mg de la sustancia de ensayo se pesan en un vial de HPLC de 2 ml y se mezclan con 0,5 ml de acetonitrilo o acetonitrilo/DMSO (9:1). Para disolver la sustancia se coloca el recipiente de muestra durante aproximadamente 10 segundos en el baño de ultrasonidos. A continuación se agregan 0,5 ml de la solución (tampón) respectiva y se trata la muestra de nuevo en el baño de ultrasonidos.

Soluciones (tampón) usadas:

pH 2: 0,03 moles de ácido cítrico, 0,061 moles de cloruro de sodio y 0,0082 moles de ácido clorhídrico a 1 litro de agua;

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

15 pH 5: 0,096 moles de ácido cítrico y 0,2 moles de hidróxido de sodio a 1 litro de agua;

pH 6: 0,06 moles de ácido cítrico y 0,16 moles de hidróxido de sodio a un litro de agua;

pH 7,4: 90,0 g de cloruro de sodio, 13,61 g de hidrogenofosfato de potasio y 83,35 g de hidróxido de sodio 1 N a 1 litro de agua; esta solución se diluye adicionalmente entonces aún 1:10 con agua-Millipore;

pH 8: 0,013 moles de Borax y 0,021 moles de ácido clorhídrico a 1 litro de agua.

20 A lo largo de un periodo de tiempo de 24 horas a 37 °C se analizan cada hora en cada caso 5 µl de la solución de muestra por HPLC para determinar su contenido en sustancia de ensayo no modificada o en sustancia activa formada (A). Se cuantifica a través del porcentaje de área del pico correspondiente.

Procedimiento de HPLC para los Ejemplos 41 y 44:

25 Agilent 1100 con DAD (G1315B), bomba binaria (G1312A), automuestreador (G1329A), horno de columna (G1316A), termostato (G1330B); columna: Kromasil 100 C18, 250 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de columna: 30 °C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 5,0 min 40 % de A → 18,0 min 10 % de A → 19,0 min 10 % de A → 21,0 min 90 % de A → 23,0 min 90 % de A; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; detección UV: 288 nm.

Procedimiento de HPLC para los Ejemplos 50 y 59:

30 Agilent 1100 con DAD (G1315B), bomba binaria (G1312A), automuestreador (G1329A), horno de columna (G1316A), termostato (G1330B); columna: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de columna: 30 °C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 5,0 min 60 % de A → 7,0 min 60 % de A → 10,0 min 10 % de A → 12,0 min 10 % de A → 14,0 min 90 % de A → 16,0 min 90 % de A; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; detección UV: 294 nm.

35 Procedimiento de HPLC para el Ejemplo 54:

40 Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), automuestreador (G1329A), horno de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 250 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de columna: 30 °C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 5,0 min 40 % de A → 18,0 min 10 % de A → 19,0 min 10 % de A → 21,0 min 90 % de A → 23,0 min 90 % de A; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; detección UV: 288 nm.

En la Tabla 2 están representados para Ejemplos de realización representativos las relaciones de las áreas de pico (F) con respecto a los instantes respectivos en relación a las superficies de pico en el instante inicial:

Tabla 2

Nº de Ejemplo	Valor de pH	% de sustancia de ensayo después de 4 h [F(t=4h) x 100 / F(t=0h)]	% de sustancia de ensayo después de 24 h [F(t=24h) x100 / F(t=0h)]
41	4	97	99
41	7,4	37	0
44	4	99	99
44	7,4	78	26
50	4	99	99
50	7,4	94	78
54	4	98	97
54	7,4	29	0
59	4	99	95
59	7,4	0	0
63	4	98	98
63	7,4	93	67

En este ensayo se estableció al mismo tiempo con una disminución del contenido en sustancia de ensayo un aumento del compuesto de principio activo en cuestión del Ejemplo 1 o 12.

5 c) **Estabilidad en suspensión y como sólido:**

4,7-4,8 g de la sustancia de ensayo se suspenden en 200 ml de isopropanol y se agitan durante 7 días a temperatura ambiente. El sólido se separa por filtración y se seca durante 3 días al aire a temperatura ambiente. Por medio de CL/EM (Procedimiento 2) se mide entonces si se ha producido una degradación de la sustancia de ensayo. En los Ejemplos 63 y 44 no se ha producido degradación alguna.

- 10 Para la valoración de la estabilidad de sólidos se introducen 20 mg de los sólidos así obtenidos en un vial Head-Space cerrado durante 7 días a 90 °C en una estufa de secado sin vacío. Por medio de HPLC se mide entonces si se ha producido una degradación de la sustancia de ensayo.

Procedimiento de HPLC para la estabilidad de sólidos para el Ejemplo 63:

- 15 aparato: Agilent 1100 o aparato comparable, longitud de onda variable UV (por ejemplo red de diodos); longitud de onda de medición: 215 nm, ancho de banda 6 µm; longitud de onda de referencia: apagado; temperatura del horno: 40 °C; columna: Nucleodur Gravity C18, longitud 150 mm, diámetro interno 2,0 mm, tamaño de grano 3 µm; fase móvil: A tampón de fosfato de amonio ácido (pH 2,4), B acetonitrilo; programa de análisis: flujo 0,25 ml/min, inicio 0 min 85 % de A -> 35 min 20 % de A -> parada 45 min 20 % de A; equilibrado: 12 min; solución de ensayo: pesar de manera precisa aproximadamente 25 mg de la muestra en 50 ml de matraz de medición, disolver en 25 ml de isopropanol y llenar con agua hasta la marca de calibración; solución de calibración: pesar de manera precisa aproximadamente 25 mg del patrón en 50 ml de matraz de medición, disolver en 25 ml de isopropanol y llenar con agua hasta la marca de calibración; volumen de inyección: 3 µl.

Procedimiento de HPLC para la estabilidad de sólidos para el Ejemplo 44:

- 25 Aparato: Agilent 1100 o aparato comparable, longitud de onda variable UV (por ejemplo red de diodos); longitud de onda de medición: 220 nm, ancho de banda 6 µm; longitud de onda de referencia: apagado; temperatura del horno: 45 °C; columna: Zorbax SB-CN, longitud 150 mm, diámetro interno 3,0 mm, tamaño de grano 3,5 µm; fase móvil: tampón de fosfato de amonio neutro (pH 7,2), B acetonitrilo; programa de análisis: flujo 0,5 ml/min, inicio 0 min 80 % de A -> 25 min 20 % de A -> parada 35 min 20 % de A; equilibrado: 10 min; solución de ensayo: pesar de forma precisa aproximadamente 22 mg de la muestra en 50 ml de matraz de medición, disolver en 25 ml de acetonitrilo y llenar con agua hasta la marca de calibración; solución de calibración: pesar de forma precisa aproximadamente 25 mg del patrón en 50 ml de matraz de medición, disolver en 25 ml de acetonitrilo y llenar con agua hasta la marca de calibración; volumen de inyección: 3 µl.

En los Ejemplos 63 y 44 no se ha producido, en el contexto de la precisión de medición, degradación alguna.

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

- 35 1 mg de la sustancia de ensayo se pesa en un vial de HPLC de 2 ml y se mezcla 1,5 ml de DMSO y 1 ml de agua. Para disolver la sustancia se coloca el recipiente de muestra durante aproximadamente 10 segundos en el baño de ultrasonidos. A 0,5 ml de esta solución se añaden 0,5 ml de plasma de rata o humano a 37 °C. La muestra se agita y se extrae para un primer análisis aproximadamente 10 µl (instante t₀). En el periodo de tiempo hasta 2 horas después del inicio de la incubación se toman 4-6 alícuotas adicionales para su cuantificación. La muestra se mantiene durante el tiempo de ensayo a 37 °C. La caracterización y cuantificación tienen lugar por HPLC.

Procedimiento de HPLC:

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

e) Farmacocinética i.v. en ratas Wistar:

En el día antes de la administración de sustancia se implanta a los animales de ensayo (ratas Wistar macho, peso corporal 200-250 g) bajo anestesia con Isofluran®, un catéter para la extracción de sangre en la vena yugular.

En el día de ensayo se administra una dosis definida de la sustancia de ensayo como solución con una jeringa de vidrio Hamilton® en la vena de la cola (administración en bolo, duración de la administración < 10 s). En el plazo de 24 h después de la administración de sustancia se extraen secuencialmente muestras de sangre (8-12 instantes) a través del catéter. Para la obtención de plasma se centrifugan las muestras en tubos heparinizados. Por instante se mezcla con acetonitrilo un volumen de plasma definido para la precipitación de proteínas. Después de la centrifugación se determinan cuantitativamente sustancia de ensayo y dado el caso productos de escisión conocidos de la sustancia de ensayo en el sobrenadante con un procedimiento de CL/EM-EM adecuado.

El cálculo de parámetros farmacocinéticos de la sustancia de ensayo o del compuesto de principio activo liberado a partir de la misma (A) como AUC, C_{max} , $T_{1/2}$ (vida media) y CL (aclaramiento) tiene lugar a partir de las concentraciones de plasma medidas.

Después de la administración i.v. de los compuestos de los Ejemplos 63, 44 o 41 ya no pudieron detectarse estas sustancias ya en el primer punto de medición en el plasma. Únicamente podía detectarse el principio activo (Ejemplo 1) también hasta el instante de 24 horas.

f) Farmacocinética p.o. en ratas Wistar:

En el día antes de la administración de sustancia se implanta a los animales de ensayo (ratas Wistar macho, peso corporal 200-250 g) bajo anestesia con Isofluran®, un catéter para la extracción de sangre en la vena yugular.

En el día de ensayo se administra una dosis definida de la sustancia de ensayo como solución con una sonda nasogástrica en el estómago. En el plazo de 24 h después de la administración de sustancia se extraen secuencialmente muestras de sangre (8-12 instantes) a través del catéter. Para la obtención de plasma se centrifugan las muestras en tubos heparinizados. Por instante se mezcla con acetonitrilo un volumen de plasma definido para la precipitación de proteínas. Después de la centrifugación se determinan cuantitativamente sustancia de ensayo y dado el caso productos de escisión conocidos de la sustancia de ensayo en el sobrenadante con un procedimiento de CL/EM-EM adecuado.

El cálculo de parámetros farmacocinéticos de la sustancia de ensayo o del compuesto de principio activo liberado a partir de la misma (A) como AUC, C_{max} , $T_{1/2}$ (vida media) y CL (aclaramiento) tiene lugar a partir de las concentraciones de plasma medidas.

Después de la administración p.o. de los compuestos de los Ejemplos 63, 44 o 41 ya no pudieron detectarse estas sustancias ya en el primer punto de medición en el plasma. Únicamente podía detectarse el principio activo (Ejemplo 1) también hasta el instante de 24 horas.

40 B-9. Determinación de la estabilidad metabólica

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

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

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

B-10. Ensayo de inhibición de CYP

La capacidad de las sustancias, CYP1A2, CYP 2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 de poder inhibir en seres humanos, se somete a ensayo con microsomas hepáticos humanos reunidos como fuente de enzimas en presencia de sustratos convencionales (véase más adelante), que constituyen metabolitos específicos de isoforma de CYP. Los efectos de inhibición se someten a ensayo a seis concentraciones diferentes de los compuestos de ensayo (0,6, 1,3, 2,5, 5, 10 así como 20 μ M o 1,5, 3,1, 6,3, 12,5, 25 así como 50 μ M), se compara con la magnitud de la formación de metabolitos específicos de isoforma de CYP de los sustratos convencionales en ausencia de los compuestos de ensayo y se calculan los valores de CI_{50} correspondientes. Un inhibidor convencional, que inhibe específicamente una isoforma de CYP individual, sirve como control de los resultados obtenidos.

15 Realización:

La incubación de fenacetina, amodiaquina, diclofenaco, dextrometorfano o midazolam con microsomas hepáticos humanos en presencia de en cada caso seis concentraciones distintas de un compuesto de ensayo (como inhibidor potencial) se lleva a cabo en una estación de trabajo (Tecan, Genesis, Crailsheim, Alemania). Las mezclas de incubación convencionales contienen NADP 1,0 mM, EDTA 1,0 mM, glucosa-6-fosfato 5,0 mM, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (1,5 U/ml) y tampón fosfato 50 mM (pH 7,4) en un volumen total de 200 μ l. Los compuestos de ensayo se disuelven preferentemente en acetonitrilo. Placas de 96 pocillos se incuban durante un tiempo definido a 37 °C con microsomas hepáticos humanos reunidos. Las reacciones se detienen mediante adición de 100 μ l de acetonitrilo, donde se encuentra un patrón interno adecuado. Las proteínas precipitadas se separan mediante centrifugación, los sobrenadantes se reúnen y se analizan por medio de CL-EM/EM.

25 Los compuestos de los Ejemplos 1, 13, 19, 6, 27, 10, 26, 8, 14 y 29 muestran en cuanto a las isoenzimas de CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4 y 3A4 con una incubación previa de 30 minutos un valor de CI_{50}/K_i de > 20 μ M.

B-11. Determinación de parámetros farmacocinéticos después de administración intravenosa y oral

La sustancia que va a someterse a ensayo se administra a animales (por ejemplo ratón, rata, perro) por vía intravenosa como solución, la administración oral tiene lugar como solución o suspensión a través de una sonda nasogástrica. Después de la administración de sustancia se extrae sangre a los animales en instantes establecidos. Esta se hepariniza, a continuación se obtiene sangre a partir de la misma mediante centrifugación. La sustancia se cuantifica analíticamente en el plasma a través de CL/EM-EM. A partir de las evoluciones temporales de la concentración en plasma determinadas se calculan los parámetros farmacocinéticos tales como AUC (área bajo la curva de concentración-tiempo), C_{max} (concentración en plasma máxima), $T_{1/2}$ (vida media) y CL (aclaramiento) por medio de un programa de cálculo farmacocinético validado.

B-12. Determinación de la fracción libre en plasma por medio de Transil

La distribución de un compuesto entre agua y membranas de lecitina de huevo soportadas en superficie (Transil) por un lado ($MA_{tampón}$) y entre Plasma y membranas de lecitina de huevo soportadas en superficie (Transil) por otro lado (MA_{plasma}) se mide.

40 La sustancia de ensayo disuelta se pipetea en suspensiones de Transil/tampón y Transil/plasma. Después de estas incubaciones, se separa Transil mediante centrifugación a 1800 g de la fase respectiva. Las concentraciones de sustancia se determinan antes de la centrifugación y en el sobrenadante después de la centrifugación. La fracción libre se calcula como la relación de la afinidad de membrana en plasma (MA_{plasma}) y en tampón ($MA_{tampón}$).

B-13. Efecto de las sustancias sobre el SNC

45 Se examinan en ratas posibles efectos de una administración oral individual de una sustancia de ensayo sobre parámetros de comportamiento, actividad de movimiento ("*open field test*" (prueba de campo abierto)) y temperatura corporal. Las sustancias de ensayo se administran por vía oral en dosificación creciente. Los animales control reciben solo el vehículo (etanol/solutol/agua (10:40:50, V/V/V)). Cada grupo de tratamiento se compone de 6 ratas macho. Los animales se someten a ensayo para determinar variaciones de comportamiento y variaciones en la temperatura corporal después de 0,5, 1, 2, y 7 horas. Después de aproximadamente 0,5 y 7 horas se someten a ensayo los animales además para determinar posibles variaciones dependientes de sustancia en su actividad de movimiento en "*open field test*" (movimiento libre en la jaula). Las concentraciones en plasma de las sustancias de ensayo se determinan en grupos satélite.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

5 **Composición:**

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

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

10 **Preparación:**

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

15 **Suspensión que puede administrarse por vía oral:**

Composición:

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

20 A una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

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

25 **Solución que puede administrarse por vía oral**

Composición:

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

Preparación:

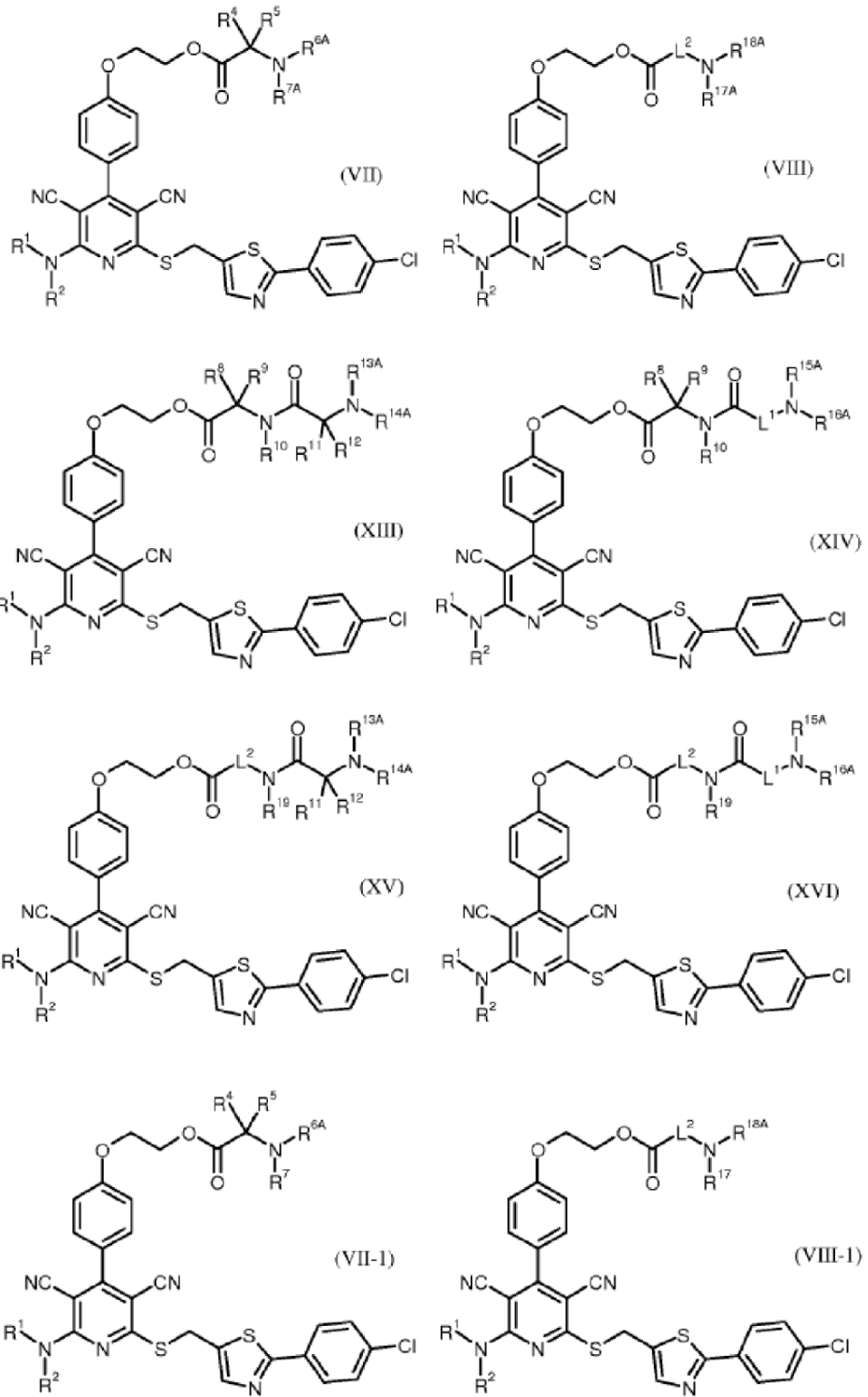
30 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la completa solución del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

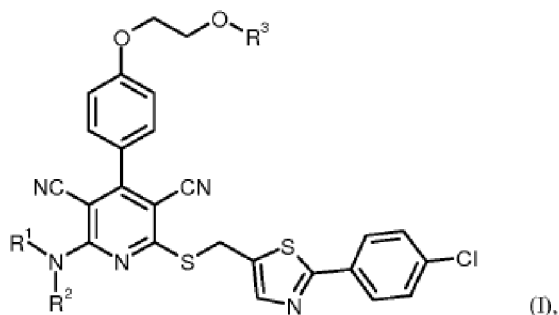
35 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se somete a filtración estéril y se carga en recipientes para inyección estériles y apirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de compuestos de fórmulas (VII), (VIII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI)



5 para la preparación de compuestos de fórmula (I)



en el que en las fórmulas mencionadas anteriormente

R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R² representa alquilo (C₁-C₆), alqueniilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

5 pudiendo estar alquilo (C₁-C₆) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalcoxilo (C₃-C₇), alquilsulfanilo (C₁-C₄) o alquilsulfonilo (C₁-C₄),

y

10 pudiendo estar alqueniilo (C₂-C₄) y alquinilo (C₂-C₄) sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

y

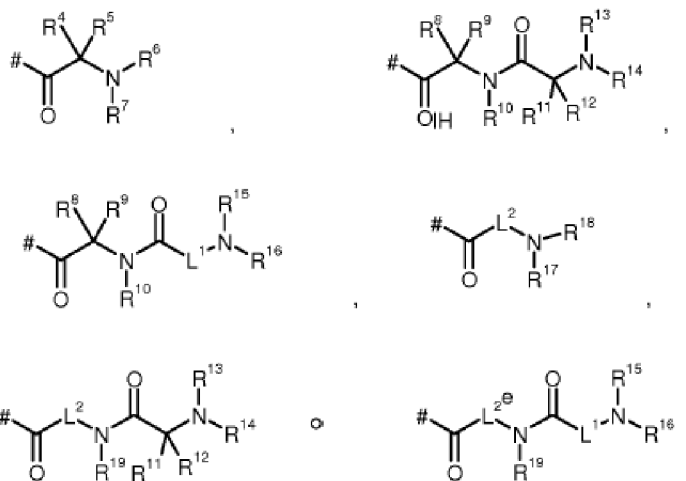
pudiendo estar cicloalquilo (C₃-C₇) sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

o

15 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 7 miembros que puede contener un heteroátomo adicional de la serie de N, O y S,

pudiendo estar el heterociclo de 4 a 7 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, oxo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

20 R³ representa un grupo de fórmula,



en las que

representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,

L¹ representa alcanodiilo (C₂-C₆),

25 L² representa alcanodiilo (C₂-C₆),

R⁴ representa hidrógeno o el grupo lateral de un α-aminoácido natural o sus homólogos o isómeros,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

30 R^{6A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{7A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

5 R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar el heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), amino, hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

o

10 R⁷ junto con R⁴ y los átomos a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina o de piperidina,

R⁸ representa hidrógeno o el grupo lateral de un α-aminoácido natural o sus homólogos o isómeros,

R⁹ representa hidrógeno o metilo,

R¹⁰ representa hidrógeno o metilo,

R¹¹ representa hidrógeno o el grupo lateral de un α-aminoácido natural o sus homólogos o isómeros,

R¹² representa hidrógeno o metilo,

15 R¹³ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{13A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

20 R^{14A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar el heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), amino, hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

25 o

R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina o de piperidina,

R¹⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{15A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

30 R¹⁶ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{16A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

35 R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar el heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), amino, hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{17A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

40 R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R^{18A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

45 R¹⁷ y R¹⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar el heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de alquilo (C₁-C₄), amino, hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

R¹⁹ representa hidrógeno o metilo.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

50 R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo,

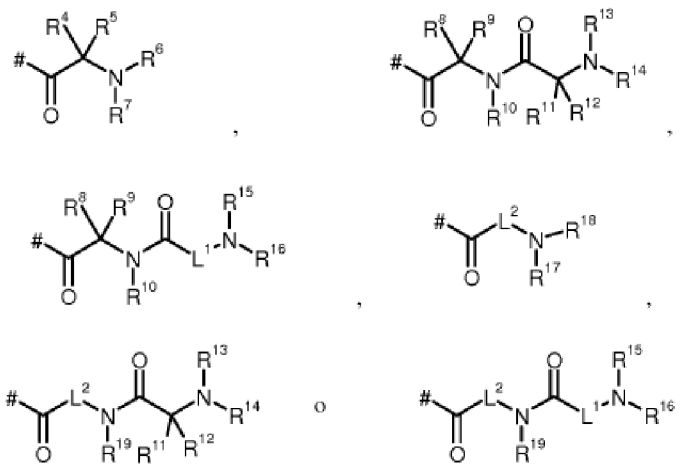
R² representa alquilo (C₁-C₃), ciclopropilo o ciclobutilo,

pudiendo estar alquilo (C₁-C₃) sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, cloro, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional de la serie de N, O y S, pudiendo estar el heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo, R³ representa un grupo de fórmula

5



en las que

representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,

L¹ representa etano-1,2-diilo,

L² representa etano-1,2-diilo,

R⁴ representa metilo o 3-aminopropan-1-ilo,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶ representa hidrógeno,

R^{6A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R⁷ representa hidrógeno,

R^{7A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R⁸ representa metilo o 2-metilpropan-1-ilo,

R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

R¹¹ representa metilo, 1-metilpropan-1-ilo, Imidazol-4-ilmetilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-amino-propan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

R¹² representa hidrógeno,

R¹³ representa hidrógeno,

R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁴ representa hidrógeno,

R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

o

R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,

R¹⁵ representa hidrógeno,

R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁶ representa hidrógeno,

R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁷ representa hidrógeno,

R^{17A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁸ representa hidrógeno,

R^{18A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R¹⁹ representa hidrógeno.

3. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino,

5 pudiendo estar los anillos de azetidino y de piperidino sustituidos con un sustituyente metoxilo, R³ representa un grupo de fórmula



en las que

representa el sitio de unión al átomo de oxígeno,

10 L¹ representa etano-1,2-diilo,

R⁸ representa metilo o iso-butilo,

R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

15 R¹¹ representa hidrógeno, metilo, 1-metilpropan-1-ilo, 4-aminobutan-1-ilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

R¹² representa hidrógeno,

R¹³ representa hidrógeno,

R^{13A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

R¹⁴ representa hidrógeno,

20 R^{14A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

o

R¹⁴ junto con R¹¹ y los átomos a los que están unidos en cada caso, forma un anillo de pirrolidina,

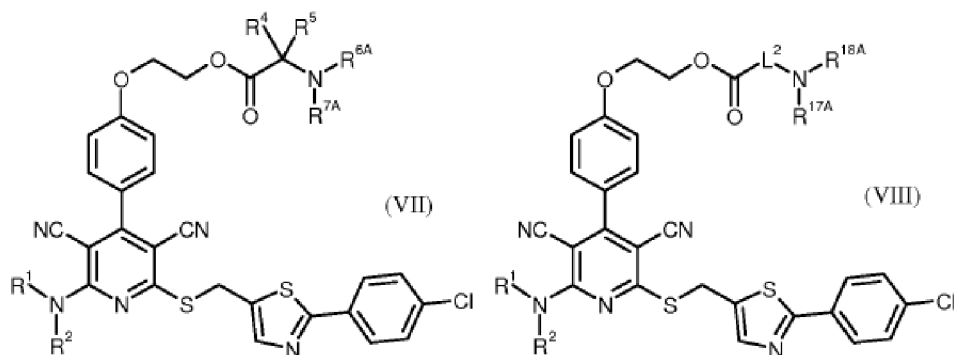
25 R^{15A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo,

R¹⁶ representa hidrógeno,

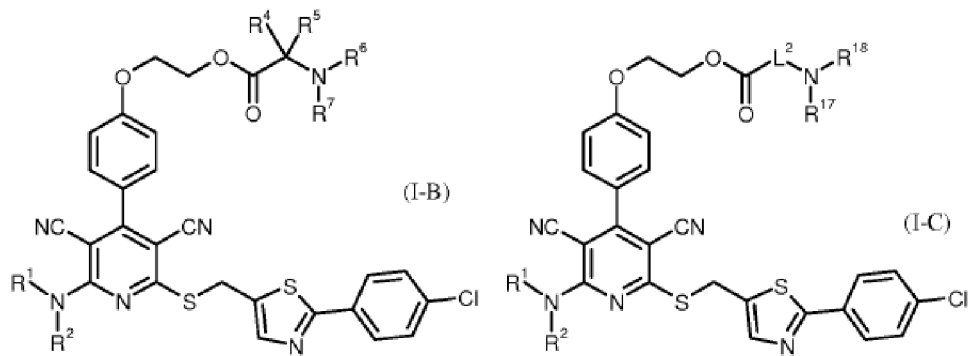
R^{16A} representa hidrógeno o representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo.

4. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizado por que**

30 [A] de compuestos de fórmulas (VII) o (VIII)



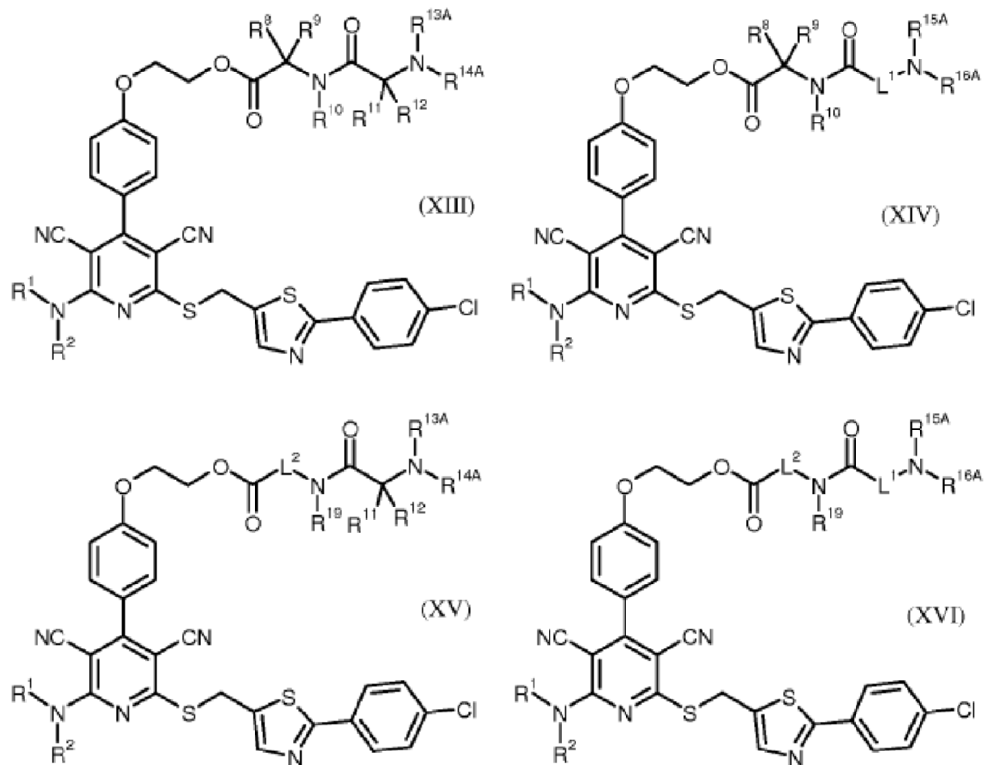
se escinden grupos protectores dado el caso presentes para dar un compuesto de fórmulas (I-B) o (I-C)



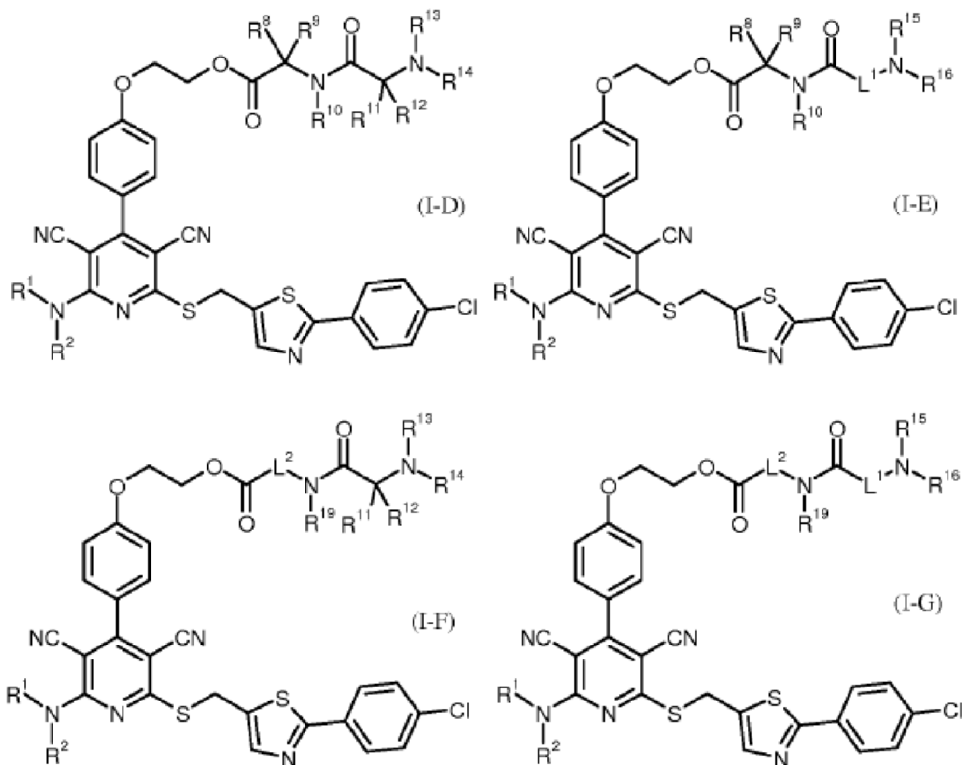
y los compuestos resultantes de fórmulas (I-B) y (I-C) se convierten, dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos, en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales, teniendo R¹, R², L², R⁴, R⁵, R⁶, R^{6A}, R⁷, R^{7A}, R¹⁷, R^{17A}, R¹⁸ y R^{18A} los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

5. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizado por que**

[B] de compuestos de fórmulas (XIII), (XIV), (XV) o (XVI)



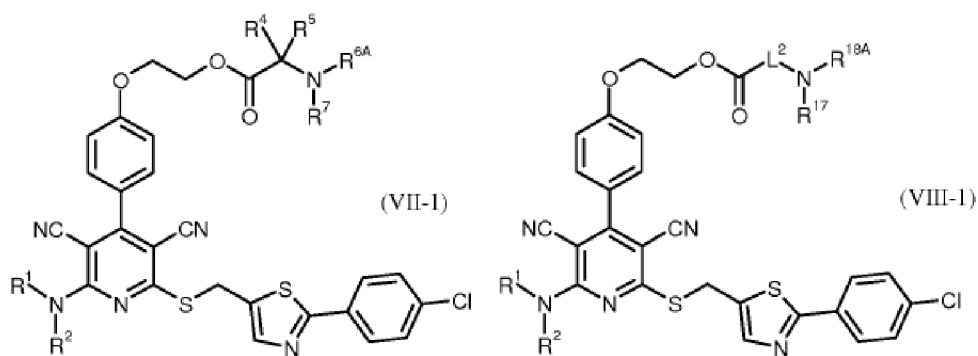
se escinden grupos protectores dado el caso presentes para dar un compuesto de fórmulas (I-D), (I-E), (I-F) o (I-G)



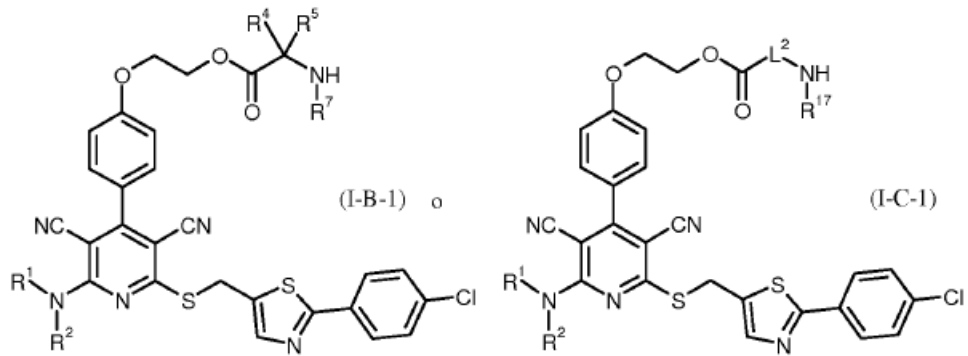
5 y los compuestos resultantes de fórmulas (I-D), (I-E), (I-F) y (I-G) se convierten, dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos, en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales, teniendo R^1 , R^2 , L^1 , L^2 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{16} , R^{16A} y R^{19} los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

6. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizado por que**

[C] de un compuesto de fórmulas (VII-1) o (VIII-1),



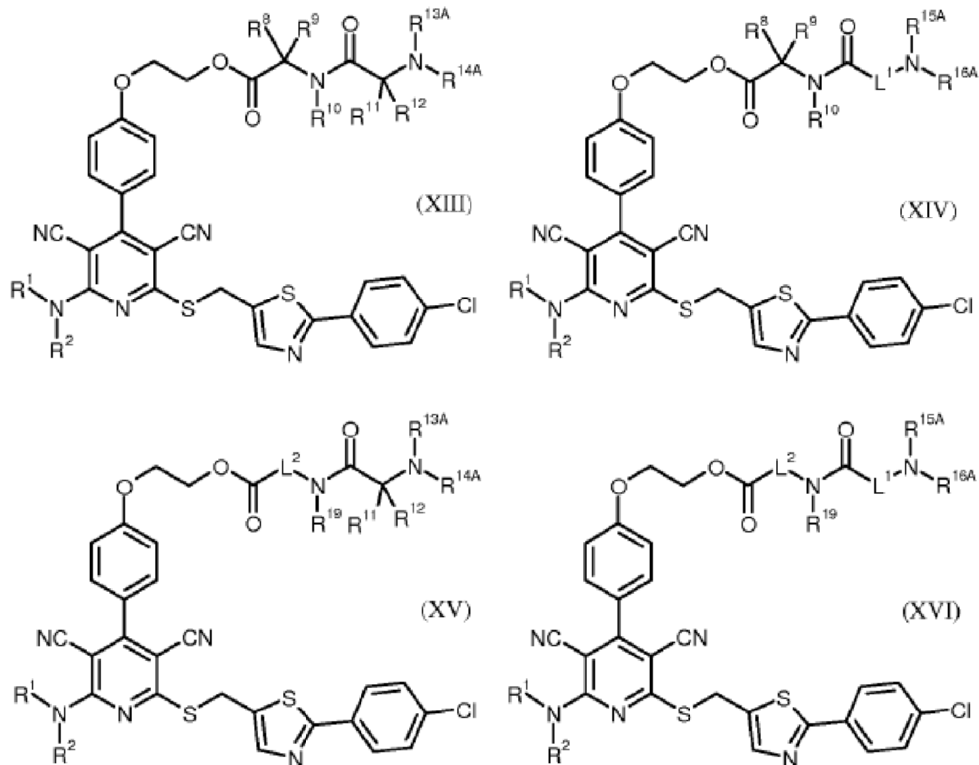
10 en las que R^{6A} y R^{18A} representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,
 15 se escinde el grupo protector de amino de acuerdo con procedimientos convencionales para dar un compuesto de fórmulas (I-B-1) o (I-C-1),



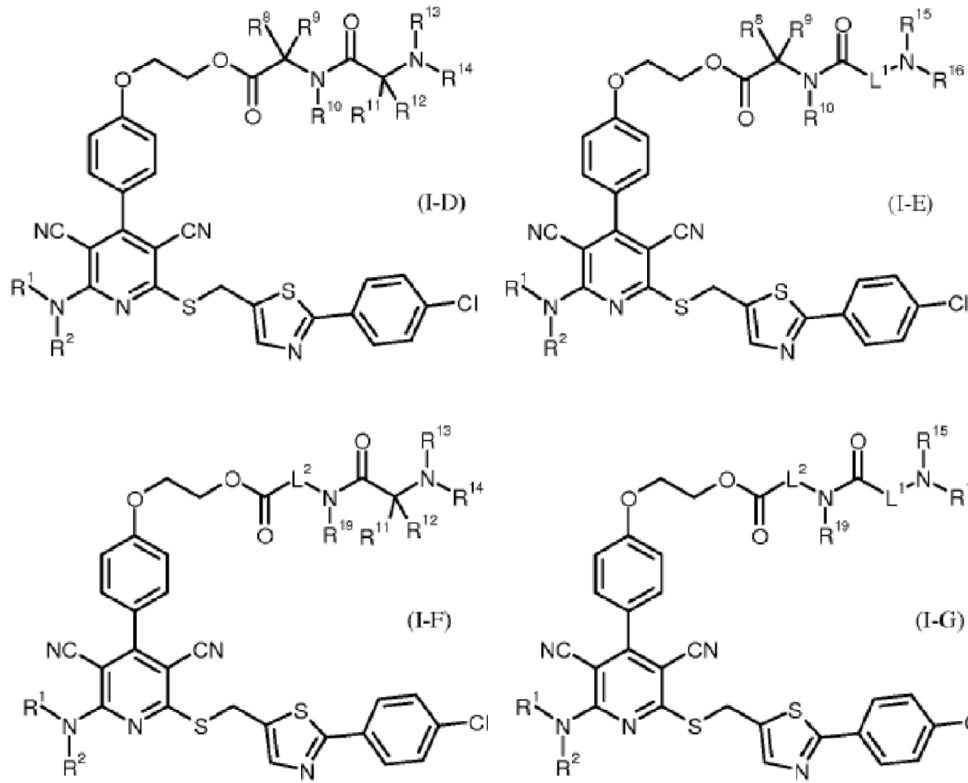
y este se acopla en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación en primer lugar con un ácido carboxílico de fórmulas (XVII) o (XVIII)



5 para dar compuestos de fórmulas (XIII), (XIV), (XV) o (XVI)

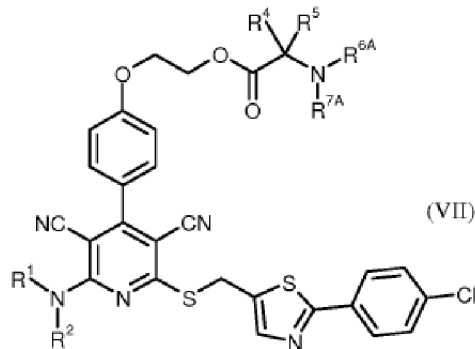


y a continuación se escinden grupos protectores dado el caso presentes de nuevo para dar los compuestos resultantes (1-D), (1-E), (1-F) o (1-G),



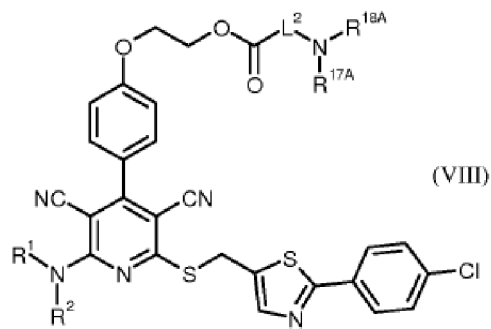
5 y los compuestos resultantes de fórmulas (I-D), (I-E), (I-F) y (I-G) se convierten, dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos, en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales, teniendo R¹, R², L¹, L², R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R¹⁶, R^{16A}, R¹⁷ y R¹⁹ los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

7. Compuesto de fórmula (VII)



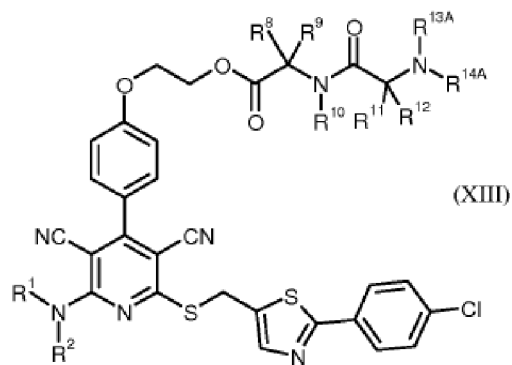
en la que R¹, R², R⁴, R⁵, R^{6A} y R^{7A} tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

10 8. Compuesto de fórmula (VIII)



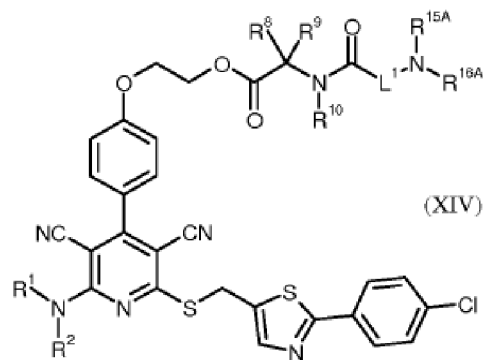
en la que R¹, R², L², R^{17A} y R^{18A} tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

9. Compuesto de fórmula (XIII)



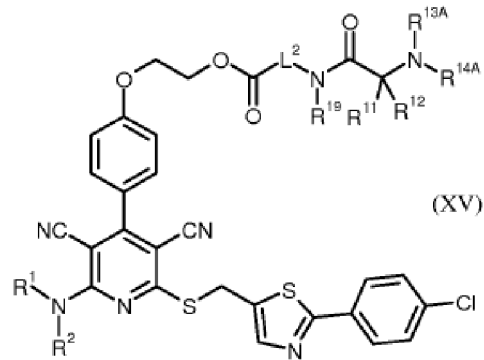
5 en la que R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13A} y R^{14A} tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

10. Compuesto de fórmula (XIV)



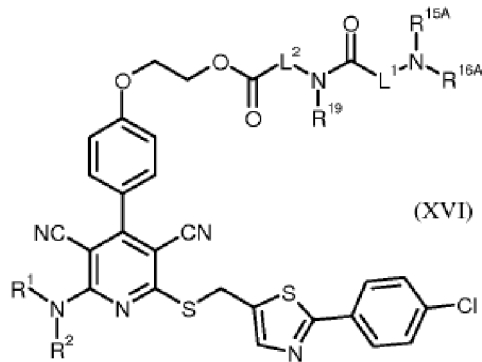
en la que R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰, L¹, R^{15A} y R^{16A} tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

11. Compuesto de fórmula (XV)



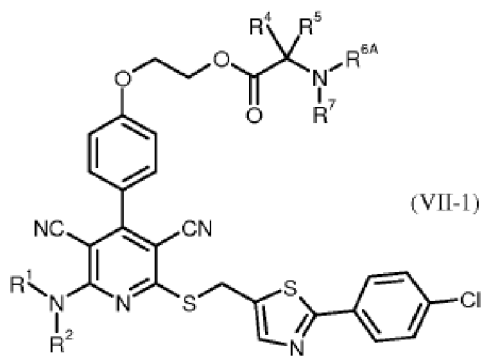
en la que R¹, R², L², R¹¹, R¹², R^{13A}, R^{14A} y R¹⁹ tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

12. Compuesto de fórmula (XVI)



5 en la que R¹, R², L¹, L², R^{15A}, R^{16A} y R¹⁹ tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1, 2 o 3.

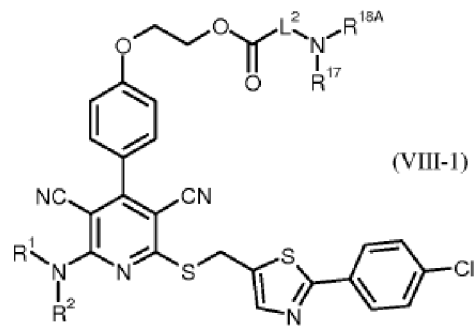
13. Compuesto de fórmula (VII-1)



en la que

10 R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁷ tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1, 2 o 3 y R^{6A} representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

14. Compuesto de fórmula (VIII-1)



en la que

R¹, R², L² y R¹⁷ tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1, 2 o 3 y R^{18A} representa un grupo protector de amino seleccionado de terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo.