

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 227**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 47/64</b>	(2007.01)
<b>C07K 5/062</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/04</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2016 PCT/EP2016/059779**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16188711**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2016 E 16722584 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3292133**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de monoclóhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-{{[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil}-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo**

30 Prioridad:

**06.05.2015 EP 15166606**  
**29.10.2015 EP 15192030**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.02.2020**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**(100.0%)**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**MAIS, FRANZ-JOSEF;**  
**HEILMANN, WERNER;**  
**OLENIK, BRITTA;**  
**KEIL, BIRGIT;**  
**BECKER, GUIDO;**  
**MEIBOM, DANIEL y**  
**KUHLMANN, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

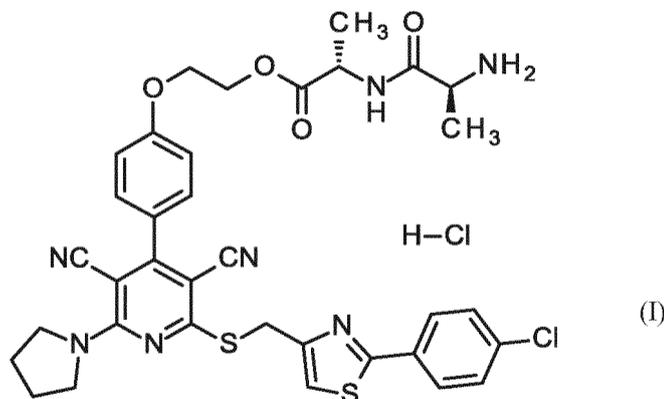
ES 2 744 227 T3

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

Procedimiento para la preparación de monoclóhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo

La presente solicitud se refiere a un procedimiento nuevo y mejorado para la preparación del compuesto monoclóhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo de fórmula (I),



a nuevas fases previas para su preparación y a la preparación y uso de la modificación cristalina I de monoclóhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) actúa como agonista del receptor de adenosina A1 parcial y puede usarse como agente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como por ejemplo insuficiencia cardíaca crónica (*worsening chronic heart failure*), angina de pecho y lesión isquémica durante un síndrome coronario agudo.

El clorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo y su preparación se describen en el documento WO 2010/086101 (véase allí el ejemplo 44). La desventaja del procedimiento en el ejemplo 44 es, que se obtiene un sólido cuyo contenido en HCl no está claramente definido de manera estequiométrica. El material obtenido de acuerdo con el ejemplo 44 (véase ejemplo 10 a continuación) es amorfo con pequeñas fracciones cristalinas. El contenido en HCl en este sólido ascendía a aprox. 1,7 mol de HCl por mol del cuerpo base heterocíclico. Para su uso como principio activo, un material amorfo con una composición estequiométrica no definida exactamente, no es adecuado.

Por tanto, el objetivo consistía en encontrar un procedimiento para la preparación de un monoclóhidrato exactamente definido de fórmula (I) en una forma cristalina reproducible.

Otra desventaja de la síntesis de investigación allí descrita es el hecho de que esta síntesis no es adecuada en todas las etapas para realizar los procedimientos a nivel industrial, dado que muchas etapas transcurren en una dilución muy alta con un exceso de reactivo muy alto lo cual lleva a un rendimiento total relativamente bajo. Además son necesarias muchas purificaciones intermedias cromatográficas que generalmente son muy costosas técnicamente y que requieren de un alto consumo de disolventes, son caras y por lo tanto deberían evitarse a ser posible. Por sus requisitos técnicos de seguridad y de procedimiento algunas etapas no pueden realizarse, tal como por ejemplo el uso de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) como reactivo o éter dietílico como disolvente.

Por lo tanto existe también una necesidad de una síntesis industrialmente viable que proporcione el compuesto de fórmula (I) con un rendimiento total alto, costos de producción bajos, pureza alta y con forma cristalina farmacéuticamente aceptable y que además cumpla con todos los requisitos reglamentarios con el fin de abastecer a los ensayos clínicos con principio activo y posteriormente pueda ser presentado a nivel oficial.

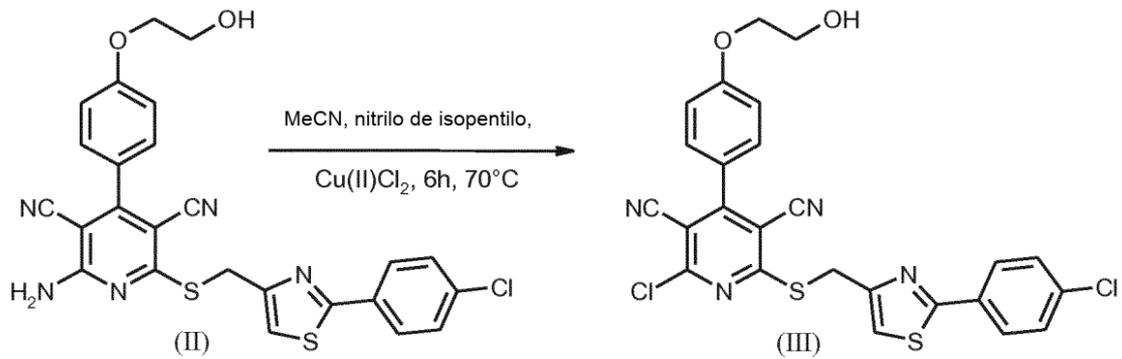
Con la presente invención se encontró un procedimiento que proporciona un material de fórmula (I) como producto cristalino en forma estequiométrica exactamente definida. Además se ha encontrado una síntesis muy eficaz que permite satisfacer los requisitos nombrados anteriormente.

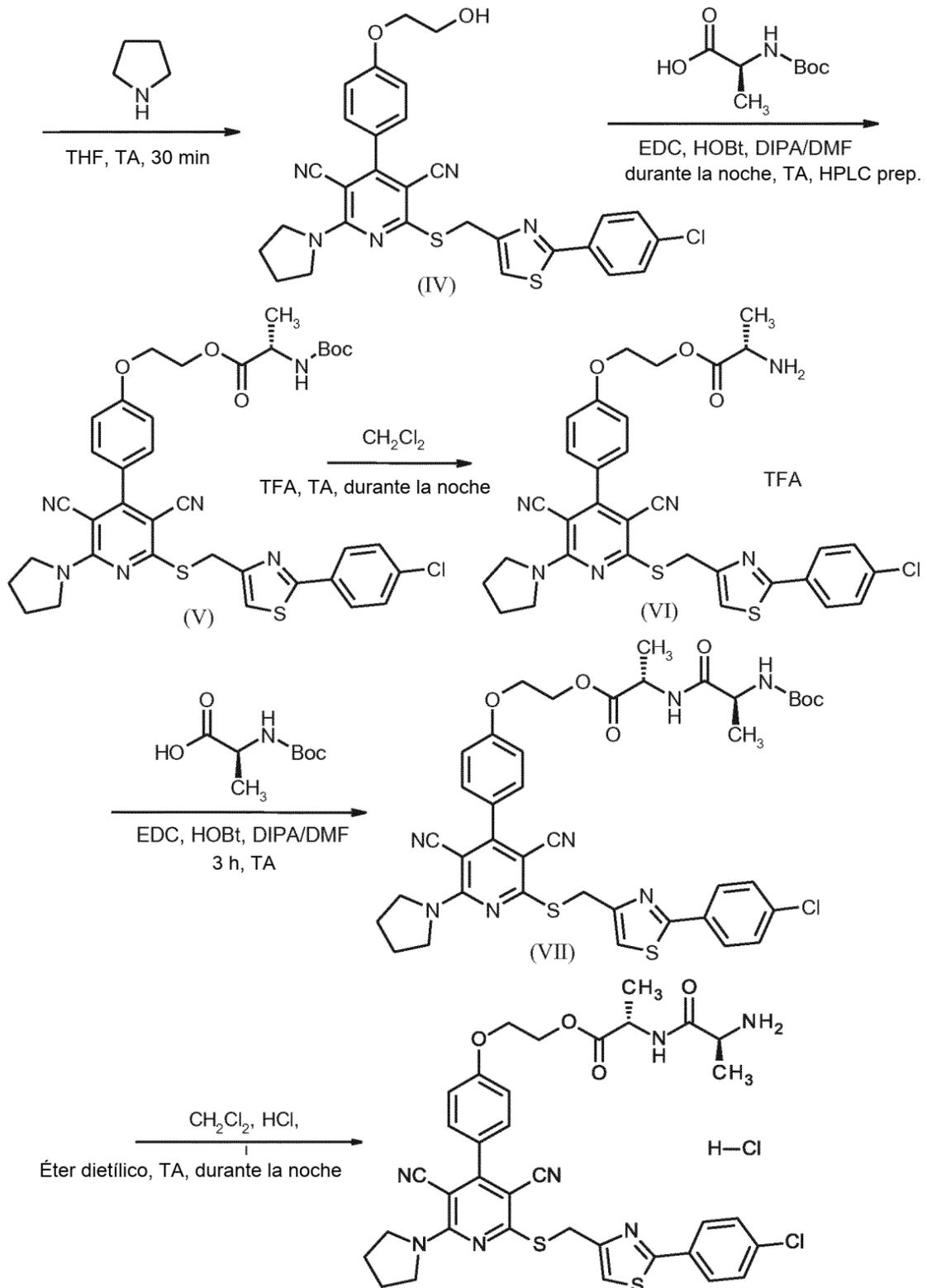
En el documento WO 2010/086101 se publica la síntesis de investigación del compuesto clorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo. A partir de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo (II), también conocido bajo INN Capadenoson, se produce el compuesto diana mediante el procedimiento de acuerdo a la técnica por medio de 6 etapas con un rendimiento del 43 % de la teoría. El compuesto diana en el documento WO 2010/086101 en efecto se obtiene como sólido, hasta el momento no está descrito un procedimiento de cristalización definido de la etapa

final para establecer la estequiometría del monohidrato exacta y para la preparación de una forma cristalina farmacéuticamente aceptable o para un ajuste de polimorfismo.

El siguiente esquema 1 muestra el procedimiento conocido para la preparación del compuesto de fórmula (I).

Esquema 1. Síntesis de acuerdo con el documento WO 2010/086101



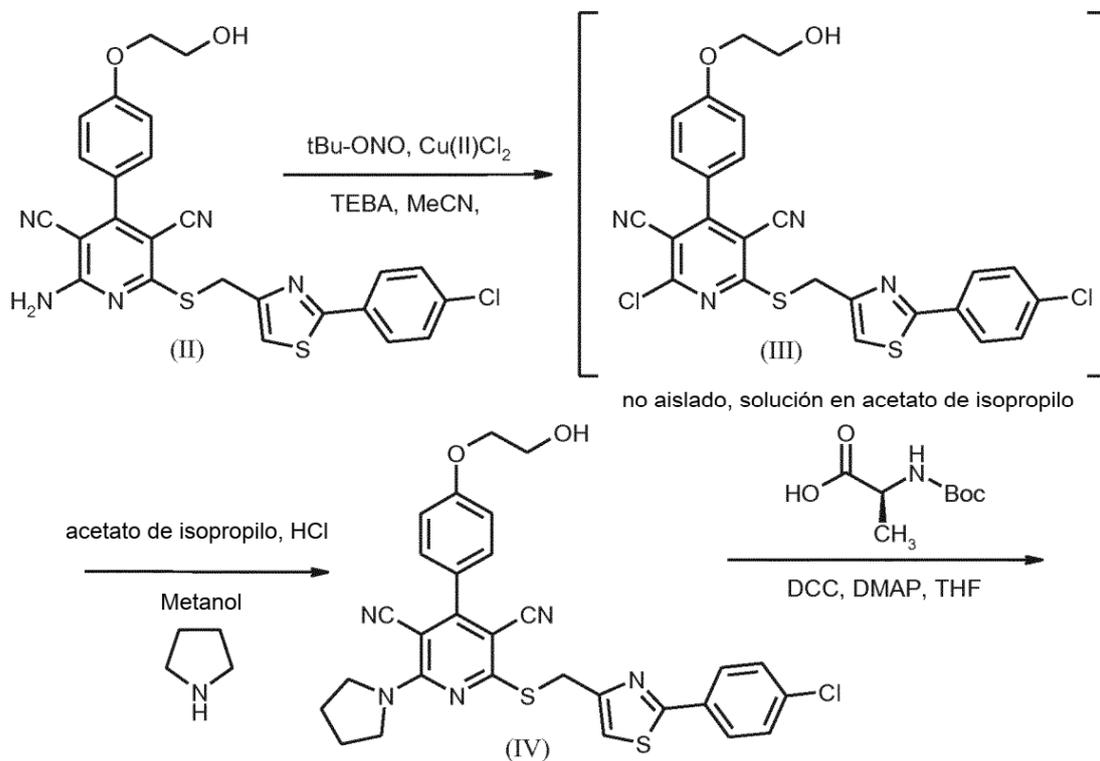


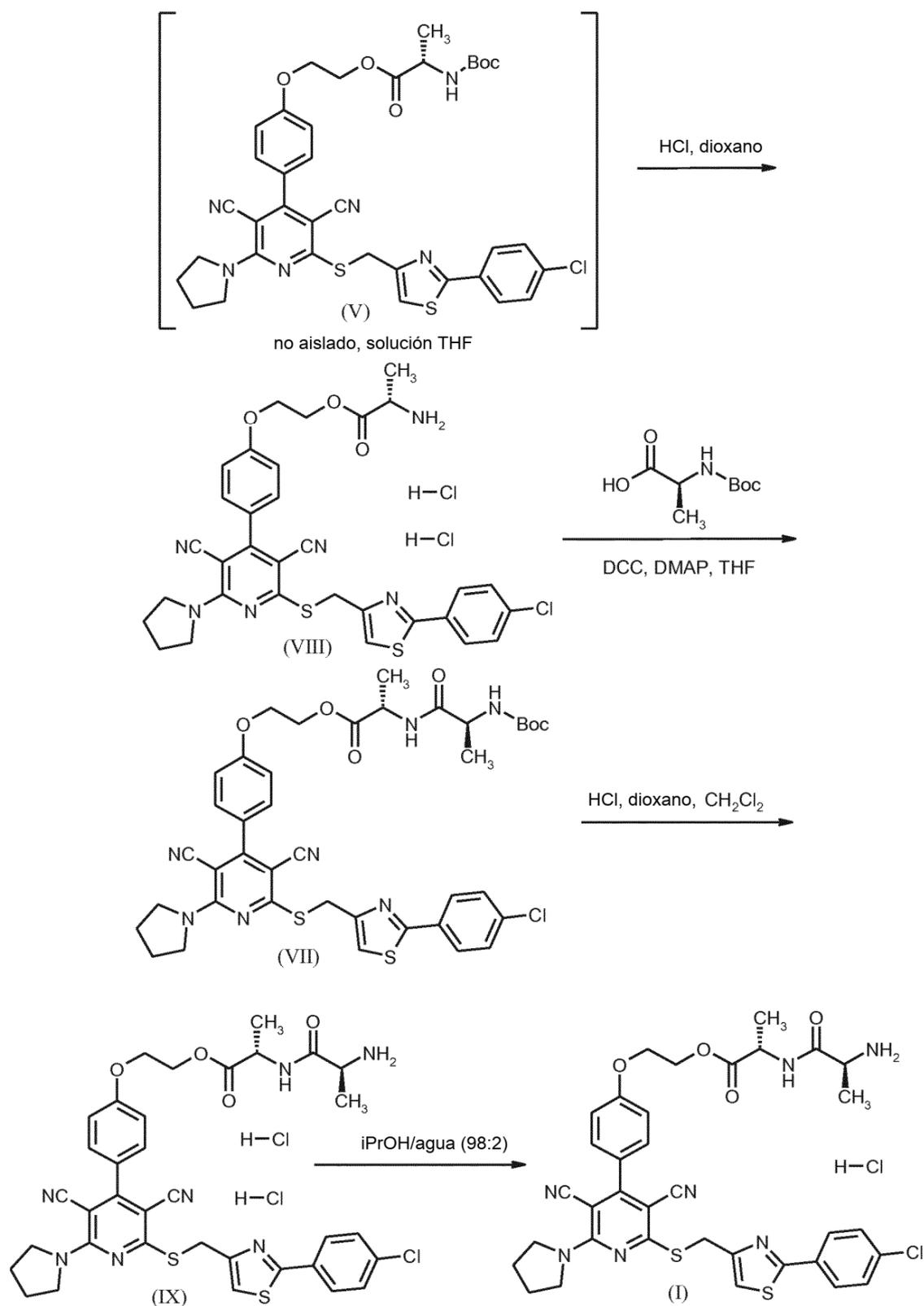
Boc = terc-butiloxicarbonilo, DIPA = Diisopropilamina, DMF = Dimetilformamida,  
 EDC = clorhidrato de dimetilaminopropil)-3etilcarbodiimida  
 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol  
 MeCN = acetonitrilo, TA = temperatura ambiente  
 THF = tetrahidrofurano, TFA = ácido trifluoroacético

El procedimiento se ejecuta en 6 etapas, en el cual la etapa para el producto (V) se purifica cromatográficamente. Para el acoplamiento de los bloques de construcción de aminoácidos para construir la cadena lateral se usa 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) como reactivo, que por razones de seguridad (riesgo de explosión) no puede usarse industrialmente. El uso de éter dietílico como disolvente tampoco puede usarse industrialmente sin dispositivos de seguridad adicionales costosos debido a su bajo punto de inflamación. Además es particularmente desventajoso que el compuesto diana según el procedimiento (ejemplo 44) descrito en el documento WO 2010/086101 no se obtiene en una forma cristalina farmacéuticamente aceptable sino como material amorfo con composición no definida exactamente en relación con el contenido en HCl.

5 El esquema 2 ejemplifica el nuevo procedimiento de acuerdo con la invención que proporciona el compuesto de fórmula (I) en una forma estequiométrica exactamente definida como un producto cristalino en 5 etapas, en un 55,3 % de la teoría del rendimiento total sin necesidad de una purificación cromatográfica.

Esquema 2. Procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del compuesto de fórmula (I)

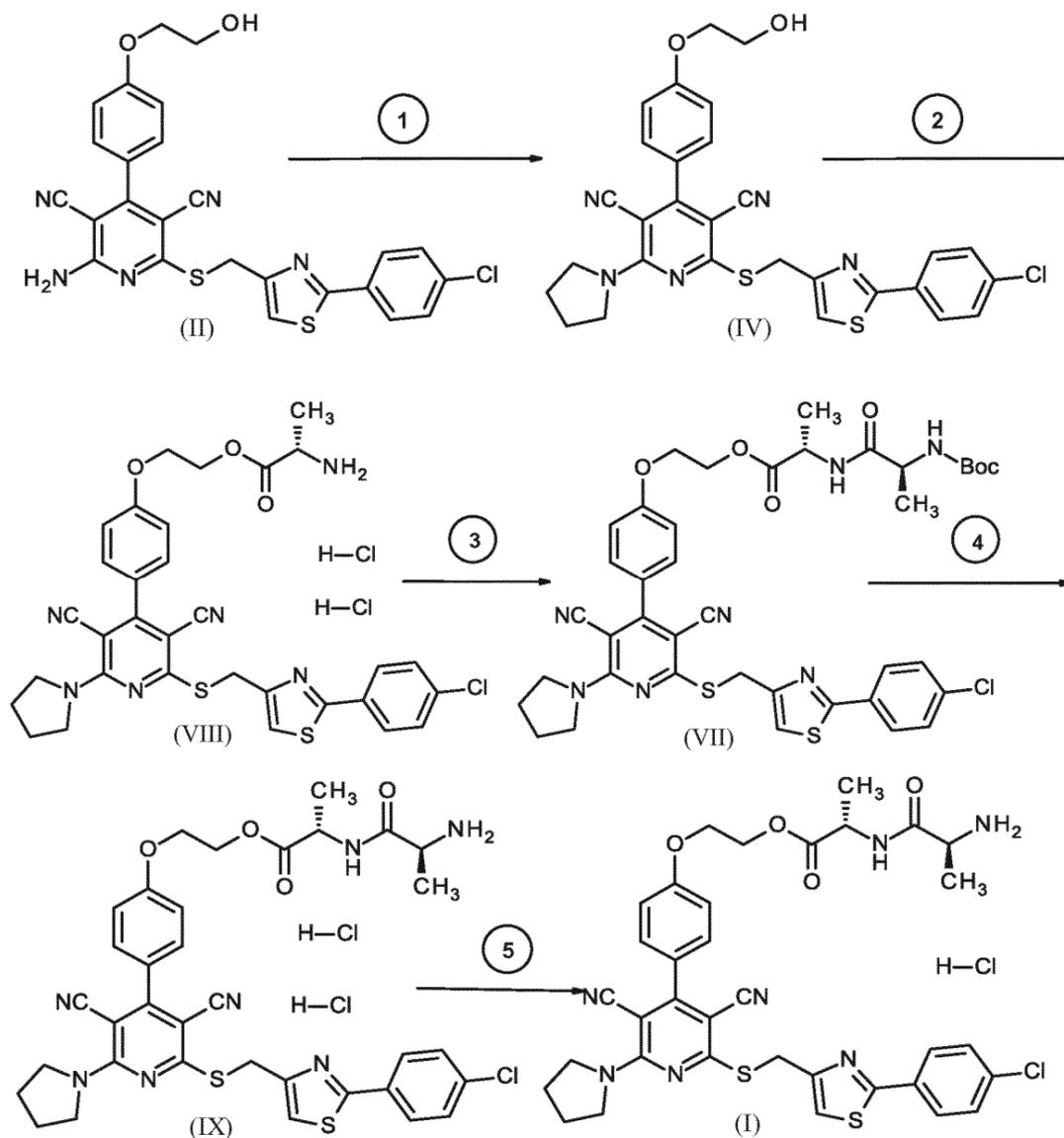




La cloromercaptotiazolopiridina (III) y el Boc-alaninato protegido (V) no se aíslan sino que reaccionan directamente en solución adicional. En una variante el procedimiento puede realizarse de tal forma que tampoco se aísla el Boc-alaninato protegido (VII) sino que reacciona posteriormente de manera directa en solución. En este caso todo el proceso consiste de 4 etapas aisladas (con un rendimiento total de aproximadamente el 75 %) en lugar de 6 etapas en el estado de la técnica (con un rendimiento total de aproximadamente el 43 %). En el Esquema 3 el

procedimiento de acuerdo con la invención se muestra considerando las etapas aisladas.

Esquema 3. Procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del compuesto de fórmula (I)

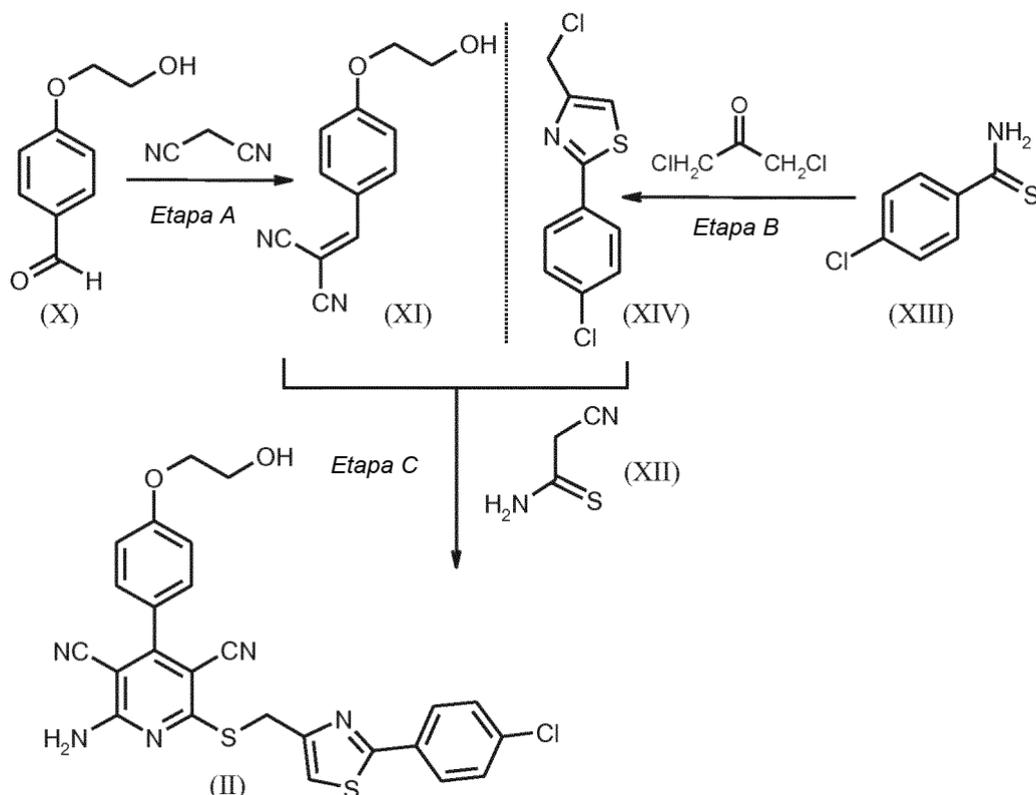


Una ventaja importante del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en proporcionar el compuesto de fórmula (I) en forma estequiométrica exactamente definida como un producto cristalino adecuado para el uso como principio activo farmacéutico.

A continuación se discuten las etapas individuales del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del compuesto de fórmula (I) según el esquema 3. También se discutirán alternativas que se caracterizan por el aislamiento del compuesto de fórmula (III) o por el no-aislamiento del compuesto de fórmula (VII).

La sustancia de partida de fórmula (II) se describe en el documento WO 03/053441. Este compuesto de fórmula (II) se obtiene, haciendo reaccionar 2-[4-(2-hidroxietoxi)benziliden]malononitrilo (XI) con cianotioacetamida (XII) y 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol (XIV). El malononitrilo sustituido (XI) se obtiene de este modo mediante la reacción de 4-(2-hidroxietoxi)benzaldehído (X) con malononitrilo. El feniltiazol (XIV) se obtiene por reacción de 4-clorotiobenzamida (XIII) con 1,3-dicloroacetona. Esta síntesis se resume en el Esquema 4.

Esquema 4. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (II)



Este procedimiento es especialmente desventajoso debido a que la reacción del malononitrilo sustituido (XI) con el clorometilclorofeniltiazol (XIV) y el cianotioacetamida (XII) (etapa C) se lleva a cabo como reacción en un solo recipiente añadiendo directamente los tres reactivos sucesivamente. Esto da como resultado en la técnica a rendimientos relativamente bajos (68 %) con una calidad de producto relativamente pobre (aprox. el 95 % del contenido).

De acuerdo con la invención en la etapa C de la preparación del compuesto de fórmula (II) se usa como mezcla de base/disolvente trietilamina/metanol en lugar de tributilamina/metanol. Además el proceso se lleva a cabo como una reacción ventajosa en un solo recipiente en una forma de conducción en dos etapas adaptadas al mecanismo químico. Primero se hace reaccionar los reactivos malononitrilo sustituido (XI) con cianotioacetamida (XII) en presencia de trietilamina para dar una etapa intermedia. Luego se agrega clorometilclorofeniltiazol (XIV) y a temperatura ligeramente elevada (40-50 °C) se forma la molécula diana (II). Así se puede lograr un rendimiento más alto en un 5 % (véase ejemplo 1).

La numeración de las etapas 1 a 5 se refiere a continuación a la representación en el Esquema 3.

#### Etapa 1

La etapa 1 del procedimiento de acuerdo a la invención se optimizó de tal forma, que la cloromercaptotiazolopiridina (III) no se aísla como intermedio sino que se hace reaccionar posteriormente en solución directamente.

En primer lugar se convierte 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo (II) en un disolvente como acetonitrilo (como alternativa puede usarse: propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo; con preferencia se usa acetonitrilo) en presencia de un catalizador de transferencia de fase como cloruro de benciltrietilamonio (como alternativa puede usarse: cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de tributilbencilamonio; con preferencia se usa cloruro de benciltrietilamonio), en presencia de un oxidante como nitrito de terc-butilo (como alternativa puede usarse: nitrito isoamílico o nitrito isopentílico, nitrito de butilo, nitrito isobutílico; con especial preferencia se usa nitrito de terc-butilo, nitrito isoamílico o nitrito isopentílico) y en presencia de cloruro de cobre (II). El compuesto intermedio cloromercaptotiazolopiridina (III) se obtiene en la fase orgánica tras agitar por ejemplo en acetato de isopropilo y ácido clorhídrico diluido.

En el transcurso de la síntesis se diluye por ejemplo una solución de acetato de isopropilo del compuesto de fórmula (III) con metanol (como alternativa puede usarse: alcoholes alifáticos de cadena corta tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol; con preferencia se usa metanol) y se hace reaccionar con pirrolidina. El compuesto de fórmula (IV) se obtiene en forma cristalina.

En el primer paso parcial se usan normalmente por cada mol de compuesto de fórmula (II) en cada caso de 1,5 a 4 mol, con preferencia de 1,8 a 3 mol, con especial preferencia 2 mol de catalizador de transferencia de fase, de 1,5 a 4 mol, con preferencia de 1,8 a 3 mol, con especial preferencia 2 mol en el nitrito y en cada caso de 2 a 5 mol, con preferencia de 2,5 a 4 mol, con especial preferencia 3 mol de cloruro de cobre (II).

5 Las sustancias de partida catalizador de transferencia de fase, disolvente y compuesto de fórmula (II) se combinan primero a temperatura ambiente. Después de la adición de cloruro de cobre (II) se calienta a 40 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, con preferencia de 40 a 60 °C, con especial preferencia 50 °C y tras añadir el nitrito (por ejemplo nitrito de terc-butilo) se continúa agitando a 50 °C durante 2 a 12 h, con preferencia de 3 a 6 h con especial preferencia 4 h. Al final de la reacción se vuelve a enfriar hasta temperatura ambiente (de 20 a 30 °C).

10 La regeneración se lleva a cabo mediante agitación con acetato de isopropilo (como alternativa puede usarse: acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, propionato de etilo; con preferencia se usa acetato de isopropilo) y ácido clorhídrico diluido (del 5 al 20 % en agua, con preferencia del 5 al 10 % en agua, con especial preferencia el 7 % en agua) y filtración clarificante posterior.

15 En el segundo paso parcial se usan típicamente por cada mol de cloromercaptotiazolopiridina (III) en cada caso de 3 a 10 mol, con preferencia de 3,5 a 7 mol, con especial preferencia 4 mol de pirrolidina.

20 La adición de pirrolidina se lleva a cabo por una ligera contrarrefrigeración de modo que no exceda la temperatura de 35 °C, con preferencia 30 °C, con especial preferencia 25 °C. Posteriormente se agita de 1 a 5 h, con preferencia de 1,5 a 3 h, con especial preferencia 2 h a esta temperatura y luego durante la noche (de 10 a 24 h, con preferencia de 15 a 20 h) a 50 °C hasta reflujo del disolvente, con preferencia a de 60 a 70 °C, o con especial preferencia en metanol a reflujo (aprox. 66 °C).

La regeneración se lleva a cabo por enfriamiento a 0 a 10 °C, con preferencia aprox. 5 °C. El producto de fórmula (IV) se filtra, lava y seca.

El rendimiento mediante esta conducción de reacción es de aprox. el 84 % en los dos pasos parciales mientras que la síntesis conocida en la bibliografía solamente proporciona aprox. el 56 % de rendimiento en las dos etapas.

25 *Alternativa con aislamiento del cloromercaptotiazolopiridina (III)*

Alternativamente a esta reacción en un solo recipiente, la reacción también puede llevarse a cabo mediante el aislamiento del cloromercaptotiazolopiridina de fórmula (III). Al llevar a cabo la reacción según la invención aumenta el rendimiento en las dos etapas de reacción desde aprox. el 69 % hasta aprox. el 79 % en el primer paso parcial y desde aprox. el 81 % hasta aprox. el 91 % en el segundo paso parcial.

30 Como en el procedimiento de un solo recipiente se hace reaccionar primero 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo (II) en un disolvente tal como acetonitrilo (como alternativa puede usarse: propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo; con preferencia se usa acetonitrilo) en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de benciltrietilamonio (como alternativa puede usarse: cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de tributilbencilamonio; con preferencia se usa cloruro de benciltrietilamonio), en presencia de un oxidante tal como nitrito de terc-butilo (como alternativa puede usarse: nitrito isoamílico o nitrito isopentílico, nitrito de butilo, nitrito isobutílico; con especial preferencia se usa nitrito de terc-butilo, nitrito isoamílico o nitrito isopentílico) y en presencia de un cloruro de cobre (II). El compuesto intermedio cloromercaptotiazolopiridina (III) se obtiene en la fase orgánica tras la agitación en acetato de etilo y agua. Después de la destilación y recristalización en metanol se obtuvo el compuesto de fórmula (III).

40 En este procedimiento se usa por cada mol de compuesto de fórmula (II) de 1,5 a 4 mol, con preferencia de 1,8 a 3 mol, con especial preferencia 2 mol de catalizador de transferencia de fases, de 1,5 a 4 mol, con preferencia de 1,8 a 3 mol, con especial preferencia 2 mol en el nitrito y en cada caso de 2 a 5 mol, con preferencia de 2,5 a 4 mol, con especial preferencia aprox. 3 mol de cloruro de cobre (II).

45 Las sustancias de partida catalizador de transferencia de fases, disolvente y compuesto de fórmula (II) se combinan primero a temperatura ambiente. Después de la adición de cloruro de cobre (II) se calienta a 40 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, con preferencia de 40 a 60 °C, con especial preferencia 50 °C y tras añadir el nitrito (por ejemplo nitrito de terc-butilo) se continúa agitando a 50 °C durante de 2 a 12 h, con preferencia de 3 a 6 h con especial preferencia 4 h. Al final de la reacción se vuelve a enfriar a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C).

50 La regeneración se lleva a cabo mediante agitación con acetato de etilo (como alternativa puede usarse: acetato de isopropilo, acetato de propilo, acetato de butilo, propionato de etilo; con preferencia se usa acetato de etilo o acetato de isopropilo, con especial preferencia acetato de etilo) y agua. Las fases orgánicas se destilan a continuación. Del residuo se obtiene el compuesto de fórmula (III) después de recristalización en metanol (como alternativa puede usarse: alcoholes alifáticos de cadena corta tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol; con preferencia se usa metanol).

55 En el transcurso de la síntesis, el compuesto de fórmula (III) aislado se suspende en metanol (como alternativa puede usarse: alcoholes alifáticos de cadena corta tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol; con

preferencia se usa metanol) y se hace reaccionar con pirrolidina. El compuesto de fórmula (IV) se obtiene en forma cristalina.

Normalmente se usa por cada mol de cloromercaptotiazolopiridina (III) aislado de 3 a 10 mol, con preferencia de 3,5 a 7,5 mol de pirrolidina.

- 5 La adición de pirrolidina se lleva a cabo por una ligera contrarrefrigeración de modo que no exceda la temperatura de 35 °C, con preferencia 30 °C, con especial preferencia 25 °C. Posteriormente se agita de 1 a 5 h, con preferencia de 1,5 a 3 h, con especial preferencia 2 h a esta temperatura y luego durante la noche (de 10 a 24 h, con preferencia de 15 a 20 h) a 50 °C hasta reflujo del disolvente, con preferencia a de 60 a 70 °C, o con especial preferencia en metanol a reflujo (aprox. 65 a 66 °C).
- 10 La regeneración se lleva a cabo por enfriamiento hasta de 0 a 10 °C, con preferencia aprox. 5 °C. El producto de fórmula (IV) se filtra, lava y seca.

### Etapa 2

- 15 La etapa 2 del procedimiento de acuerdo con la invención se optimizó de tal forma que el Boc-alaninato protegido (V) no se aísla como un intermedio sino que se hace reaccionar posteriormente en solución directamente. Para la realización de esta etapa se eligen condiciones particularmente muy adecuadas para la síntesis a gran escala. La selección de los parámetros de reacción en este acoplamiento de amida con escisión posterior del grupo protector, proporciona rendimientos cuantitativos de diclorhidrato de alaninato de fórmula (VIII).

- 20 Primeramente se cargan el compuesto de fórmula (IV) y Boc-L-alanina en un disolvente tal como tetrahidrofurano (alternativamente se puede usar: dioxano, metiltetrahidrofurano; con preferencia se usa tetrahidrofurano) y luego en presencia de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) se agita en combinación con 4-(dimetilamino)-piridina.

En este paso parcial se usan normalmente por cada mol de compuesto de fórmula (IV) de 1 a 3 mol, con preferencia de 1,2 a 2 mol, con especial preferencia de 1,3 a 1,5 mol de Boc-L-alanina, de 0,2 mol a 1,5 mol, con preferencia de 0,4 a 1 mol con especial preferencia aprox. 0,5 mol de 4-(dimetilamino)-piridina y de 1 a 3 mol, con preferencia de 1,2 a 2 mol, con especial preferencia aprox. 1,5 mol de DCC.

- 25 Las sustancias de partida primero se combinan a de 10 a 35 °C, con preferencia de 20 a 30 °C, con preferencia a temperatura ambiente y luego se agitan durante la noche (de 10 a 24 h, con preferencia de 15 a 20 h) a esta temperatura.

- 30 La regeneración se lleva a cabo mediante la separación por filtración con succión de componentes sólidos y lavado con el disolvente usado tal como tetrahidrofurano. Luego se concentra el filtrado en una parte de la cantidad total, del 15 al 30 %, con preferencia aprox. 20 % de la cantidad total.

En el segundo paso parcial de esta etapa 2 se usan normalmente por cada mol de Boc-alaninato protegido (V) no aislado de 10 a 20 mol, con preferencia de 11 a 15 mol, con especial preferencia aprox. 12 mol de ácido clorhídrico (en forma de una solución de 4 M en dioxano).

- 35 La adición del ácido clorhídrico se lleva a cabo por una ligera contrarrefrigeración de modo que no exceda la temperatura de 15 a 30 °C, con preferencia 20-25 °C. Posteriormente se agita de 5 a 20 h, con preferencia de 10 a 15 h, con especial preferencia aprox. 12 h a de 15 a 30 °C, con preferencia 20-25 °C. La regeneración se lleva a cabo por filtración, lavado y secado del sólido precipitado.

- 40 El rendimiento es cuantitativo por los dos pasos parciales. El rendimiento calculado formalmente sobre el 100 % es debido a los radicales en los reactivos y disolventes así como por el clorhidrato de dimetilaminopiridina contenido en el producto aislado. Estas impurezas no representan una degradación de la calidad de la etapa intermedia diclorhidrato de alaninato (VIII) ya que todos los reactivos se usan nuevamente en la siguiente etapa y las etapas siguientes Boc-dialaninato (VII) o diclorhidrato de dialaninato (IX) se purifican por completo.

### Etapa 3

- 45 La etapa 3 del procedimiento de acuerdo con la invención se optimizó de tal forma, que un aislamiento y una purificación del Boc-dialaninato protegido de fórmula (VII) se lleva a cabo sin una regeneración cromatográfica.

Para ello primeramente se carga el compuesto de fórmula (VIII) y 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) (alternativamente se puede usar: dioxano, metiltetrahidrofurano; con preferencia se usa tetrahidrofurano). Después de la adición de Boc-L-alanina y dicitclohexilcarbodiimida (DCC) se agita la mezcla de reacción.

- 50 Normalmente por cada mol de compuesto de fórmula (VIII) se usan de 1 a 3 mol, con preferencia de 1,1 a 2 mol, con especial preferencia de 1,2 a 1,5 mol de Boc-L-alanina, de 1 a 4 mol, con preferencia de 1,5 a 3 mol, con especial preferencia 2 mol de 4-(dimetilamino)-piridina y de 1 a 3 mol, con preferencia de 1,1 a 2 mol, con especial preferencia aprox. 1,2 mol de DCC.

Las sustancias de partida compuesto de fórmula (VIII), DMAP y THF primero se combinan a de 10 a 35 °C, con preferencia de 20 a 30 °C, con preferencia de 20 a 25 °C, se mezclan con Boc-L-alanina y tras agregar DCC se agita de 2 a 12 h, con preferencia de 6 a 8 h, con especial preferencia aprox. 4 h a esta temperatura.

- 5 La regeneración se lleva a cabo mediante la separación por filtración con succión de componentes sólidos y lavado con una solución a del 10 al 20 %, con preferencia aprox. al 15 % de cloruro de amonio en agua. La fase orgánica luego se mezcla reiteradas veces con dioxano y se destila. El dialaninato protegido con Boc (VII) se obtiene después de la cristalización por adición de diisopropiléter en forma cristalina.

#### Etapa 4

- 10 Para la realización de la etapa 4, el dialaninato protegido con Boc (VII) se disuelve primero en diclorometano en calor, se filtra y el exceso de diclorometano se separa por destilación. El residuo se diluye con diisopropiléter y se mezcla con 10 a 20 mol, con preferencia de 11 a 15 mol, con especial preferencia aprox. 12 mol de ácido clorhídrico por mol del compuesto (VII) (en forma de una solución de 4 M en dioxano).

- 15 La adición del ácido clorhídrico se lleva a cabo de tal manera que la temperatura interna no exceda de 15 a 30 °C, con preferencia de 20 a 25 °C. Luego se agita durante de 5 a 24 h, con preferencia de 10 a 20 h, con especial preferencia aprox. de 12 a 16 h a esta temperatura.

La regeneración se lleva a cabo por filtración del sólido precipitado.

El rendimiento total de la etapa 3 y la etapa 4 es muy alto (96,9 %) mientras que la síntesis que se conoce en la bibliografía produce solamente el 88 % de rendimiento en 2 etapas. A este respecto se usa como sustancia de partida el trifluoroacetato de alaninato de fórmula (VI) en lugar del diclorhidrato de alaninato (VIII).

#### 20 Alternativa a la etapa 3 y etapa 4 sin aislamiento intermedio del Boc-dialaninato (VII)

- 25 En una realización alternativa, la etapa 3 del procedimiento de acuerdo con la invención se optimizó de tal forma que el Boc-dialaninato protegido (VII) no se aísla como intermedio sino que se hace reaccionar posteriormente en una solución directamente. Para la realización de esta etapa se eligen condiciones particularmente muy adecuadas para la síntesis a gran escala. La selección de los parámetros de reacción en este acoplamiento de amida con escisión posterior del grupo protector, proporciona rendimientos casi cuantitativos de diclorhidrato de dialaninato de fórmula (IX).

Primeramente se cargan el compuesto de fórmula (VIII) y 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) (como alternativa puede usarse: dioxano, metiltetrahidrofurano; con preferencia se usa tetrahidrofurano). Después de la adición de Boc-L-alanina y dicitohexilcarbodiimida (DCC) se agita la mezcla de reacción.

- 30 Normalmente se usan por cada mol de compuesto de fórmula (VIII) de 1 a 3 mol, con preferencia de 1,1 a 2 mol, con especial preferencia de 1,2 a 1,5 mol de Boc-L-alanina, de 1 a 4 mol, con preferencia de 1,5 a 3 mol, con especial preferencia 2 mol de 4-(dimetilamino)-piridina y de 1 a 3 mol, con preferencia de 1,1 a 2 mol, con especial preferencia aprox. 1,2 mol de DCC.

- 35 Las sustancias de partida compuesto de fórmula (VIII), DMAP y THF primero se combinan a de 10 a 35 °C, con preferencia de 20 a 30 °C, con preferencia de 20 a 25 °C, se mezclan con Boc-L-alanina y una vez añadido DCC se agita de 2 a 12 h, con preferencia de 6 a 8 h, con especial preferencia aprox. 4 h a esta temperatura.

- 40 La regeneración se lleva a cabo mediante la separación por filtración con succión de componentes sólidos y lavado con una solución a del 10 al 20 %, con preferencia aprox. al 15 % de cloruro de amonio en agua. La fase orgánica luego se mezcla reiteradas veces con dioxano y se destila. El Boc-dialaninato protegido (VII) se usa entonces en el siguiente paso parcial en una solución de dioxano.

En el segundo paso parcial de esta etapa 3 se agregan normalmente por cada mol de Boc-dialaninato protegido (VII) no aislado de 10 a 20 mol, con preferencia de 11 a 15 mol, con especial preferencia aprox. 12 mol de ácido clorhídrico [por cada mol del compuesto (VII)] (en forma de una solución de 4 M en dioxano).

- 45 La adición del ácido clorhídrico se lleva a cabo de tal manera que la temperatura interna no exceda de 15 a 30 °C, con preferencia de 20 a 25 °C. Luego se agita durante de 5 a 24 h, con preferencia de 10 a 20 h, con especial preferencia aprox. de 12 a 16 h a esta temperatura.

La regeneración se lleva a cabo por filtración del sólido precipitado.

El rendimiento de los dos pasos parciales es casi cuantitativo (98 %) mientras que la síntesis que se conoce en la bibliografía produce solamente el 88 % de rendimiento en 2 etapas.

#### 50 Etapa 5

La etapa 5 del procedimiento de acuerdo con la invención es una etapa completamente nueva, en la que el

clorhidrato de fórmula (I) a partir del diclorhidrato de dialaninato (IX) se obtiene en condiciones muy específicas. Aquí, la cantidad estequiométrica de HCl se ajusta exactamente a la etapa de monoclorhidrato y se obtiene el producto de fórmula (I) según la invención en la modificación I cristalina.

5 En la etapa 5, el diclorhidrato de dialaninato (IX) se agita en una mezcla con un exceso de 10 a 25 veces, con preferencia de 12 a 20 veces, con especial preferencia aprox. 15 veces de alcohol/agua (contenido de agua del 0,5 al 5 % en vol., con preferencia del 1 al 3 % en vol., con especial preferencia aprox. del 2 % en vol., alcohol: isopropanol o n-propanol, con preferencia isopropanol), se filtra, se lava con alcohol y se seca. Alternativamente se puede usar solo alcohol sin la adición de agua.

10 El diclorhidrato de dialaninato (IX) se mezcla a de 10 a 35 °C, con preferencia de 15 a 30 °C, con especial preferencia de 23 a 28 °C con la mezcla de isopropanol-agua y luego se agita durante de 6 a 96 h, con preferencia de 12 a 84 h, con especial preferencia de 18 a 72 h a esta temperatura.

La regeneración se lleva a cabo mediante la filtración, reiterados lavados con el alcohol y secado. Si se agita en el disolvente de preferencia isopropanol, se aísla primero un solvato de isopropanol de baja estabilidad térmica por filtración y lavado que por el secado posterior pasa completamente a la forma cristalina de la modificación (I).

15 Dado que el compuesto de fórmula (I) se desarrolla en forma de un comprimido, hay una gran demanda de que el compuesto aislado de fórmula (I) se aisle en forma reproducible en una estequiometría de HCl exactamente definida y en una forma cristalina definida, para poder garantizar los contenidos en principio activo reproducibles en la producción de comprimidos y la biodisponibilidad reproducible. Se encontró sorprendentemente que se puede  
20 cristalizar el compuesto de fórmula (I) en isopropanol o n-propanol/agua (98:2), formándose la modificación I cristalina en forma reproducible, que tiene un punto de fusión de 156 a 166 °C.

Para la purificación adicional, el producto húmedo aislado puede agitarse nuevamente antes del secado en isopropanol o en una mezcla de n-propanol/agua (contenido de agua del 0,5 al 5 % en vol., con preferencia del 1 al 3 % en vol., con especial preferencia aprox. el 2 % en vol.) con un exceso de 10 a 25 veces, con preferencia de 12 a 20 veces, con especial preferencia de aprox. 15 veces durante de 1 a 36 h, con preferencia de 12 a 24 h. Después  
25 se filtra la mezcla, se lava y se seca a vacío.

Un objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra máximos de pico del ángulo 2 Theta a 6,5, 8,7 y 24,3.

30 Un objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra máximos de pico del ángulo 2 Theta a 6,5, 8,7, 18,3, 19,9, 20,7, 23,5 y 24,3.

Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el espectro Raman del compuesto muestra máximos de banda en 2907, 1004 y 598 cm<sup>-1</sup>.

35 Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el espectro Raman del compuesto muestra máximos de banda en 2907, 1539, 1515, 1182, 1004 y 598 cm<sup>-1</sup>.

Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el espectro Raman del compuesto máximos de banda en 2907, 1539, 1515, 1394, 1245, 1182, 1004 y 598 cm<sup>-1</sup>.

40 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el dicloruro de fórmula (IX) se agita durante varias horas en isopropanol o n-propanol/agua (98:2 v/v), a continuación se filtra, lava y se seca a vacío.

El disolvente preferente para el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I es isopropanol/agua (98:2 v/v).

45 Un intervalo de temperatura preferente para el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I es de 20 a 30 °C.

Otro objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I tal como se ha descrito anteriormente para el tratamiento de enfermedades.

50 Otro objeto de la presente invención es un fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I tal como se ha descrito anteriormente y que no contiene proporciones más grandes de otra forma del compuesto de fórmula (I) que la forma cristalina de la modificación I tal como se ha descrito anteriormente. Un fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I tal como se ha descrito anteriormente en más del 90 por ciento en peso en relación a la cantidad total del compuesto de fórmula (I) contenido en forma cristalina de la modificación I tal como se ha descrito anteriormente.

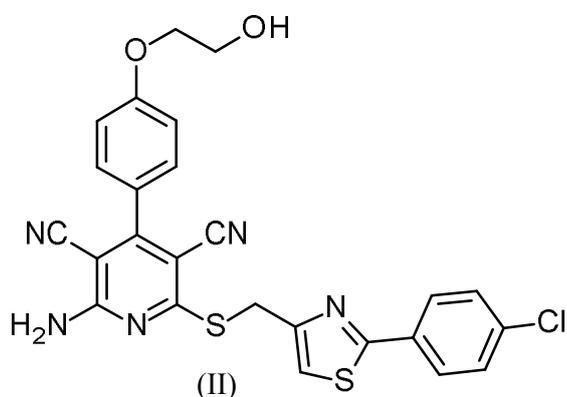
Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

5 Otro objeto de la presente invención es el procedimiento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I tal como se ha descrito anteriormente.

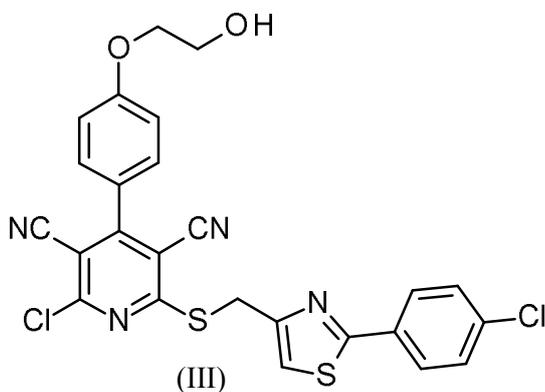
10 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque se agita el diclorhidrato de dialaninato (IX) en un exceso de una mezcla de isopropanol/agua (98:2 v/v) a temperatura ambiente y se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación I cristalina después del secado.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto (I), caracterizado porque

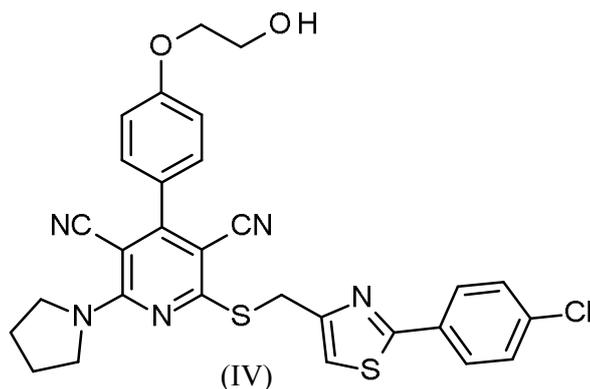
[A] se hace reaccionar en la etapa 1 en una reacción en un solo recipiente el compuesto de fórmula (II)



15 en presencia de un disolvente, de un catalizador de transferencia de fases, de un nitrito y de cloruro de cobre (II) y se hace reaccionar el producto intermedio obtenido de fórmula (III)

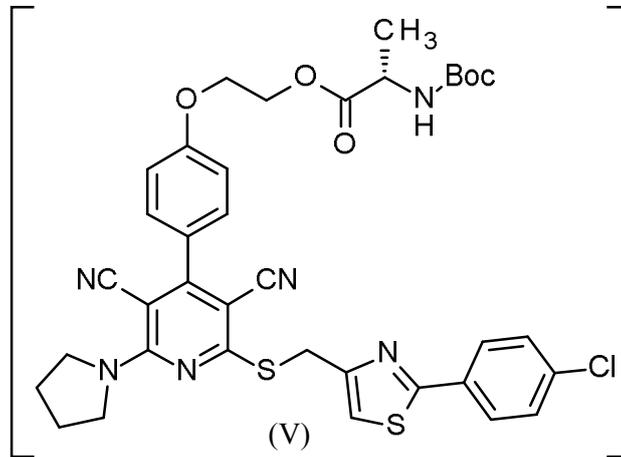


sin aislamiento, es decir en solución, con pirrolidina para dar el compuesto de fórmula (IV)



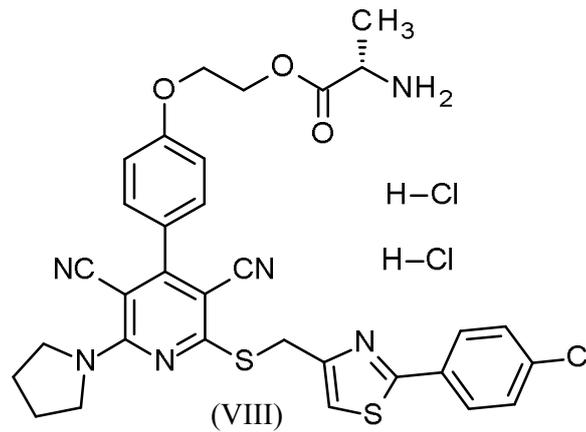
y

[B] este compuesto de fórmula (IV) así obtenido se hace reaccionar en una etapa 2 en una reacción en un solo recipiente con Boc-L-alanina en presencia del agente de condensación dicitohexilcarbodiimida (DCC) en combinación con 4-(dimetilamino)-piridina y en presencia de un disolvente para dar el Boc-alaninato (V) protegido



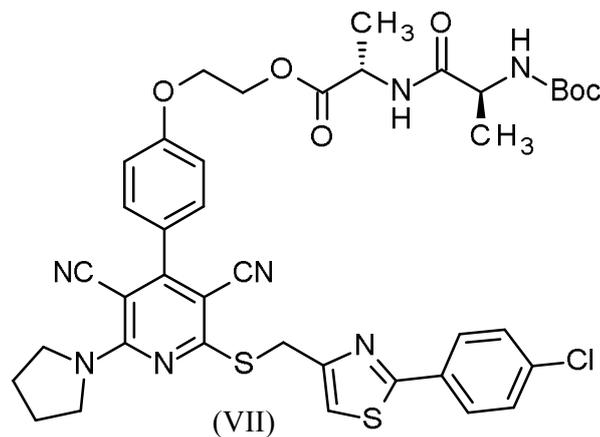
5

el cual se hace reaccionar sin aislamiento, es decir en solución, con ácido clorhídrico para dar el diclorhidrato de alaninato de fórmula (VIII)



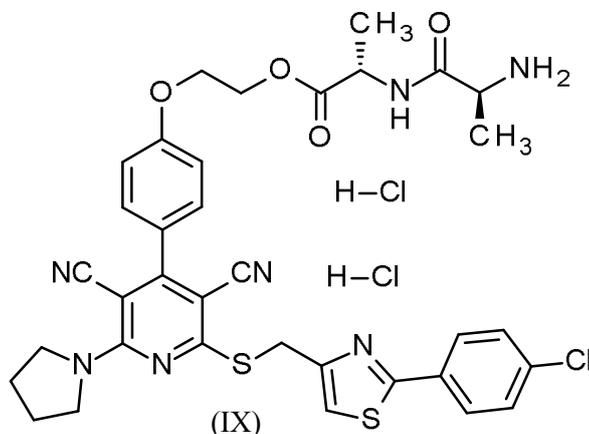
y

10 [C] este compuesto de fórmula (VIII) así obtenido se hace reaccionar en una etapa 3 en combinación con 4-(dimetilamino)-piridina y en presencia de un disolvente con Boc-L-alanina en presencia del agente de condensación dicitohexilcarbodiimida (DCC) para dar el Boc-dialaninato (VII) protegido



y

[D] este compuesto de fórmula (VII) así obtenido se hace reaccionar en una etapa 4 en presencia de un disolvente con ácido clorhídrico para dar el diclorhidrato de dialaninato de fórmula (IX)



5 y

[E] este compuesto de fórmula (IX) así obtenido se agita en una etapa 5 en un exceso de una mezcla de isopropanol o n-propanol/agua (98:2) a temperatura ambiente y se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación I cristalina después del secado.

10 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto (I) en la modificación I cristalina, caracterizado porque en la etapa 1 se aísla el producto intermedio de fórmula (III), es decir, se obtiene como sólido antes de hacerlo reaccionar adicionalmente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto (I) en la modificación I cristalina, caracterizado porque en la etapa 2 se aísla el Boc-alaninato protegido de fórmula (V), es decir, se obtiene como sólido antes de hacerlo reaccionar adicionalmente.

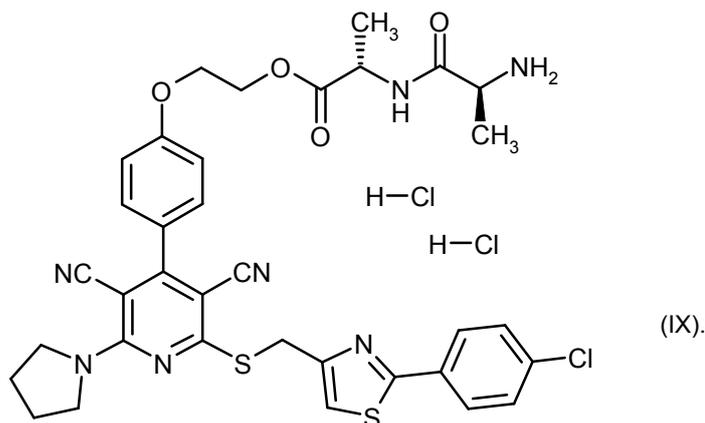
15 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto (I) en la modificación I cristalina, caracterizado porque no se aísla el Boc-dialaninato protegido de fórmula (VII) obtenido en la etapa 3 sino que se hace reaccionar adicionalmente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto (I), caracterizado porque en la etapa 1 se usa cloruro de benciltriethylamonio como catalizador de transferencia de fases.

20 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto (I), caracterizado porque en la etapa 1 se usa nitrito de terc-butilo como oxidante.

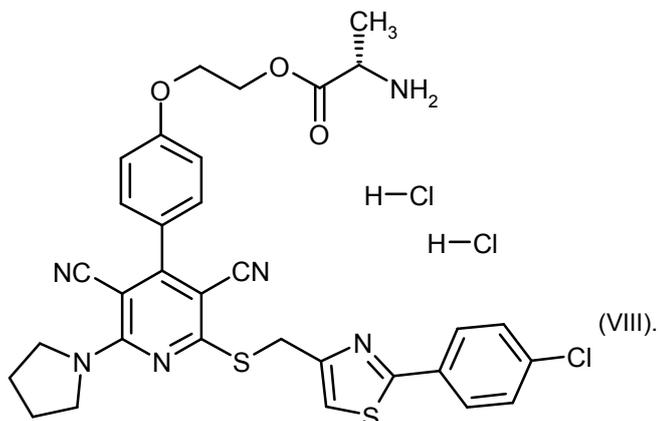
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto (I), caracterizado porque en la etapa 1 se usa cloruro de benciltriethylamonio como catalizador de transferencia de fases y nitrito de terc-butilo como oxidante.

25 Otro objeto de la presente invención es el diclorhidrato de dialaninato de fórmula (IX)



Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del diclorhidrato de dialaninato de fórmula (IX), caracterizado porque se hace reaccionar el diclorhidrato de alaninato de fórmula (VIII) con Boc-L-alanina en presencia de un agente de condensación (por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida) y en presencia de 4-(dimetilamino)-piridina en un disolvente (por ejemplo tetrahidrofurano) y se hace reaccionar el Boc-dialaninato protegido (VII) así obtenido ya sea sin aislamiento en solución o después de aislamiento con ácido clorhídrico en un disolvente (por ejemplo dioxano).

Otro objeto de la presente invención es el diclorhidrato de alaninato de fórmula (VIII)



Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de diclorhidrato de alaninato de fórmula (VIII), caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con Boc-L-alanina en presencia de un agente de condensación (por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida) y en presencia de 4-(dimetilamino)-piridina en un disolvente (por ejemplo tetrahidrofurano) y se hace reaccionar el Boc-dialaninato protegido (VII) así obtenido ya sea sin aislamiento en solución o después de aislamiento con ácido clorhídrico en un disolvente (por ejemplo tetrahidrofurano).

El compuesto de fórmula (I) generalmente se microniza y se formula en la farmacia. Se ha encontrado que el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I tiene muy buenas propiedades de estabilidad (incluso con un alto grado de humedad) y se puede almacenar sin problemas por > 2 años.

Con la nueva síntesis de acuerdo con la invención se ha logrado producir de manera muy eficaz el compuesto de fórmula (I). En términos de escalabilidad e implementación técnica el procedimiento ofrece ventajas significativas respecto al estado de la técnica. Comparado con los datos publicados, el rendimiento total es significativamente mayor, además se obtienen purezas excelentes en el principio activo. El nuevo procedimiento permite la preparación reproducible, económica del compuesto definido de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, cuya existencia hasta ahora no ha sido descrita en el estado de la técnica.

Sorprendentemente se encontraron tres modificaciones adicionales y un solvato de isopropanol del compuesto de fórmula (I). Estos pueden obtenerse micronizando primero el compuesto de fórmula (I) obtenido según el procedimiento de acuerdo con la invención y luego se trata de la siguiente manera:

La modificación II con un punto de fusión de 146 °C se obtuvo mediante el secado en un desecador sobre pentóxido de fósforo.

La modificación III con un punto de transformación de 134 °C se obtuvo suspendiendo el material micronizado primero en acetonitrilo, luego agitando durante 1 semana a temperatura ambiente y luego dejando reposar a temperatura ambiente hasta que el disolvente se haya evaporado.

La modificación IV con un punto de fusión de 122 °C se obtuvo disolviendo primero el material micronizado en metanol y luego dejando reposar a temperatura ambiente hasta que el disolvente se haya evaporado.

Se obtuvo un solvato de isopropanol agitando el intermedio diclorhidrato de dialaninato de fórmula (IX) a temperatura ambiente con isopropanol/agua (98:2), aislando el sólido y secando al aire a temperatura ambiente sin vacío.

Los compuestos de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I actúan como agonistas del receptor A1 de adenosina parcial y muestran un espectro de acción farmacológica valioso no previsible. Por tanto son adecuados para su uso como fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención solos o en combinación con uno o varios otros principios activos son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades, así por ejemplo enfermedades del sistema cardiovascular (enfermedades cardiovasculares), para la cardioprotección después de daños del corazón así como de enfermedades renales y del metabolismo.

A los efectos de la presente invención se entienden por enfermedades del sistema cardiovascular o enfermedades cardiovasculares por ejemplo los siguientes trastornos: hipertensión, trastornos vasculares periféricos y cardíacos, enfermedad coronaria, reestenosis coronaria como por ejemplo reestenosis después de dilatación con balón de vasos sanguíneos periféricos, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, angina de pecho estable e inestable, insuficiencia cardíaca, angina de Prinzmetal, disfunción isquémica persistente (miocardio hibernado), disfunción post-isquémica temporal (miocardio aturdido), insuficiencia cardíaca, taquicardia, taquicardia atrial, arritmias, fibrilación auricular y ventricular, fibrilación auricular persistente, fibrilación auricular permanente, fibrilación auricular con la función ventricular izquierda normal, fibrilación auricular con disfunción ventricular izquierda limitada, síndrome de Wolff-Parkinson-White, trastornos circulatorios periféricos, niveles elevados de fibrinógeno y de LDL de baja densidad así como aumento de las concentraciones de inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), especialmente enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

A los efectos de la presente invención el término insuficiencia cardíaca incluye tanto manifestaciones agudas como crónicas de la insuficiencia cardíaca, así como formas más específicas o relacionadas con la enfermedad, tales como insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, defectos cardíacos congénitos, valvulopatías, insuficiencia cardíaca en valvulopatías, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricúspide, insuficiencia tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, valvulopatías combinadas, miocarditis, miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, miocardiopatía alcohólica, enfermedades cardíacas por depósito, insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica y fases agudas de la exacerbación de una insuficiencia cardíaca existente (empeoramiento de la insuficiencia cardíaca).

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la reducción del área del miocardio afectada por un infarto y para la prevención de infartos secundarios.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la prevención y/o tratamiento de trastornos tromboembólicos, lesiones por reperfusiones después de isquemia, lesiones micro y macrovasculares (vasculitis), trombosis arteriales como venosas, edemas, isquemias como infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios, para la protección cardíaca en arterias coronarias en operaciones de Bypass (CABG), ATCP primarias, ATCP después de la trombólisis, ATCP de rescate, trasplantes de corazón y operaciones a corazón abierto, así como para la protección de órganos en trasplantes, operaciones de Bypass, exámenes con catéter cardíaco y otros procedimientos quirúrgicos.

Otros campos de indicación para los que pueden usarse los compuestos de acuerdo con la invención son por ejemplo la prevención y/o el tratamiento de enfermedades del tracto genitourinario, como por ejemplo vejiga irritable, disfunción eréctil y la disfunción sexual femenina, pero además también para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como por ejemplo dermatosis inflamatorias (psoriasis, acné, eczemas, neurodermatitis, dermatitis, queratitis, cicatrización, verrugas, sabañones), de enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (derrame cerebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), de estados de dolor, de enfermedades de cáncer (cáncer de piel, liposarcoma, carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, páncreas, pulmón, riñón, uréter, próstata y del tracto genital) así como para las náuseas y los vómitos asociados con la terapia del cáncer.

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

Finalmente, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden ser considerados para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes, especialmente diabetes mellitus, diabetes gestacional, diabetes insulino-dependiente y diabetes no-insulino-dependiente, de secuelas de la diabetes como por ejemplo retinopatía, nefropatía y neuropatía, de trastornos metabólicos (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad (adiposidad)) así como de arteriosclerosis y dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de triglicéridos en plasma postprandial, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemias combinadas), especialmente de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

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

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la

prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas 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, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

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

Otro objeto de la presente invención es compuestos de acuerdo con la invención para los procedimientos para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico y la dislipidemia.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o si se requiere 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 otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades anteriormente mencionadas.

20 Como combinación de principios activos se nombran por ejemplo y preferentemente: principios activos que alteran el metabolismo de los lípidos, antidiabéticos, antihipertensivos, agentes que actúan sobre la circulación sanguínea y/o agentes antitrombóticos, antioxidantes, antagonistas de los receptores de quimiocinas, inhibidores de la quinasa p38, agonistas NPY, agonistas de orexina, anorexígenos, inhibidores PAF-AH, antiflogísticos (inhibidores de COX, antagonistas del receptor de LTB4), analgésicos tales como aspirina, anti-depresivos y otros psicofármacos.

Son objeto de la presente invención especialmente combinaciones de al menos uno de los compuestos según la invención con al menos uno de los principios activos que alteran el metabolismo de los lípidos, un antidiabético, un principio activo antihipertensivo y/o un agente antitrombótico.

25 Los compuestos de la invención se pueden combinar preferentemente con uno o más:

- principios activos que alteran el metabolismo de los lípidos, por ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la expresión HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inductores del receptor de LDL, inhibidores de la absorción del colesterol, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, activadores de LpL, fibratos, niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  y/o PPAR- $\delta$ , moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, inhibidores de la ATP-citrato liasa, antagonistas de Lp(a), antagonistas del receptor de cannabinoides 1, agonistas del receptor de leptina, agonistas del receptor de bombesina, agonistas de los receptores de histamina así como de los antioxidantes/neutralizadores de radicales;
- 35 • antidiabéticos que se mencionan en la "Roten Liste" 2004/II, capítulo 12, así como por ejemplo y preferentemente aquellos del grupo de sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de la glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), oxadiazolidinonas, tiazolidinedionas, agonistas del receptor de GLP 1, antagonistas de glucagón, sensibilizadores de la insulina, agonistas del receptor de CCK 1, agonistas del receptor de leptina, inhibidores de las enzimas hepáticas que están implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la absorción de glucosa y de apertura del canal de potasio, tal como los que por ejemplo se dan a conocer en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861;
- 40 • principios activos antihipertensivos, por ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ECA, inhibidores de la renina, bloqueadores de los receptores beta, bloqueadores de los receptores alfa, antagonistas de la aldosterona, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la ECE, inhibidores de la ECA/NEP así como de los inhibidores de vasopeptidasa; y/o
- 45 • agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes
- diuréticos;
- 50 • antagonistas del receptor de vasopresina;
- nitratos orgánicos y donadores de NO;
- compuestos con efecto inotrópico positivo;
- compuestos que inhiben la descomposición del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tal como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de la PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil así como inhibidores de la PDE 3 como milrinona;
- 55 • péptidos natriuréticos como por ejemplo "péptido natriurético atrial" (ANP, anaritida), "péptido natriurético tipo B" o "péptido natriurético cerebral" (BNP, nesiritida), "péptido natriurético tipo C" (CNP) así como urodilatina;
- agonistas del receptor de la prostaciclina (receptor IP), tal como iloprost, beraprost, cicaprost;

- inhibidor del canal If (funny channel), tal como ivabradina;
- sensibilizadores de calcio, como por ejemplo y preferentemente levosimendán;
- suplementos de potasio;
- 5 • estimuladores independientes de NO, pero hemodependientes de la guanilato ciclasa, tales como los compuestos descritos especialmente en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- activadores de NO y activadores hemoindependientes de la guanilato ciclasa, tales como los compuestos descritos especialmente en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- 10 • inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos, tal como sivelestat y DX-890 (reltran);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señal, tal como inhibidores de tirosina quinasa, especialmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib; y/o
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, como por ejemplo etomoxir, dicloroacetato, ranolazina y trimetazidina.

15 Por los principios activos que alteran el metabolismo de los lípidos deben entenderse preferentemente los compuestos del grupo de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, agonistas del receptor de niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- $\alpha$ -, agonistas de PPAR- $\gamma$ -, agonistas de PPAR- $\delta$ -, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de reabsorción de ácidos biliares, antioxidantes/neutralizadores de radicales así como de los antagonistas del receptor de cannabinoide 1.

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

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

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como por ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamida, pactimibe, eflicimibe o SMP-797.

30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como por ejemplo y preferentemente ezetimibe, tiqueside o pamaqueside.

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

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

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, tales como por ejemplo y preferentemente D-tiroxina o 3,5,3'-triyodotironina (T3).

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

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

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista PPAR- $\gamma$  por ejemplo de la clase de las tiazolidinedionas, tales como por ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

50 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista PPAR- $\delta$ , tal como por ejemplo y preferentemente GW-501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico del ácido biliar, tal como por ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran

en combinación con un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, tal como por ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT)-inhibidores tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

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

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

10 Por antidiabéticos se entienden preferentemente insulina y derivados de insulina así como principios activos hipoglucémicos orales. La insulina y los derivados de insulina incluyen tanto las insulinas de origen animal, humano o biotecnológico y sus mezclas. Los principios activos hipoglucémicos orales comprenden preferentemente sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa y agonistas PPAR-gamma.

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

15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con una sulfonilurea, tal como por ejemplo y preferentemente tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida o gliclazida.

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

20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un derivado de meglitinida, tal como por ejemplo y preferentemente repaglinida o nateglinida.

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

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

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-gamma por ejemplo de la clase de las tiazolidinedionas, tales como por ejemplo y preferentemente pioglitazona y rosiglitazona.

30 Por los agentes antihipertensivos se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores beta, bloqueadores de los receptores alfa y diuréticos.

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

35 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de la angiotensina AII, tal como por ejemplo y preferentemente losartan, valsartan, candesartan, embusartan, olmesartan o telmisartan.

40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la ECA, tal como por ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

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

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

50 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético, tal como por ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torasemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerol, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de la aldosterona o antagonista del receptor de mineralocorticoides, tal como por ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.
- 5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de vasopresina, tal como por ejemplo y preferentemente conivaptan, tolvaptan, lixivaptan o SR-121463.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un nitrato orgánico o donador de NO, tal como por ejemplo y preferentemente nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, o en combinación con óxido nítrico inhalado.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un compuesto con efecto inotrópico positivo, tal como por ejemplo y preferentemente glucósidos cardiotónicos (digoxina), agonistas beta adrenérgicos y dopaminérgicos como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina.
- 20 Por agentes antitrombóticos se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos o de los anticoagulantes.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antiagregante plaquetario, tal como por ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, tal como por ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, dabigatrán, bivalirudina o clexane.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como por ejemplo y preferentemente tirofibán o abciximab.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del Factor Xa, tal como por ejemplo y preferentemente Rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparinas o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (HBMP).
- 35 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, tales como por ejemplo y preferentemente cumarina.
- 40 Dentro del alcance de la presente invención son particularmente preferentes las combinaciones que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención así como uno o varios principios activos seleccionados del grupo que consiste en los inhibidores de reductasa de la HMG-CoA (estatinas), diuréticos, bloqueadores de los receptores beta, nitratos orgánicos y donadores de NO, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina All, antagonistas de la aldosterona y antagonistas del receptor de mineralocorticoides, antagonistas del receptor de vasopresina, inhibidores de la agregación de trombocitos y anticoagulantes, así como su uso para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades anteriormente mencionadas.
- 45 A los efectos de la presente invención por conveniencia para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades renales agudas, se debe entender en especial la conveniencia para el tratamiento y/o la profilaxis de la insuficiencia renal aguda, así como fallo renal agudo (enfermedad primaria y enfermedad secundaria).
- A los efectos de la presente invención por conveniencia para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades renales crónicas, se debe entender en especial la conveniencia para el tratamiento y/o la profilaxis de la insuficiencia renal crónica, así como fallo renal crónico (enfermedad primaria y enfermedad secundaria).
- 50 A los efectos de la presente invención, el término insuficiencia renal aguda incluye manifestaciones agudas de la enfermedad renal, fallo renal y/o insuficiencia renal con y sin diálisis, así como enfermedades renales subyacentes o relacionadas tales como la hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, hipovolemia (por ejemplo deshidratación, pérdida de sangre), shock, glomerulonefritis aguda, síndrome urémico hemolítico (SUH), catástrofe vascular (trombosis arterial o venosa o embolia), ateroembolismo, fallo renal agudo por proteína Bence-Jones con plasmocitosis, obstrucción

supravesical aguda u obstrucción subvesical aguda, enfermedades renales inmunológicas tales como el rechazo al trasplante renal, enfermedades renales inducidas por el complejo inmunitario, dilatación tubular renal, hiperfosfatemia y/o enfermedades renales agudas, que se pueden caracterizar por la necesidad de diálisis. Por otra parte, con resección parcial del riñón, la deshidratación por diuresis forzada, aumento de la presión arterial no controlada con hipertensión maligna, obstrucción e infección del tracto urinario y amiloidosis así como trastornos del sistema con afectación glomerular, tales como trastornos del sistema reumatológicos-inmunológicos, como por ejemplo lupus eritematoso sistémico, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, nefropatía por analgésicos y acidosis tubular renal, además de enfermedades renales intersticiales agudas inducidas por contraste radiológico así como por fármacos.

A los efectos de la presente invención, el término insuficiencia renal crónica incluye manifestaciones crónicas de la enfermedad renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal con y sin diálisis, así como enfermedades renales subyacentes o relacionadas tales como la hipoperfusión renal, hipotensión intradiálítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, proteinuria glomerular y tubular, edemas renales, hematuria, glomerulonefritis primaria, secundaria así como crónica, glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa, síndrome de Alport, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, nefritis, enfermedades renales inmunológicas tales como el rechazo al trasplante renal, enfermedad renal inducida por el complejo inmunitario, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico que pueden estar caracterizados por ejemplo diagnósticamente por una disminución anómala de la eliminación de creatinina y/o agua, aumento anómalo de las concentraciones en sangre de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de las enzimas renales tales como por ejemplo glutamil sintetasa, alteración de la osmolaridad urinaria o diuresis, aumento de la microalbuminuria, macroalbuminuria, lesiones en los glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis, además, insuficiencia renal crónica en el caso de carcinomas de células renales, después de la resección parcial del riñón, deshidratación por diuresis forzada, aumento de la presión arterial no controlada con hipertensión maligna, obstrucción e infección del tracto urinario y amiloidosis así como trastornos del sistema con afectación glomerular, tales como trastornos del sistema reumatológicos-inmunológicos, como por ejemplo lupus eritematoso sistémico, así como estenosis de la arteria renal, trombosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, nefropatía por analgésicos y acidosis tubular renal. Además insuficiencia renal crónica basada en enfermedades renales intersticiales crónicas inducidas por contraste radiológico así como por fármacos, síndrome metabólico y dislipidemia. La presente invención también comprende el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de secuelas de la insuficiencia renal, tal como edema de pulmón, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, alteraciones electrolíticas (por ejemplo hiperpotasemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo óseo y en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, por lo general junto con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y su uso para los fines antes mencionados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin se pueden administrar de una forma adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

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

Para la administración por vía oral son adecuadas de acuerdo con el estado de la técnica, formas de administración funcionales, que liberan los compuestos de acuerdo con la invención en forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas que se disgregan rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina blanda o de gelatina rígida), grageas, granulados, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede tener lugar evitando de una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o mediante la absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral son adecuadas entre otras formas de administración las preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales o aerosoles nasales, comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para oídos y ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o endoprótesis vascular.

Son de preferencia las administraciones por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral e

intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede hacer de una manera convencional mezclando coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos coadyuvantes incluyen entre otras cosas agentes portadores (así por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, polioxisorbitanooleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tal como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tal como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/o del olor.

5 Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces en la administración por vía parenteral. En el caso de administración oral, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg / kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg / kg y muy particularmente preferente de 0,1 a 10 mg / kg de peso corporal.

15 Aun así eventualmente puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, a saber, dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento o intervalo en el que se administra. Por lo tanto en algunos casos puede ser suficiente con cantidades inferiores a la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En caso de administración de grandes cantidades puede ser recomendable dividir éstas en varias dosis individuales a lo largo del día.

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

Los porcentajes en los ensayos y ejemplos a continuación son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, las relaciones de dilución y las indicaciones de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren al volumen.

## 25 Parte experimental

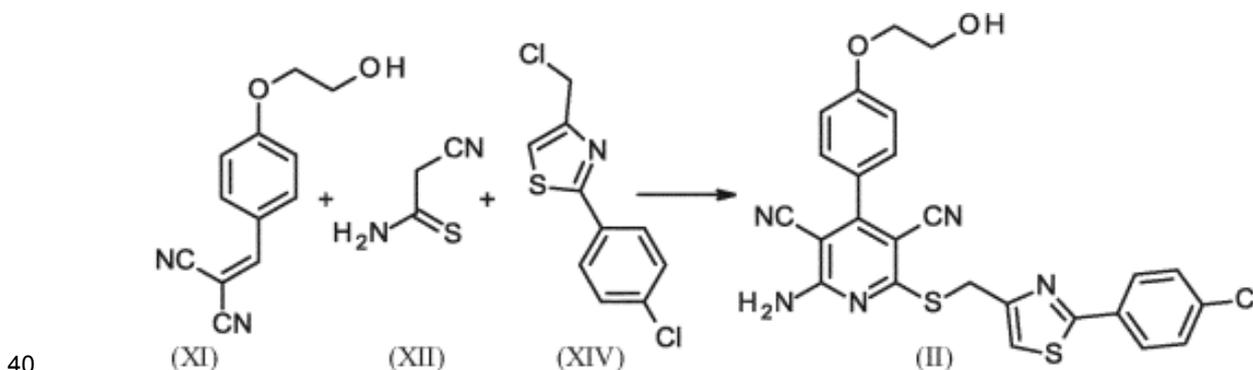
### Abreviaturas y acrónimos

DCC	diciclohexilcarbodiimida
DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
g	gramo
30 h	hora
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
kg	kilogramo
l	litro
min	minuto
35 EM	masa de espectrometría de masas
THF	tetrahidrofurano

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

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



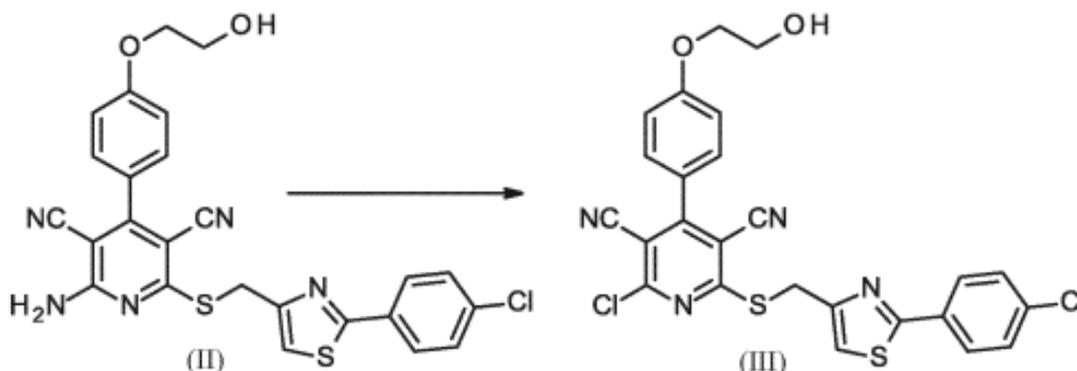
Se suspendieron 5,334 kg (24,90 mol) de 2-[4-(2-hidroxi)fenil]benziliden]malononitrilo (XI) y 1,309 kg (13,07 mol) de 2-cianotioacetamida (XII) en 27,4 kg (34,8 l) de metanol. Se calentó hasta 40 °C y se dosificaron 3,779 kg (37,35 mol) de trietilamina a como máximo 40 °C. Se agitó durante 3 h a 40 °C y se enfrió hasta temperatura ambiente. A la

solución de color marrón oscuro se agregó 3,147 kg (12,45 mol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol (XIV) y se agitó el contenido del recipiente a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión ahora existente se enfrió hasta 5 °C, se aisló mediante filtración y se lavó con un total de 11,7 kg (14,85 l) de metanol. El producto húmedo se secó a 50 °C en un armario de secado a vacío.

- 5 Se obtuvieron 4862 g o 75,1 % de la teoría de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo como un sólido de color beige-verdoso (contenido 95,5 %, ESTD). Procedimiento de HPLC A: tiempo de retención aprox. 14,1 min.

### Ejemplo 2

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

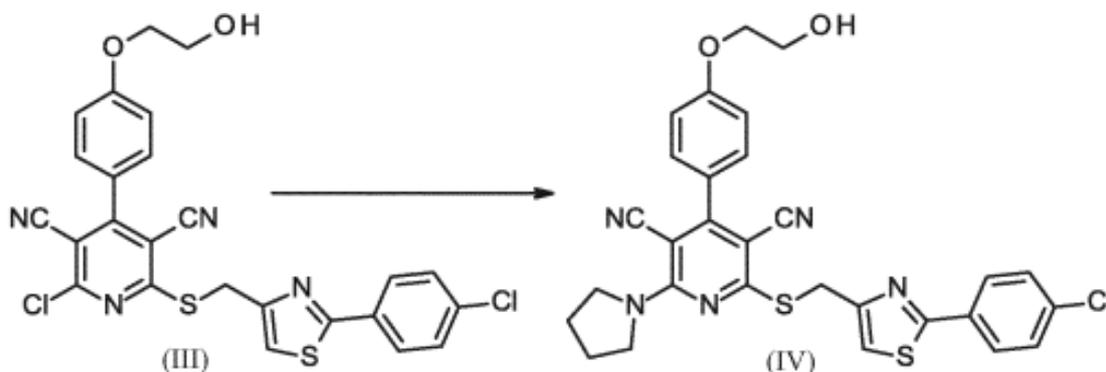


- 10 Se disolvieron 1,75 kg (7,68 mol) de cloruro de benciltriethylamonio en 14,0 kg (17,8 l) de acetonitrilo a temperatura ambiente. A esto se agregaron 2,0 kg (3,846 mol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo (II). A la suspensión luego se agregaron 1,66 kg (12,35 mol) de cloruro de cobre (II), se aclaró con 1,00 kg (1,27 l) de acetonitrilo y se calentó hasta 50 °C. A esta temperatura se dosificaron 15 793 g (7,69 mol) de nitrato de terc-butilo y se aclaró con 1,00 kg (1,27 l) de acetonitrilo. El contenido del recipiente se agitó durante 3 h a 50 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó con 9,0 kg (10,0 l) de acetato de etilo y 10 kg (10 l) de agua. Después de la decantación se separó la fase acuosa y se agitó nuevamente con 10 kg (10 l) de agua. Después de una nueva decantación se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó por tercera vez con 10 kg (10 l) de agua, añadiéndose además 3,6 kg (4,0 l) de acetato de etilo adicional. De la fase orgánica se extrajo con 20 30 kPa y a 42 °C de temperatura interna máxima 15,5 l del destilado. A la suspensión restante se añadieron 9,6 kg (12,1 l) de metanol y el contenido del recipiente se agitó durante 1 h a reflujo (aprox. 67 °C). La suspensión restante se separó por filtración con succión y se lavó con un total de 8 kg (10,1 l) de metanol. El producto húmedo se secó durante la noche a 50 °C en un armario de secado a vacío en forma constante.

- 25 Se obtuvieron 1636 g o 78,8 % de la teoría de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo como un polvo de color ocre.

### Ejemplo 3

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



Se suspendieron 1,60 kg (2,966 mol) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo (III) en 27,2 kg (34,4 l) de metanol. A esto se dosificaron durante 30 min 1,58 kg (22,24 mol) de pirrolidina de tal manera que no se supere la temperatura interna de 30 °C. Luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación durante 1 h a reflujo (65-66 °C). Se enfrió hasta temperatura ambiente, se separó por filtración el sólido y se lavó con un total de 7,6 kg (9,6 l) de metanol. El producto húmedo se secó a 50 °C a vacío.

Se obtuvieron 1549 g o el 91,0 % de la teoría de 2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,5-dicarbonitrilo como un polvo beige.

Procedimiento de HPLC B: tiempo de retención aprox. 12,0 min.

10 Como componentes secundarios se obtienen típicamente:

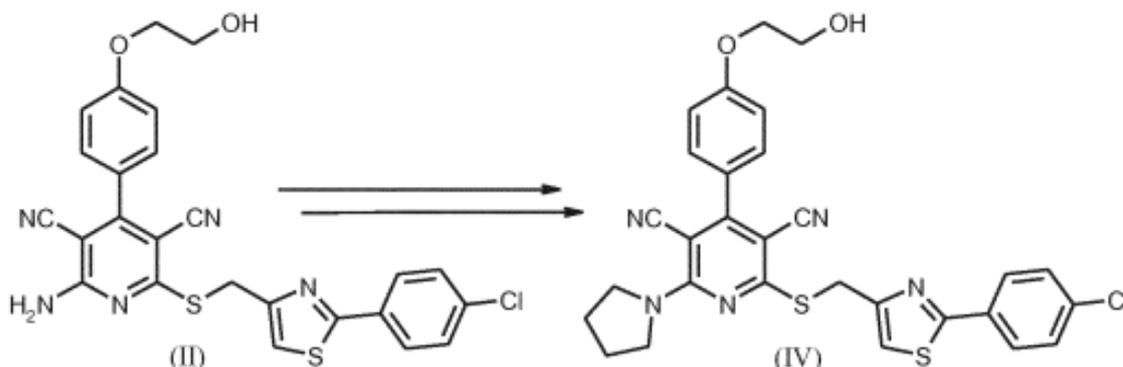
N-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-diciano-4-[4-(hidroxietoxi)fenil]piridina-2-il]acetamida ("aminoacetilmercaptotiazolo-piridina") con un contenido típico del 0,2 %. Procedimiento de HPLC B: tiempo de retención relativo 0,56 (aprox. 7,3 min.).

15 2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo (II) con un contenido típico del 0,3 %. Procedimiento de HPLC B: tiempo de retención relativo 0,62 (aprox. 8,1 min.).

2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-hidroxi-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo ("hidroximercaptotiazolopiridina") con un contenido típico del 0,3 %. Procedimiento de HPLC B: tiempo de retención relativo 1,32 (aprox. 17,3 min.).

#### Ejemplo 4

20 2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,5-dicarbonitrilo (IV)



#### 1° paso parcial

Se disolvieron 1,23 kg (5,38 mol) de cloruro de benciltriethylamonio en 10,9 kg (13,9 l) de acetonitrilo a temperatura ambiente. A eso se agregaron 1,40 kg (2,69 mol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo (II). A la suspensión luego se agregaron 1,16 kg (8,62 mol) de cloruro de cobre (II), se aclaró con 0,42 kg (0,523 l) de acetonitrilo y se calentó hasta 50 °C. A esta temperatura se dosificaron 0,56 kg (5,38 mol) de nitrito de terc-butilo (aprox. al 90 %, contenido no incluido en los cálculos) y se aclaró con 0,28 kg (0,36 l) de acetonitrilo. El contenido del recipiente se agitó durante 4 h a 50 °C. Se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con 17,0 kg (19,6 l) de acetato de isopropilo y 7,25 kg (13,9 mol) de ácido clorhídrico al 7 %. Después de la decantación se separó la fase acuosa y se agitó nuevamente con 7,25 kg (13,9 mol) de ácido clorhídrico al 7 %. Después de una nueva decantación (10 min) se separó la fase acuosa. La fase orgánica se agitó por tercera vez con 8,4 kg (7,0 l) de una solución salina saturada. Luego se separaron las fases y se separó la fase acuosa inferior. Se filtró la fracción fina precipitada de la fase orgánica superior de color marrón claro sobre una placa de filtro. A este respecto se aclaró con 0,54 kg (0,62 l) de acetato de isopropilo y se lavó. La solución así obtenida se usó sin tratamiento adicional en la etapa siguiente.

El peso resultante de la solución ascendía a 27,34 kg. Con respecto al uso de 2,69 mol, la solución contenía aritméticamente 1,45 kg de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo.

#### 2° paso parcial

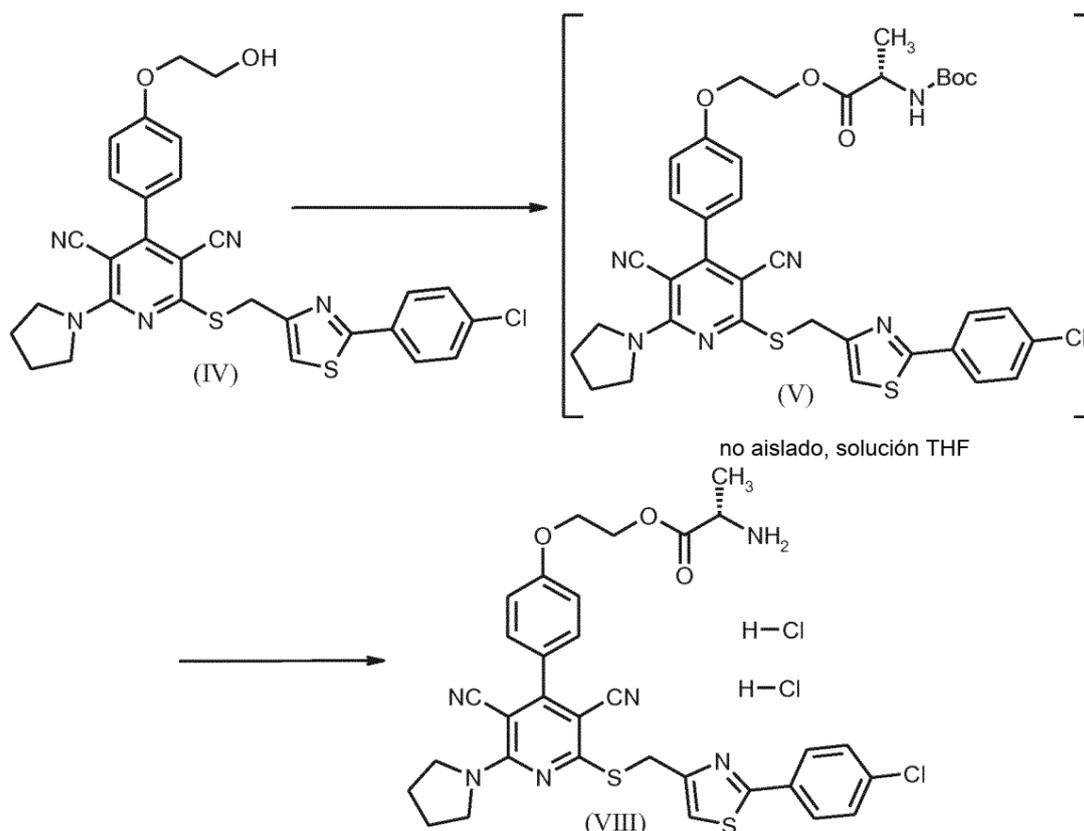
40 A la solución producida en el primer paso parcial de 27,34 kg (2,69 mol) de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo en acetato de isopropilo se agregaron 5,51 kg (7,01 l) de metanol y se dosificaron 0,77 kg (10,77 mol) de pirrolidina. La adición se mantuvo por enfriamiento en como máximo 25 °C. La mezcla se continuó agitando durante 2 h a temperatura ambiente y se calentó durante la noche a

reflujo (65-66 °C). Se enfrió hasta aprox. 20 °C, se agitó durante 2 h a aprox. 20 °C, se enfrió adicionalmente hasta aprox. 5 °C y se siguió agitando durante 1 h. Después se separó por filtración con succión, se aclaró y se lavó con un total de 5,34 kg (6,8 l) de metanol. El producto húmedo (1,42 kg) se secó a 50 °C a vacío.

- 5 Se obtuvieron 1300 g (2,26 mol) o el 84,1 % de la teoría de 2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,5-dicarbonitrilo a lo largo de ambas etapas como un polvo de color beige-amarillo.

### Ejemplo 5

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



10

#### 1° paso parcial

- 15 Se dispusieron 1,250 kg (2,177 mol) de 2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,5-dicarbonitrilo (IV), 577 g (3,048 mol) de Boc-L-alanina y 8,25 kg (9,4 l) de THF. A la suspensión se añadieron 133 g (1,093 mol) de DMAP y se dosificó una solución de 674 g (3,268 mol) de DCC y 2,52 kg (2,9 l) de THF a aprox. 20 °C. El contenido del recipiente se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La dicianolurea precipitada se separó por filtración con succión y se lavó con un total de 2,14 kg (2,4 l) de THF. El filtrado resultante de aprox. 14,5 kg se concentró a vacío hasta tener una cantidad de 3,2 kg. Esta solución de Boc-L-alaninato (V) se usa sin tratamiento adicional en la etapa siguiente.

#### 2° paso parcial

- 20 Se diluyeron 3,2 kg (2,177 mol) de solución de Boc-L-alaninato (V) del 1° paso parcial con 11,9 kg de THF. Luego se dosificaron 6,90 kg (26,15 mol) de una solución de HCl 4 M en dioxano a aprox. 23 °C (20-25 °C) de temperatura interna. Finalmente se agitó el contenido del recipiente durante 12 h a aprox. 23 °C (20-25 °C). El sólido precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con un total de 19,0 kg (21,0 l) de THF. El producto húmedo se secó a 40 °C a vacío durante 20 h.
- 25 Esto dio un peso resultante de 1719 g de diclorhidrato de L-alaninato de 2-{4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo a lo largo de ambas etapas. Calculado con el peso molecular de diclorhidrato de L-alaninato de 2-{4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo esto dio lugar a un rendimiento formal del 109 % de la teoría. El rendimiento

formal calculado sobre el 100 % es debido a los residuos de reactivos y disolventes así como sustancialmente por el clorhidrato de dimetilaminopiridina, que está contenido en el producto aislado. Estas impurezas no representan una degradación del intermedio diclorhidrato de alaninato (VIII) porque todos los reactivos van a usarse nuevamente en la siguiente etapa y de esta manera se van a purificar por completo de estas impurezas la etapa subsiguiente Boc-

5

dialaninato (VII) o diclorhidrato de dialaninato (IX).

Procedimiento de HPLC C: tiempo de retención aprox. 13,1 min.

Como componentes secundarios se obtienen típicamente:

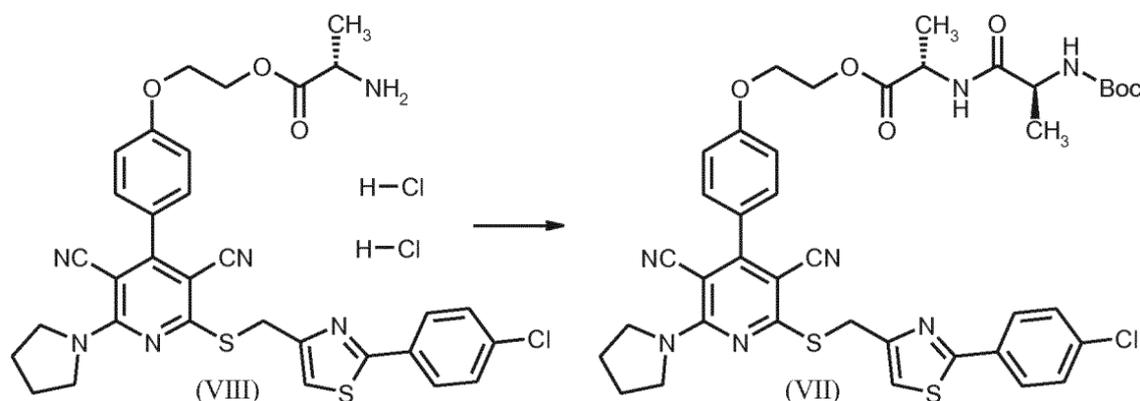
N,N-dimetilpiridina-4-amina (dimetilaminopiridina) con un contenido típico del 8 al 10 %. Procedimiento de HPLC C: tiempo de retención relativo 0,15 (aprox. 1,8 min.).

10 L-Alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-hidroxipiridin-4-il]fenoxi}etilo ("hidroxi-alaninato") con un contenido típico del 0,3 %. Procedimiento de HPLC C: tiempo de retención relativo 0,77 (aprox. 9,2 min.).

15 2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,5-dicarbonitrilo (IV) con un contenido típico del 0,5 al 1 %. Procedimiento de HPLC C: tiempo de retención relativo 1,71 (aprox. 20,5 min.).

### Ejemplo 6

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



20 Se dispusieron 1,650 kg (2,298 mol) de diclorhidrato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo (VIII), 14,7 kg de THF y 562 g (4,599 mol) de DMAP y se agitó a 20-25 °C. Luego se agregaron 522 g (2,757 mol) de Boc-L-alanina a 20-25 °C. Luego se dosificó una solución de 570 g (2,761 mol) de DCC y 3,10 kg de THF, se aclaró con 200 g de THF y se agitó durante 4 h a 20-25 °C. La urea precipitada se separó por filtración y se lavó con un total de 2,60 kg de THF. La solución

25 resultante se lavó tres veces con 5,2 kg de una solución acuosa al 15 % de cloruro de amonio en agua cada vez. De la fase orgánica humedecida con agua se tomó con 20 kPa y como máximo 50 °C de temperatura interna una cantidad de 9,4 kg de destilado. Al residuo que queda se le agregaron 7,7 kg de dioxano y con 20 kPa hasta como máx. 60 °C de temperatura interna se tomó nuevamente una cantidad de 10,2 kg de destilado. Al residuo se le agregaron nuevamente 7,7 kg de dioxano y con 20 kPa hasta como máx. 70 °C de temperatura interna se tomaron

30 7,9 kg de destilado. Al residuo se le agregaron por tercera vez 7,7 kg de dioxano y con 20 kPa hasta como máx. 70 °C de temperatura interna se tomó una última cantidad de 7,9 kg de destilado. Finalmente se agregaron 6,7 kg de dioxano al residuo y se separó por filtración el contenido del recipiente para eliminar pequeñas cantidades de sólidos.

35 El filtrado se dosificó a 20-25 °C mediante agitación a una cantidad cargada de 22,3 kg de diisopropiléter. Se aclaró con 1,1 kg de dioxano. El sólido precipitado se filtró a 20-25 °C. Se lavó con 8,4 kg de diisopropiléter. La torta húmeda se agitó con 5,2 kg de etanol a temperatura ambiente durante aprox. 1 h, luego se filtró y se lavó con 4,9 kg de etanol. El producto húmedo se secó a vacío en un armario de secado a 50 °C de temperatura de camisa.

40 Se obtuvieron 1403 g en este momento. Correspondió a un rendimiento del 74,8 % de la teoría de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo sin considerar el diclorhidrato de alaninato (VIII). Procedimiento de HPLC D: tiempo de retención aprox. 11,9 min.

Como componentes secundarios se obtienen típicamente:

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

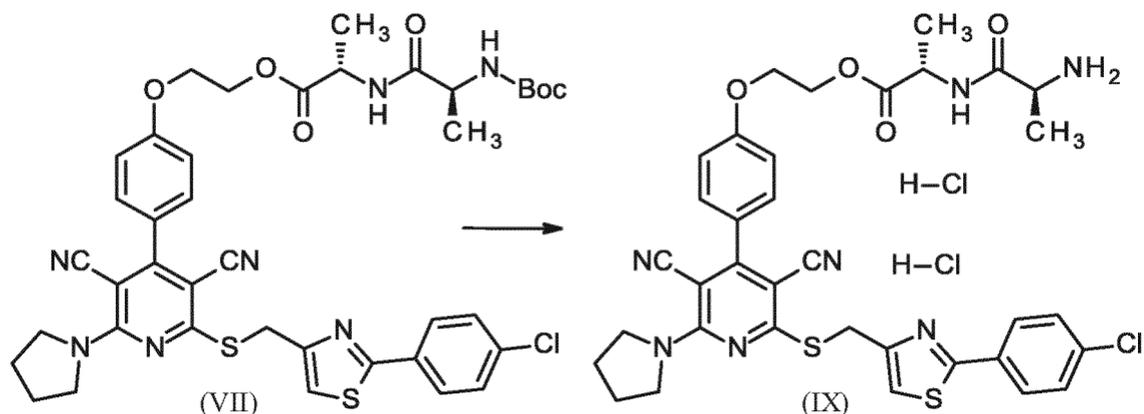
diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo ("Boc-trialaninato") con un contenido típico del 0,4 %.  
 Procedimiento de HPLC D: tiempo de retención relativo 0,89 (aprox. 10,6 min.).

N-(terc-Butoxicarbonil)-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo ("Boc-alaninatos", V) con un contenido típico del 0,3 %.

5 Procedimiento de HPLC D: tiempo de retención relativo 1,19 (aprox. 14,1 min.).

### Ejemplo 7

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



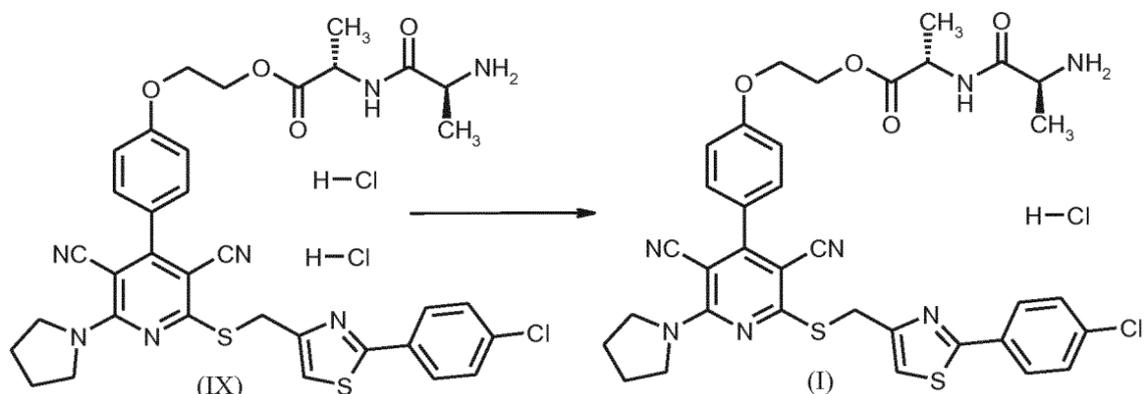
10 Se dispusieron 1440 g (1,76 mol) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo (VII). A ello se agregaron 26,0 kg de diclorometano y agitando se calentó hasta 40 °C. La solución ligeramente turbia se filtró mientras todavía estaba caliente y se aclaró con 2,0 kg de diclorometano. A presión atmosférica se extrajo aprox. 16,6 kg (aprox. 12,5 l) de destilado con una temperatura de impulsión de como máximo 60 °C. El residuo restante se diluyó con 3,5 kg de diisopropiléter. Para

15 ello se dosificaron 5,56 kg (21,2 mol) de HCl 4 M en dioxano a 20-25 °C, se aclaró con 200 g de dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 h). El sólido incoloro precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con 18,6 kg de diclorometano en tres porciones iguales. A continuación se lavó la torta con 13,5 kg de isopropanol. Luego se retiró la torta húmeda y se secó durante 6 h en un armario de secado a vacío a 50 °C.

20 Se obtuvieron 1349 g o el 96,9 % de la teoría de diclorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo.

### Ejemplo 8

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



25 El peso resultante de 1349 g de diclorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo (IX) secado se agitó en 21 kg de isopropanol/agua (98:2 v/v) durante 67 h a temperatura ambiente, luego se filtró y se lavó con 9,6 kg de isopropanol. El producto se secó durante 16 h a 50 °C en un armario de secado a vacío en forma constante.

30 Se obtuvieron 1185 g (1,57 mol) o el 88,2 % de la teoría [haciendo referencia al uso de Boc-dialaninato protegido (VII)] o el 91,8 % de la teoría [haciendo referencia al diclorhidrato de dialaninato (IX)] de monoclorhidrato de L-alanil-L-alaninato de

2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo como un polvo incoloro.

Procedimiento de HPLC E: tiempo de retención aprox. 15,1 min.

Como componentes secundarios se obtienen típicamente:

5 L-alanil-L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo ("trialaninatos") con un contenido típico del 0,4 %. Procedimiento de HPLC E: tiempo de retención relativo 0,88 (aprox. 13,3 min.).

10 L-Alanil-D-alaninato de rac 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo ("D,L-dialaninatos") con un contenido típico del 0,1 %. Procedimiento de HPLC E: tiempo de retención relativo 1,07 (aprox. 16,2 min.).

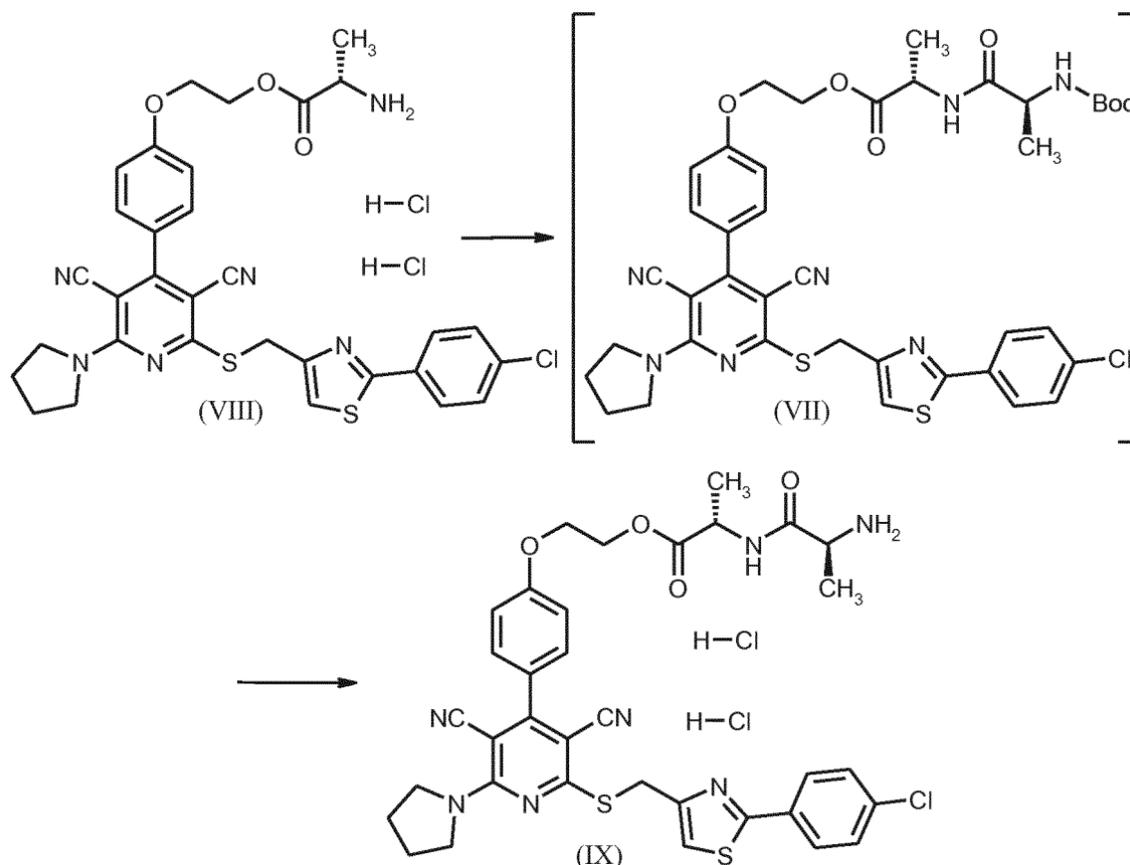
L-Alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo ("alaninato") con un contenido típico de 0,3 %. Procedimiento de HPLC E: tiempo de retención relativo 1,35 (aprox. 20,4 min.).

15 2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,5-dicarbonitrilo (V) con un contenido típico del 0,3 %. Procedimiento de HPLC E: tiempo de retención relativo 1,60 (aprox. 24,1 min.).

N-(terc-Butoxicarbonil)-L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etilo ("Boc-dialaninatos") con un contenido típico del 0,1 %. Procedimiento de HPLC E: tiempo de retención relativo 2,35 (aprox. 35,5 min.).

### Ejemplo 9

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



#### 1º paso parcial

25 Se dispusieron 1,37 kg (1,908 mol) de diclorhidrato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo (VIII), 12,2 kg de THF y 466 g (3,813 mol) de DMAP y se agitó a 20-25 °C. Luego se agregaron 432 g (2,281 mol) de Boc-L-alanina a 20-25 °C. Luego se dosificó una solución de 473 g (2,291 mol) de DCC y 2,33 kg de THF, se aclaró con 400 g de THF y se agitó durante 4 h a

20-25 °C. La urea precipitada se separó por filtración y se aclaró con un total de 2,40 kg de THF. La solución resultante se lavó tres veces con 4,3 kg de una solución acuosa al 15 % de cloruro de amonio en agua cada vez. De la fase orgánica se tomó con 20 kPa y como máx. 50 °C de temperatura interna una cantidad de 8,2 kg de destilado. Al residuo restante se le agregaron 6,9 kg de dioxano y con 20 kPa hasta como máx. 60 °C de temperatura interna se tomó nuevamente 9,6 kg de destilado. Al residuo se agregaron nuevamente 6,9 kg de dioxano y con 20 kPa hasta como máx. 70 °C de temperatura interna se tomaron 6,9 kg de destilado. Al residuo se le agregaron por tercera vez 6,9 kg de dioxano con 20 kPa hasta como máx. 70 °C de temperatura interna se tomó una última cantidad de 6,2 kg de destilado. Finalmente se agregaron 19,0 kg de dioxano al residuo, se filtró el contenido del recipiente para eliminar pequeñas cantidades de sólidos y se aclaró con 3,6 kg de dioxano.

10 La solución resultante (aprox. 24,2 kg) se usó en esta forma en el 2º paso parcial.

#### 2. paso parcial

Se dispusieron 24,2 kg (1,908 mol) de la solución del 1º paso parcial y se agitó a 20 °C. Se dosificaron 6,01 kg (22,89 mol) de una solución de aprox. 4,0 M de HCl en dioxano a aprox. 20 °C temperatura interna y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se filtró el contenido del recipiente, se aclaró con un total de 10,1 kg de dioxano, se lavó y se secó a 50 °C a vacío.

#### **Ejemplo 10**

Clorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo – Adecuación del ejemplo 44 del documento WO 2010/086101

Se dispusieron 1,5 g (1,837 mmol) del Boc-dialaninato protegido (VII) en 24 ml de diclorometano. La mezcla se calentó brevemente a reflujo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche después de haber adicionado 18,37 ml de una solución de 1 N de cloruro de hidrógeno en éter dietílico, a temperatura ambiente. El sólido resultante se separó por filtración con succión y se lavó 2 veces con aprox. 20 ml de éter dietílico cada vez. Después de secar durante la noche a vacío a 50 °C se obtuvieron 1,43 g del compuesto diana.

La determinación de cloruro dio un contenido del 7,8 por ciento en peso, lo que corresponde aproximadamente a 1,7 mol de HCl por mol del cuerpo básico heterocíclico.

El difractograma de rayos X de este compuesto diana se obtuvo en las condiciones especificadas a continuación (véase la figura 5).

#### **Condiciones/procedimientos de HPLC**

##### Procedimiento A

30 Zorbax Bonus RP; 150 × 3 mm; 3,5 µm  
Temperatura del horno: 40 °C; volumen de inyección: 2 µl; velocidad de flujo: 0,5 ml/min  
Fase móvil A: 1,36 g de dihidrogenofosfato de potasio + 1,15 g de ácido fosfórico conc. (85 % en agua) / 1 l de agua;  
Fase móvil B: acetonitrilo;  
35 Gradiente lineal con pasos: 0': 10 % de B; 12': 66 % de B; 25': 80 % de B; 35': 80 % de B  
Detección UV: 0' a 4': 265 nm, 4' a 35': 300 nm.

##### Procedimiento B

40 Zorbax Bonus RP; 150 × 3 mm; 3,5 µm  
Temperatura del horno: 40 °C; volumen de inyección: 2 µl; velocidad de flujo: 0,7 ml/min  
Fase móvil A: 1,36 g de dihidrogenofosfato de potasio + 1,15 g de ácido fosfórico conc. (85 % en agua) / 1 l de agua;  
Fase móvil B: acetonitrilo;  
Gradiente lineal con pasos: 0': 50 % de B; 20': 80 % de B; 50': 80 % de B  
Detección UV: 300 nm.

##### Procedimiento C

45 Zorbax Bonus RP; 150 × 3 mm; 3,5 µm  
Temperatura del horno: 40 °C; volumen de inyección: 3 µl; velocidad de flujo: 0,7 ml/min  
Fase móvil A: 1,36 g de dihidrogenofosfato de potasio + 1,15 g de ácido fosfórico conc. (85 % en agua) + 1 g de ácido hexanosulfónico-sal sódica / 1 l de agua;  
50 Fase móvil B: 50 ml de metanol / 1 L de acetonitrilo;  
Gradiente lineal con pasos: 0': 10 % de B; 5': 40 % de B; 13': 50 % de B; 20': 75 % de B; 30': 80 % de B; 35': 80 % de B  
Detección UV: 250 nm.

Procedimiento D

5 Zorbax RRHD Eclipse Plus C8; 100 × 2,1 mm; 1,8 μm  
 Temperatura del horno: 30 °C; volumen de inyección: 2 μl; velocidad de flujo: 0,5 ml/min  
 Fase móvil A: 0,5 ml de ácido fosfórico conc. (85 % en agua) / 1 l de agua;  
 Fase móvil B: 300 ml de metanol / 1 l de acetonitrilo;  
 Gradiente lineal con pasos: 0': 60 % de B; 20': 80 % de B; 30': 95 % de B  
 Detección UV: 290 nm.

Procedimiento E

10 Zorbax YMC Triart C18; 100 × 3 mm; 1,9 μm  
 Temperatura del horno: 20 °C; volumen de inyección: 3 μl; velocidad de flujo: 0,6 ml/min  
 Fase móvil A: 1,5 g de acetato de amonio + 3,5 ml de ácido acético al 1 % en agua / 1 l de agua;  
 Fase móvil B: 50 ml de metanol / 1 l de acetonitrilo;  
 Gradiente lineal con pasos: 0': 53 % de B; 30': 70 % de B; 40': 75 % de B; 45': 75 % de B  
 Detección UV: 300 nm.

15 **Parámetros de medición de la difracción de rayos X para la medición del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de las modificaciones I, II, III y IV:**

20 Eje de escaneo 2 Theta  
 Temperatura de la medición [°C] 25  
 Material anódico Cu  
 K-Alpha1 [Å] 1,54060  
 Configuración del generador 40 mA, 40 kV  
 Tipo de difractómetro difractómetro de transmisión  
 Monocromador de haz primario Sí  
 Rotación de muestra Sí

25 *Tabla 1: picos máximos del ángulo 2 Theta*

Pico máximo [2 Theta]			
modificación I	modificación II	modificación III	modificación IV
4,3	3,7	3,1	3,0
5,4	4,0	6,2	6,0
6,5	6,4	8,0	9,0
8,7	7,5	10,0	12,1
9,8	9,1	10,4	13,7
10,8	9,5	12,3	15,3
11,8	10,5	13,2	17,0
13,0	12,5	15,2	20,8
13,9	13,7	15,7	21,3
14,9	14,1	16,5	22,8
15,4	14,8	18,3	25,2
16,0	15,1	19,2	27,5
16,3	15,7	19,8	29,2
17,1	16,3	21,1	31,0
18,2	17,0	22,0	
18,3	17,5	22,7	
18,9	19,3	24,0	

ES 2 744 227 T3

19,7	19,7	26,0	
------	------	------	--

(continuación)  
Pico máximo [2 Theta]

modificación I	modificación II	modificación III	modificación IV
19,9	22,8	27,0	
20,2	23,8	29,7	
20,7	24,9	31,5	
21,5	25,4	32,5	
22,6	26,7	33,7	
23,0	27,5		
23,5	34,7		
23,7			
24,3			
24,9			
25,6			
26,3			
27,4			
28,4			
29,3			
30,3			
31,6			
32,9			
35,8			
37,3			

**Condiciones de medición para la espectroscopia Raman para la medición del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de las modificaciones I, II, III y IV así como en forma del solvato de isopropanol:**

5	Dispositivo	Bruker Raman RFS 100/S
	Número de exploraciones	64
	Resolución	2 – 4 cm <sup>-1</sup>
	Potencia de láser	50 mW
	Longitud de onda de láser	1064 nm

10

Tabla 2: máximos de banda [ $\text{cm}^{-1}$ ] en el espectro Raman

Máximos de banda [ $\text{cm}^{-1}$ ]				
modificación I	modificación II	modificación III	modificación IV	solvato de isopropanol
3102	3066	3071	3073	3090
3069	2944	2973	2988	3074
2965	2212	2946	2942	2987
2939	1607	2879	2883	2939
2907	1595	2217	2212	2880
2211	1534	1609	1610	2209
1610	1501	1596	1597	1728
1596	1454	1546	1523	1666
1539	1401	1525	1503	1609
1515	1323	1497	1451	1595
1498	1241	1449	1400	1551
1447	1188	1400	1326	1539
1402	1135	1326	1224	1526
1394	1093	1294	1186	1517
1338	739	1267	1112	1495
1325	650	1185	1093	1447
1295	526	1162	737	1399
1245	419	1133	650	1391
1225		1090	629	1339
1182		774	529	1320
1163		737	444	1295
1133		647	417	1253
1095		627	361	1231
1018		531	322	1174
1004		506		1136
883		424		1092
783		362		1015
736		317		956
646		272		939
627				921
598				879
527				819
506				781
420				763
361				734
337				645
315				627
294				529
270				505
227				453
				421
				361
				328
				315
				267
				225
				120
				163

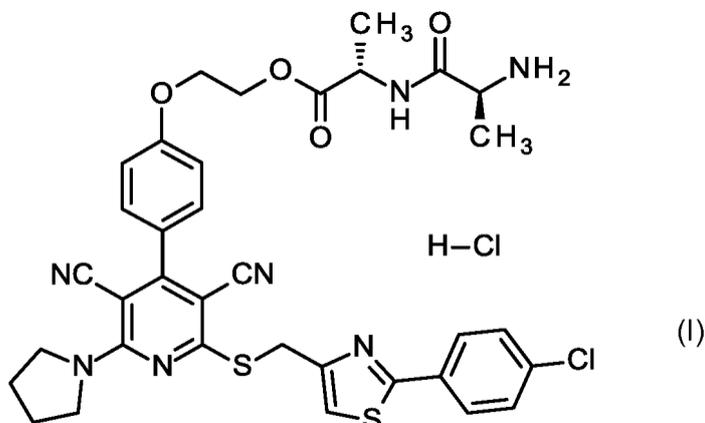
**Descripción de las figuras:**

- 5 **Figura 1:** difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I  
**Figura 2:** difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación II  
**Figura 3:** difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación III  
**Figura 4:** difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación IV  
**Figura 5:** difractograma de rayos X del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación IV  
**Figura 6:** Espectro Raman del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I  
10 **Figura 7:** Espectro Raman del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación II  
**Figura 8:** Espectro Raman del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación III  
**Figura 9:** Espectro Raman del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación IV

**Figura 10:** Espectro Raman del compuesto de fórmula (I) en forma cristalina del solvato de isopropanol

## REIVINDICACIONES

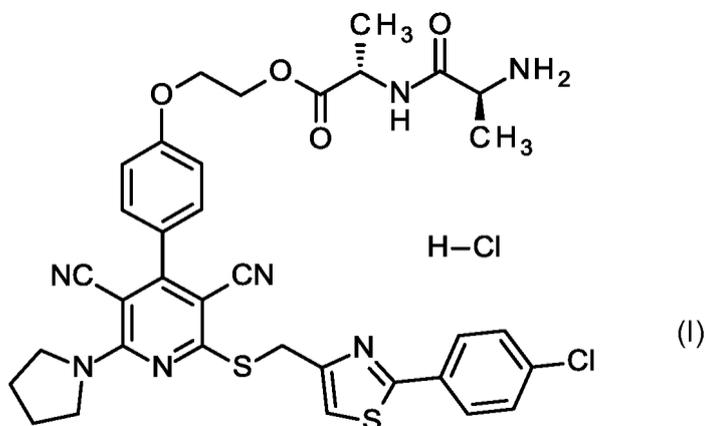
1. Monoclorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi]etilo de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I



5 **caracterizado porque** el difractograma de rayos X del compuesto muestra máximos de pico del ángulo 2 Theta en 6,5, 8,7 y 24,3, medido usando radiación K-alfa1 de cobre (1,5460 Å).

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 0, **caracterizado porque** el difractograma de rayos X del compuesto muestra máximos de pico del ángulo 2 Theta en 6,5, 8,7, 18,3, 19,9, 20,7, 23,5 y 24,3, medido usando radiación K-alfa1 de cobre (1,5460 Å).

10 3. Monoclorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi]etilo de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I



**caracterizado porque** el espectro Raman del compuesto muestra máximos de banda en 2907, 1004 y 598  $\text{cm}^{-1}$ .

15 4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 0, **caracterizado porque** el espectro Raman del compuesto muestra máximos de banda en 2907, 1539, 1515, 1182, 1004 y 598  $\text{cm}^{-1}$ .

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 0 o 0, **caracterizado porque** el espectro Raman del compuesto muestra máximos de banda en 2907, 1539, 1515, 1394, 1245, 1182, 1004 y 598  $\text{cm}^{-1}$ .

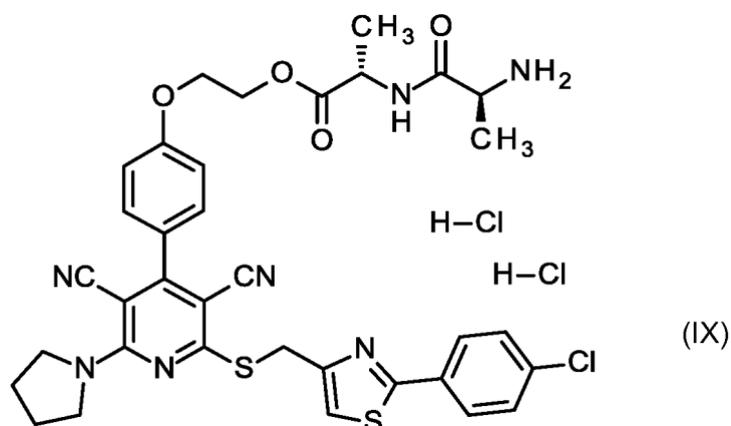
6. Fármaco que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 0 a 0 y que no contiene proporciones más grandes de otra forma del compuesto de fórmula (I).

20 7. Fármaco que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 0 a 0 en más de 90 por ciento en peso en relación a la cantidad total del compuesto de fórmula (I) contenido.

8. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 0 a 0 para su uso en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares o de enfermedades renales.

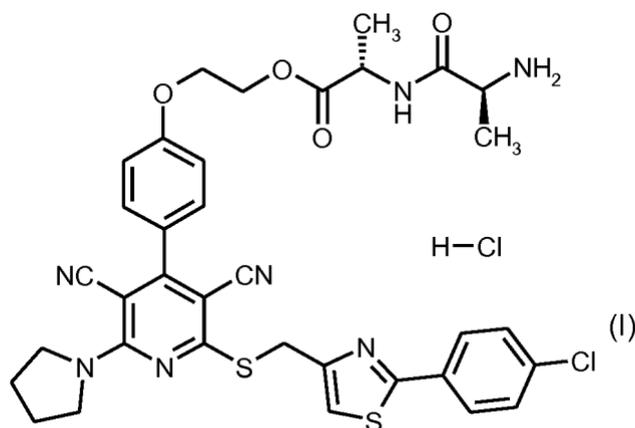
25 9. Procedimiento para la preparación de monoclorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-[4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi]etilo de fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I,

que presenta los máximos de pico indicados en las reivindicaciones 1 a 5 en el difractograma de rayos X o bien máximos de banda en el espectro Raman, **caracterizado porque** el diclorhidrato de dialaninato de fórmula (IX)



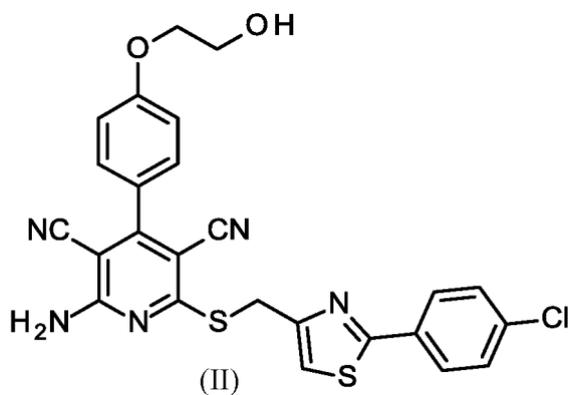
5 se agita en un exceso de una mezcla de isopropanol o n-propanol/agua (98:2) a temperatura ambiente y se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación I cristalina después del secado.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 para la preparación del compuesto (I)



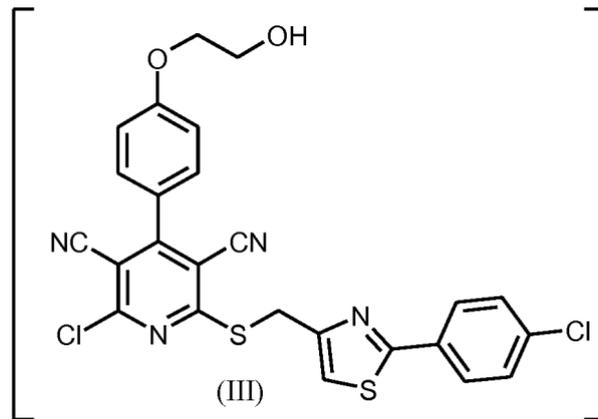
**caracterizado porque**

[A] se hace reaccionar en la etapa 1 en una reacción en un solo recipiente el compuesto de fórmula (II)

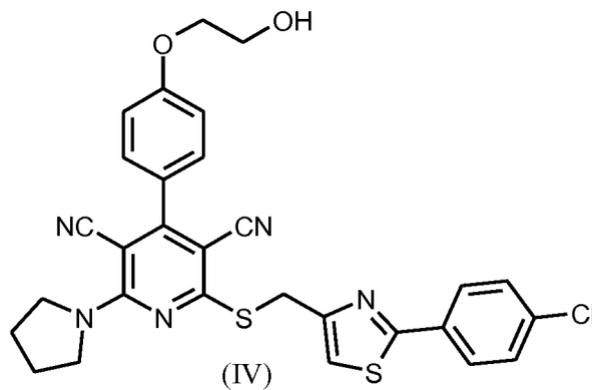


10

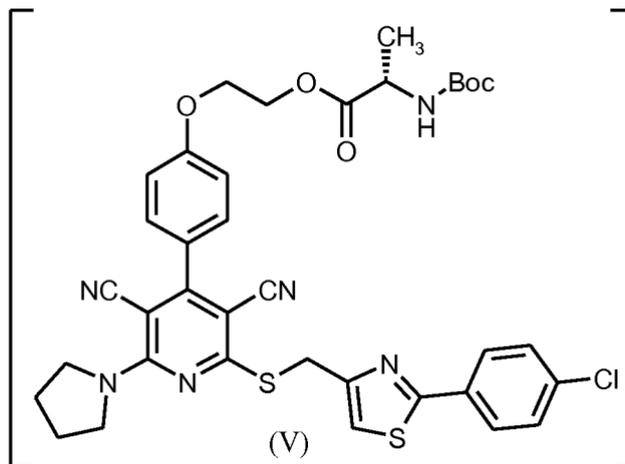
en presencia de un disolvente, de un catalizador de transferencia de fase, de un nitrito y de cloruro de cobre (II) y se hace reaccionar el producto intermedio obtenido de fórmula (III)



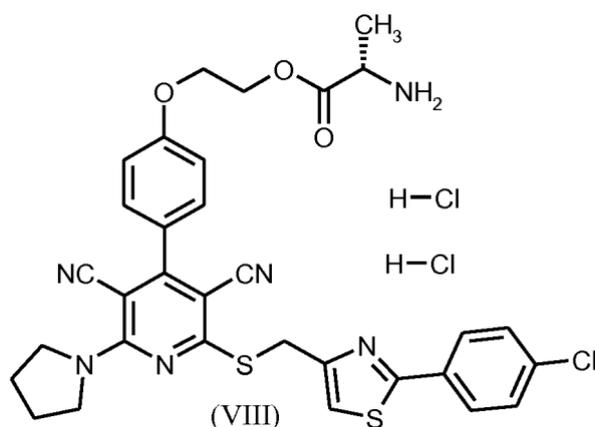
sin aislamiento, es decir en solución, con pirrolidina para dar el compuesto de fórmula (IV)



- 5 y [B] este compuesto de fórmula (IV) así obtenido se hace reaccionar en una etapa 2 en una reacción en un solo recipiente con Boc-L-alanina en presencia del agente de condensación diciclohexilcarbodiimida (DCC) en combinación con 4-(dimetilamino)-piridina y en presencia de un disolvente para dar el Boc-alaninato (V) protegido

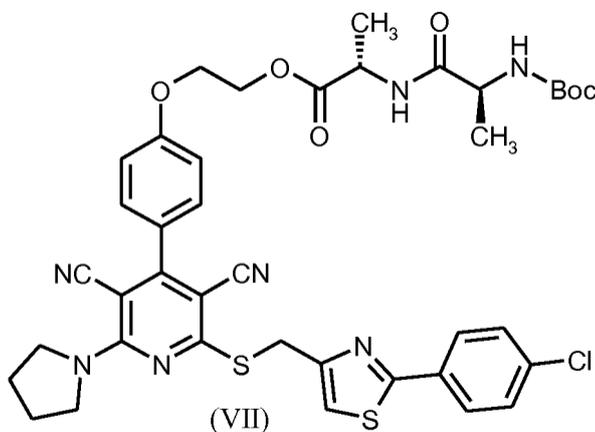


- 10 el cual se hace reaccionar sin aislamiento, es decir en solución, con ácido clorhídrico para dar el diclorhidrato de alaninato de fórmula (VIII)

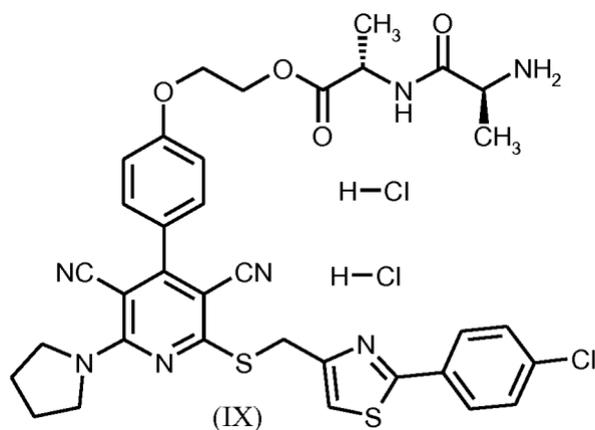


y  
 [C] este compuesto de fórmula (VIII) así obtenido se hace reaccionar en una etapa 3 en combinación con 4-(dimetilamino)-piridina y en presencia de un disolvente con Boc-L-alanina en presencia del agente de condensación dicitohexilcarbodiimida (DCC) para dar el Boc-dialaninato (VII) protegido

5



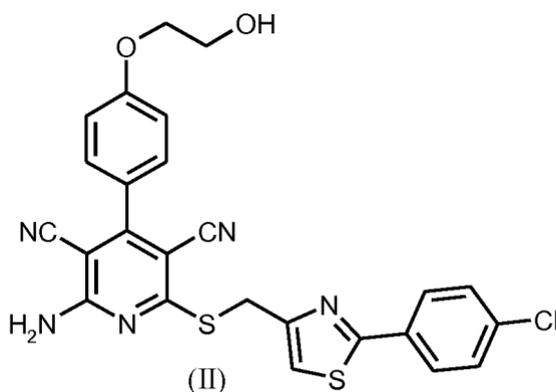
y  
 [D] este compuesto de fórmula (VII) así obtenido se hace reaccionar en una etapa 4 en presencia de un disolvente con ácido clorhídrico para dar el diclorhidrato de dialaninato de fórmula (IX)



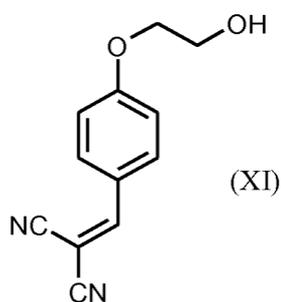
10

y  
 [E] este compuesto de fórmula (IX) así obtenido se agita en una etapa 5 en un exceso de una mezcla de isopropanol o n-propanol/agua (98:2) a temperatura ambiente y se aísla el compuesto de fórmula (I) en la modificación I cristalina.

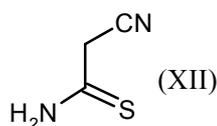
15 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 100, **caracterizado porque** se obtiene el compuesto de fórmula (II)



haciendo reaccionar en primer lugar el malononitrilo sustituido de fórmula (XI) en presencia de metanol y trietilamina

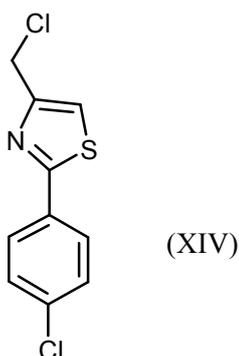


con cianotioacetamida de fórmula (XII)



5

y a continuación se hace reaccionar el producto intermedio obtenido con clorometilclorofeniltiazol de fórmula (XIV)



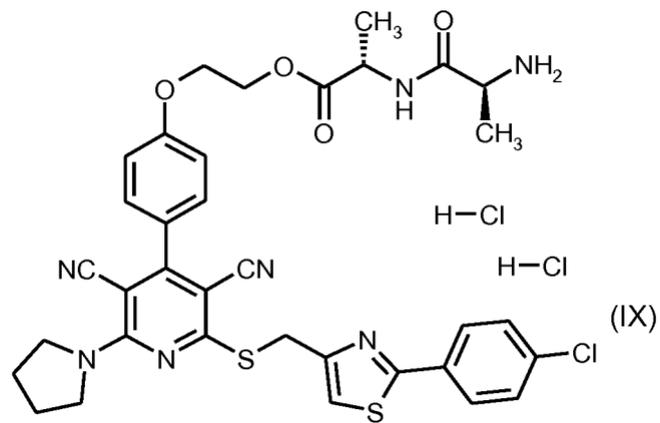
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** en la etapa 1 el producto intermedio de fórmula (III) se aísla, es decir, se obtiene como un sólido antes de que se siga haciendo reaccionar.

10 13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** en la etapa 2 el Boc-alaninato protegido de fórmula (V) se aísla, es decir, se obtiene como un sólido antes de que se siga haciendo reaccionar.

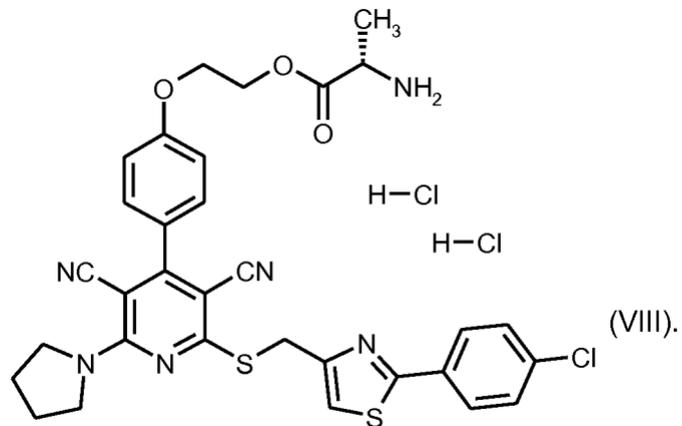
14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 00, **caracterizado porque** el Boc-dialaninato de fórmula (VII) obtenido en la etapa 3 no se aísla, sino que se hace reaccionar directamente.

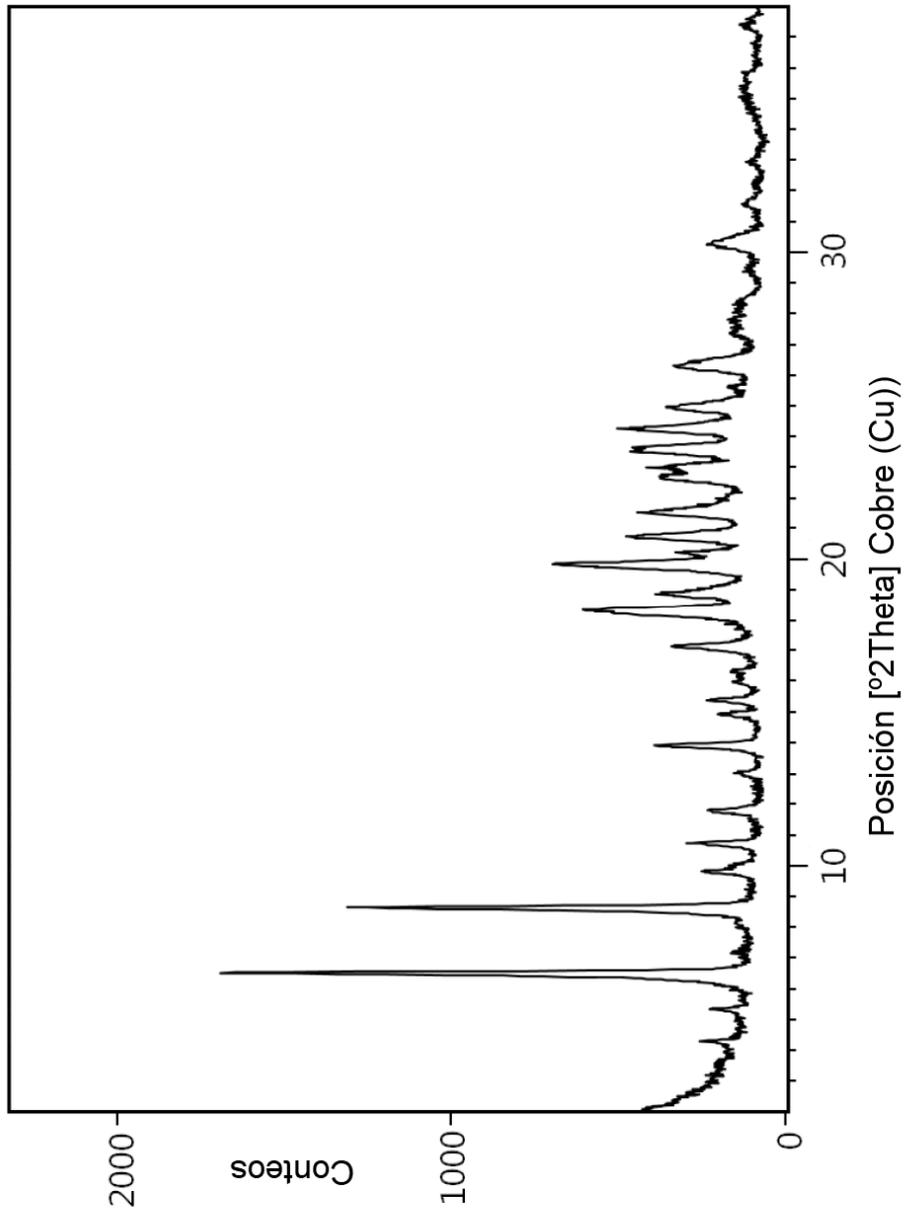
15 15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** en la etapa 1 el producto intermedio de fórmula (III) se aísla, es decir, se obtiene como un sólido antes de que se siga haciendo reaccionar.

16. Compuesto de diclorhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo de fórmula (IX)

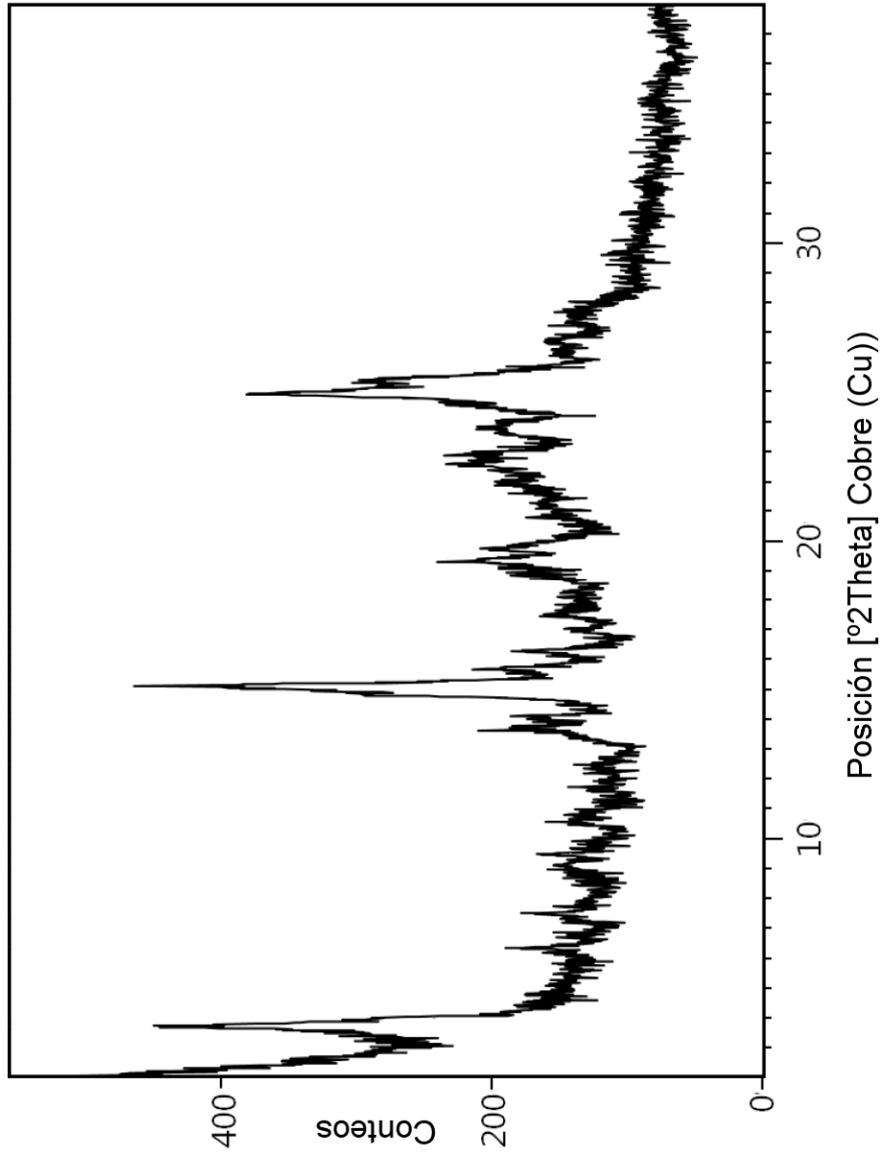


17. Compuesto de diclorhidrato de L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etilo (VIII)

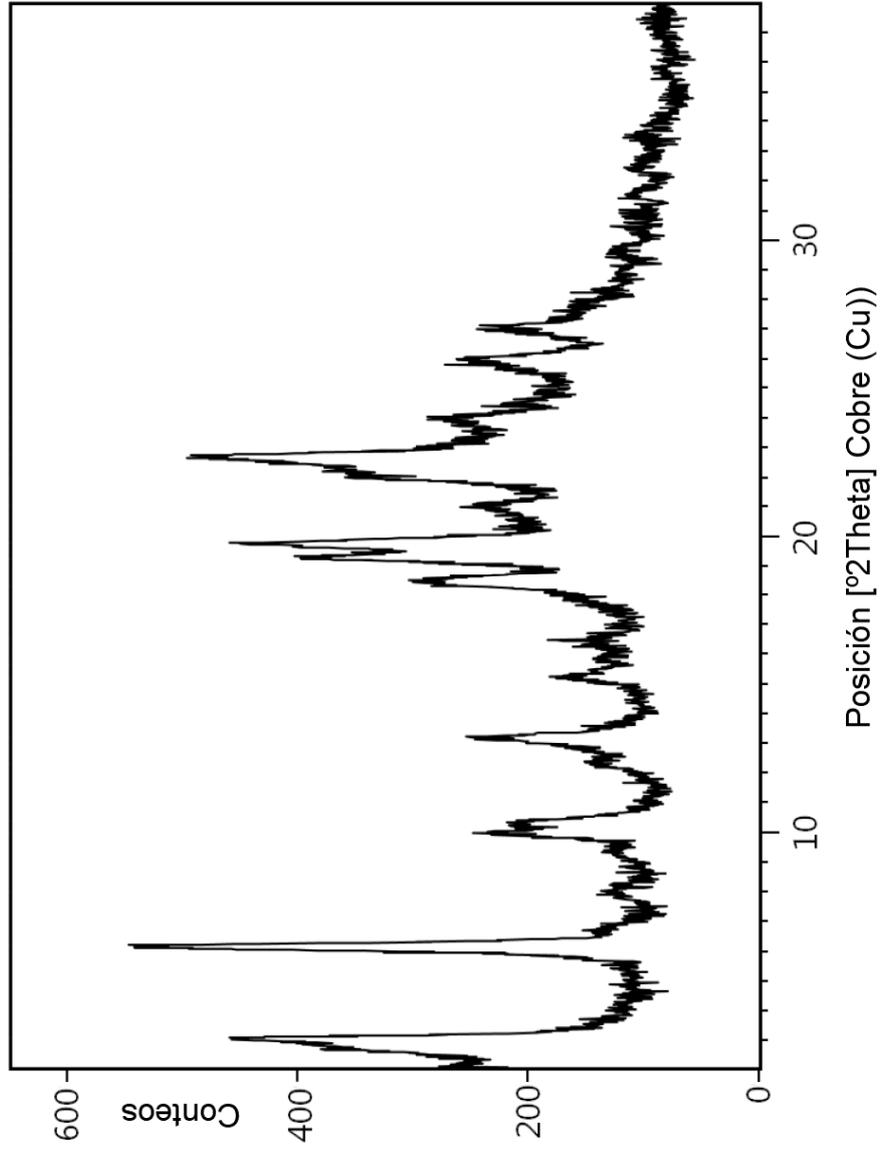




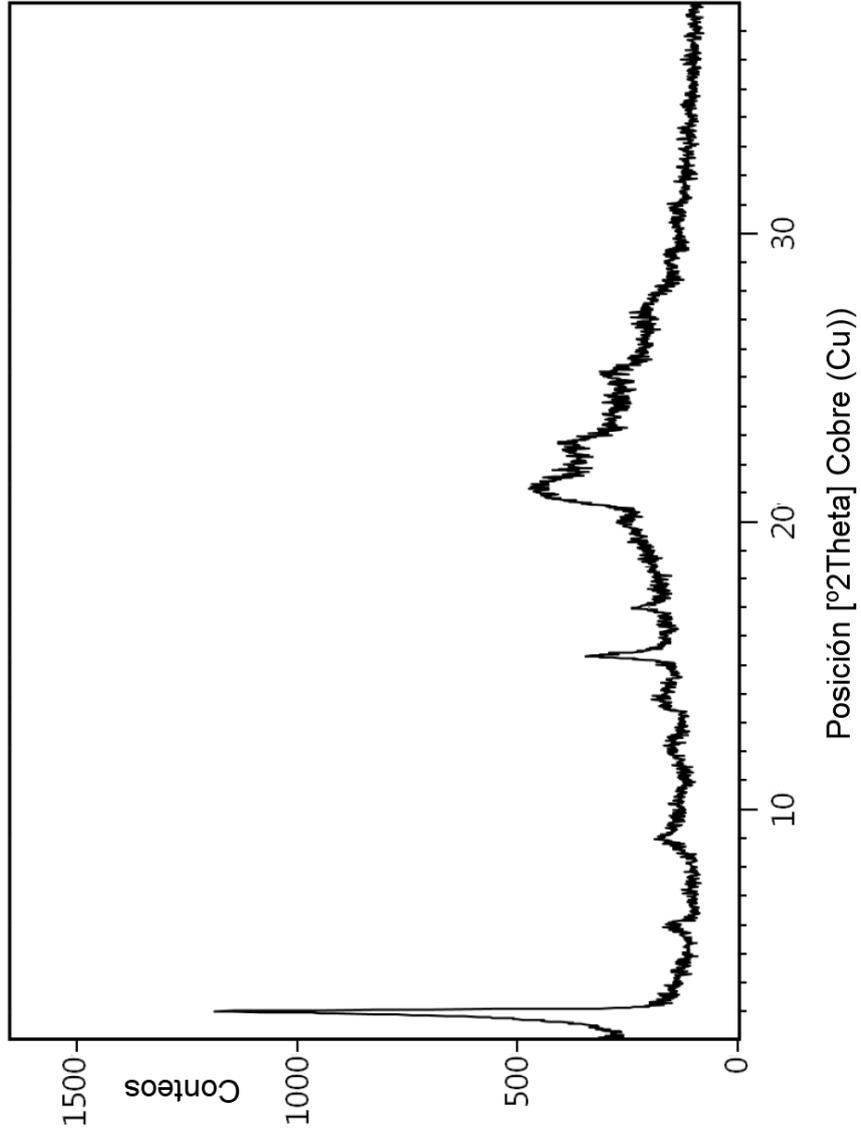
**Figura 1:** difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I



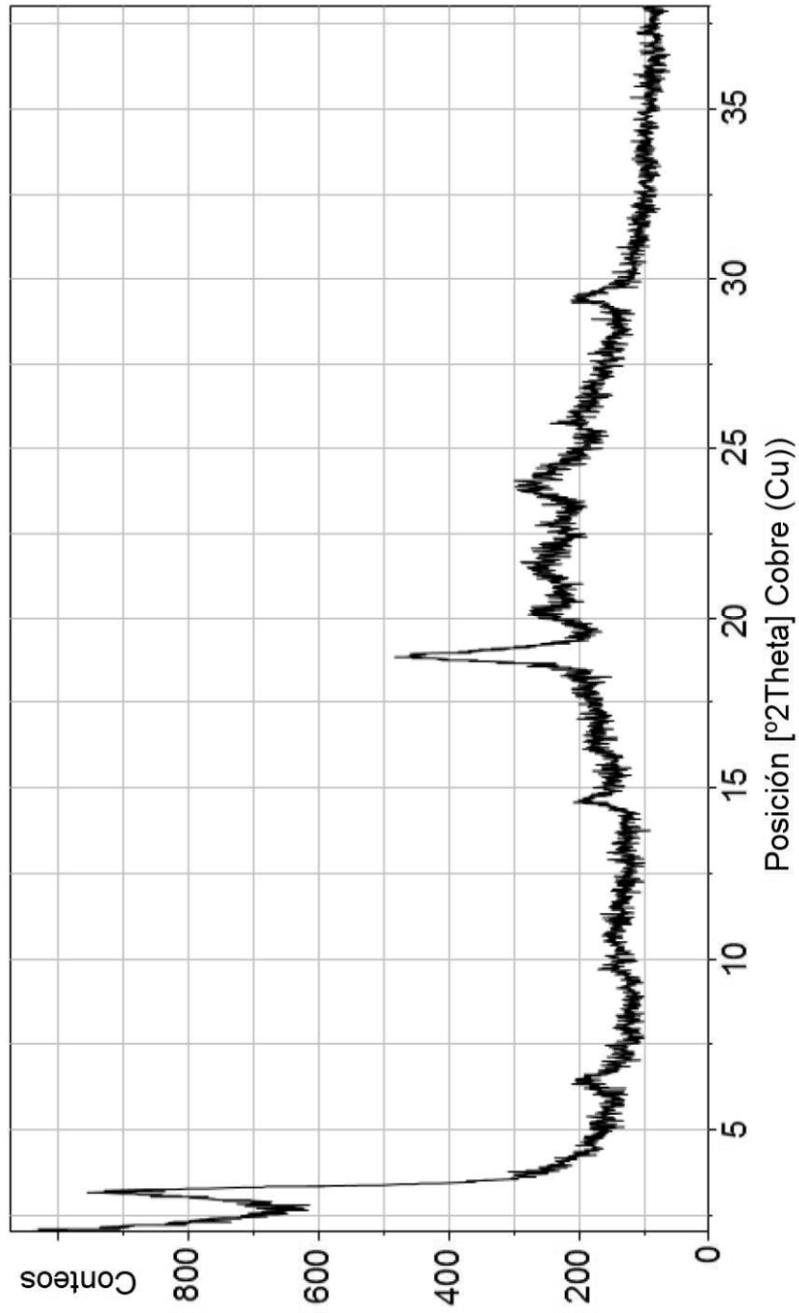
**Figura 2:** difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación II



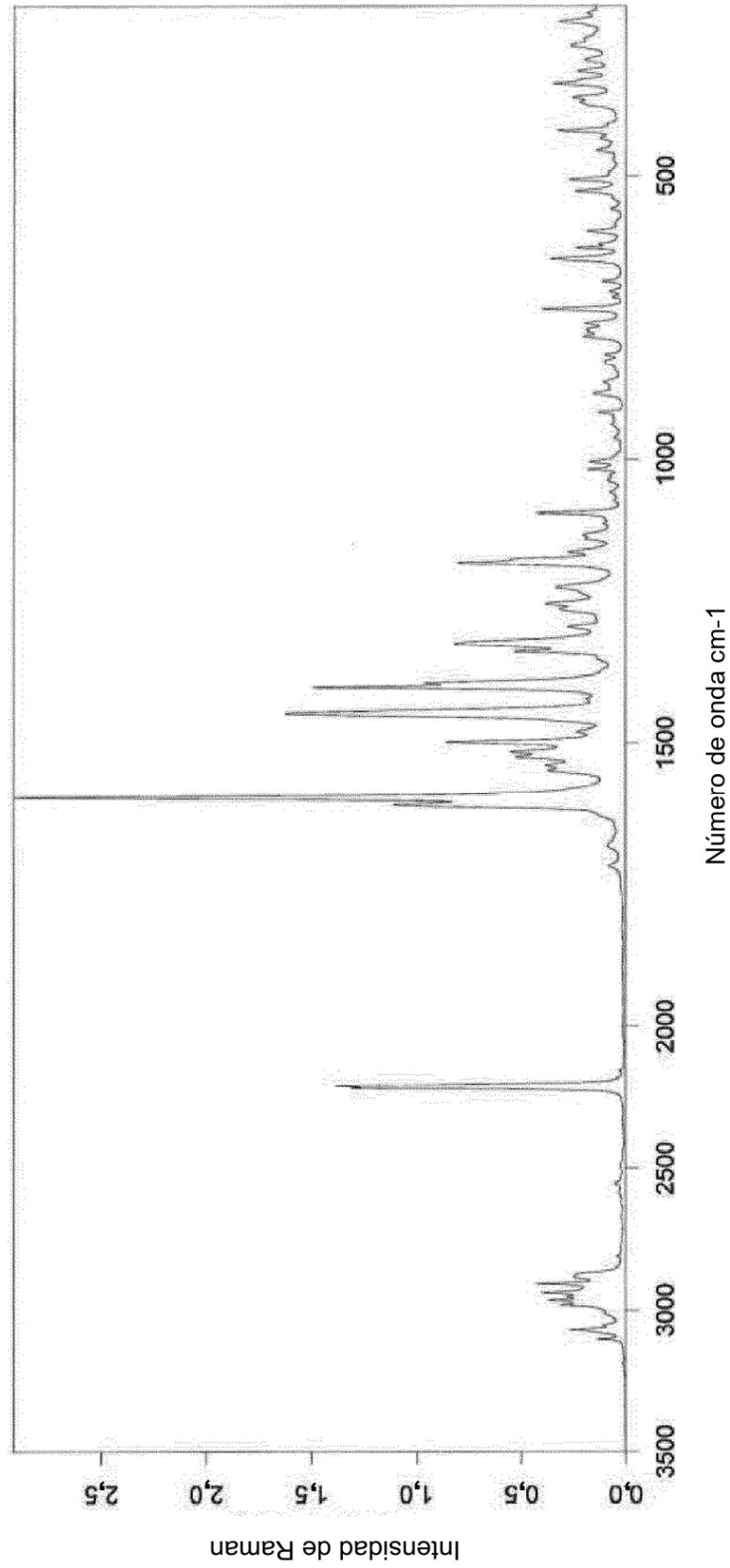
**Figura 3:** difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación III



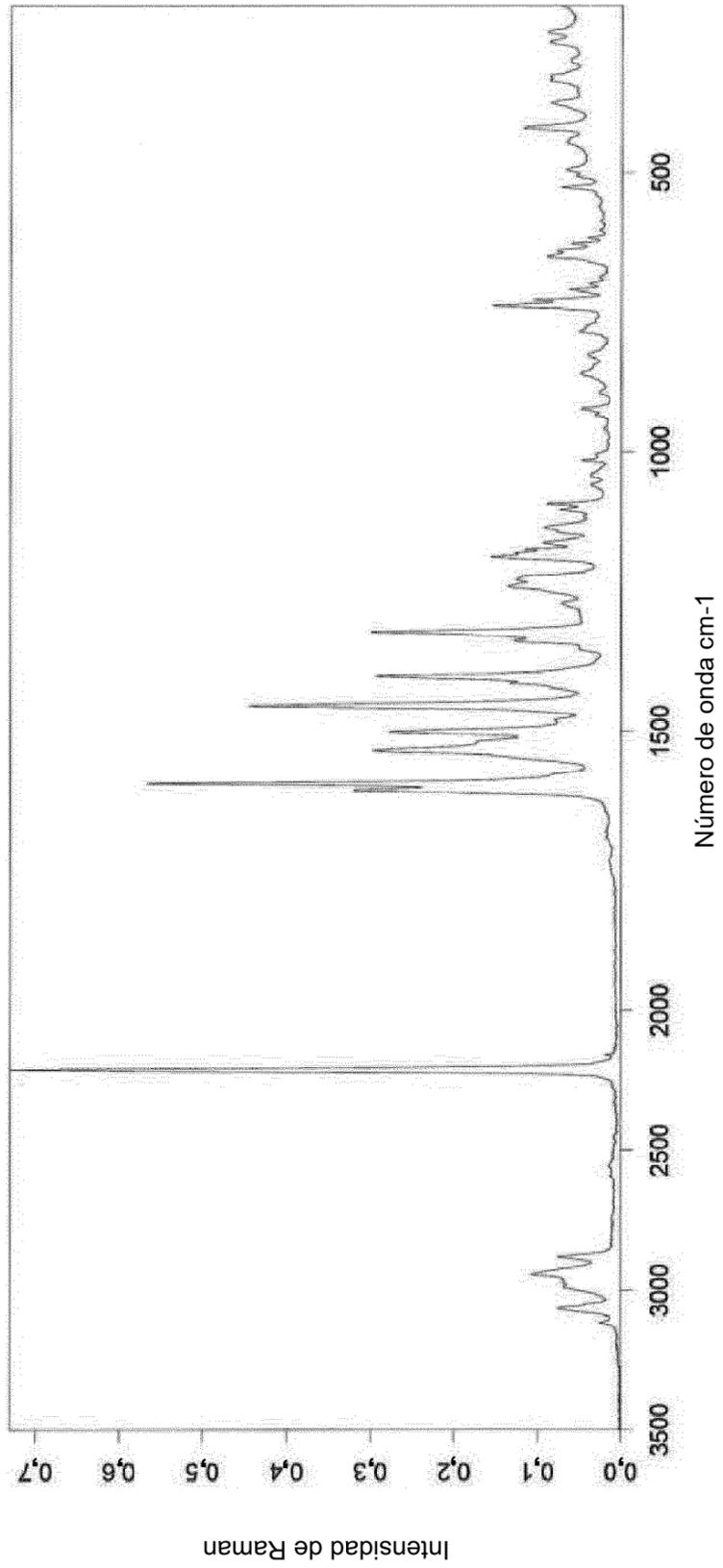
**Figura 4:** difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación IV



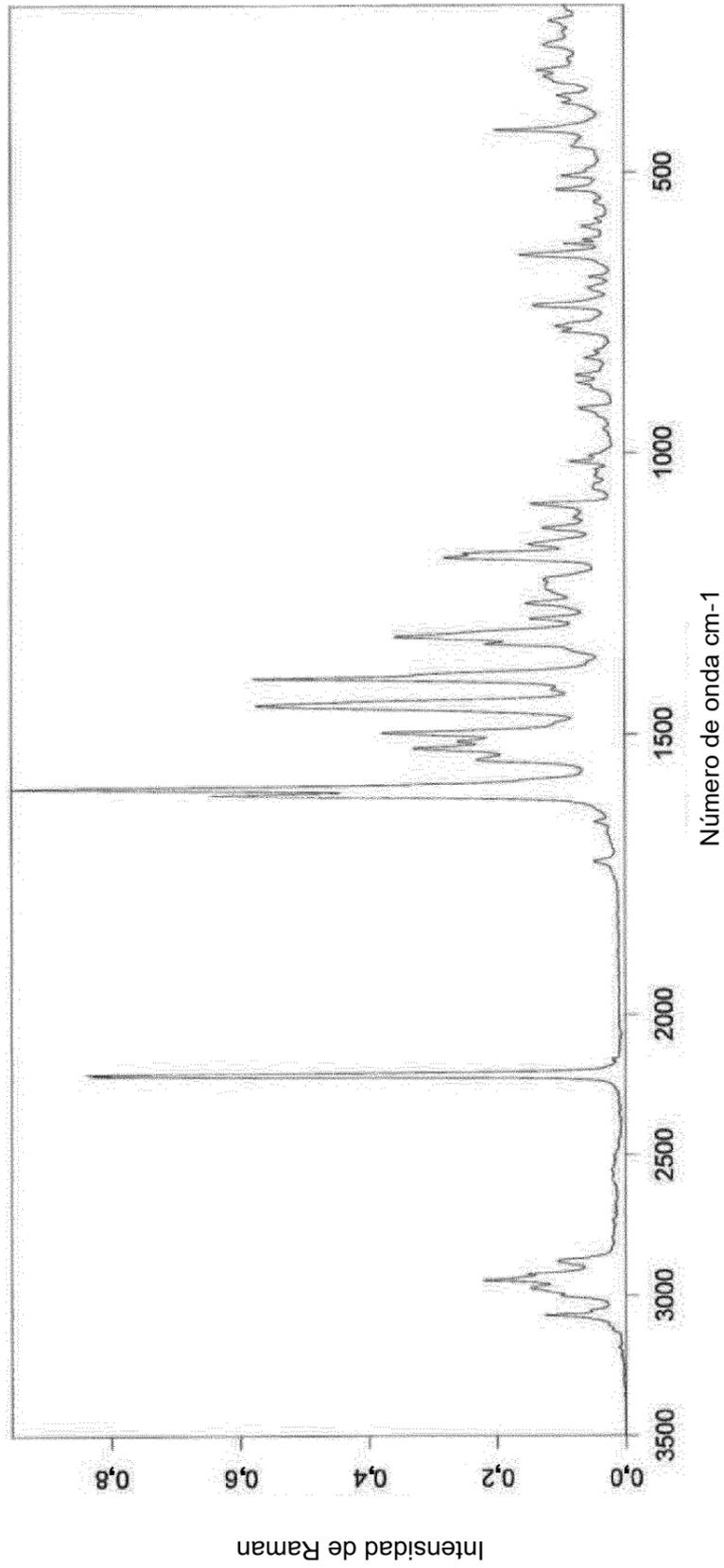
**Figura 5:** difractograma de monoclóhidrato de L-alanil-L-alaninato de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil} sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi} etilo (según ejemplo 44 del documento WO 2010/086101)



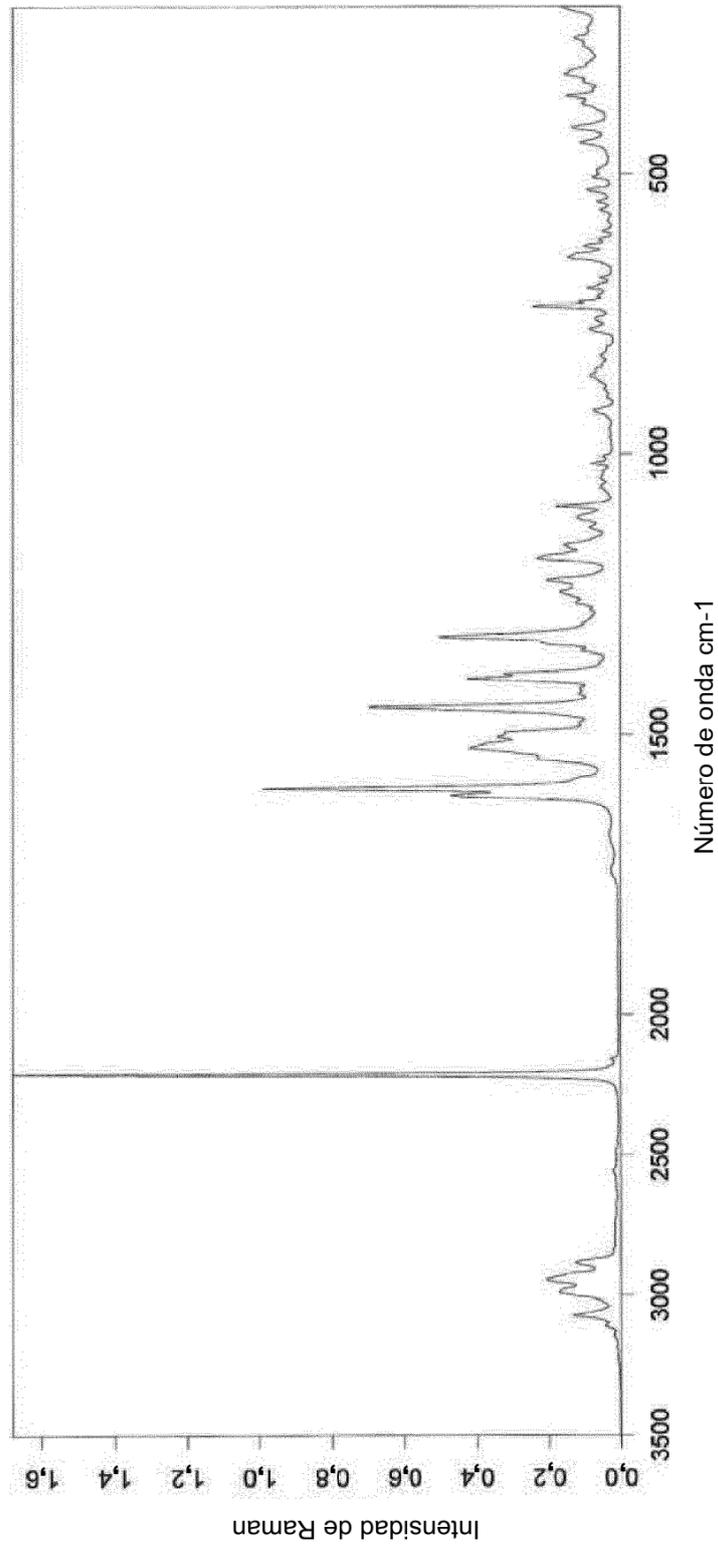
**Figura 6:** Espectro Raman del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I



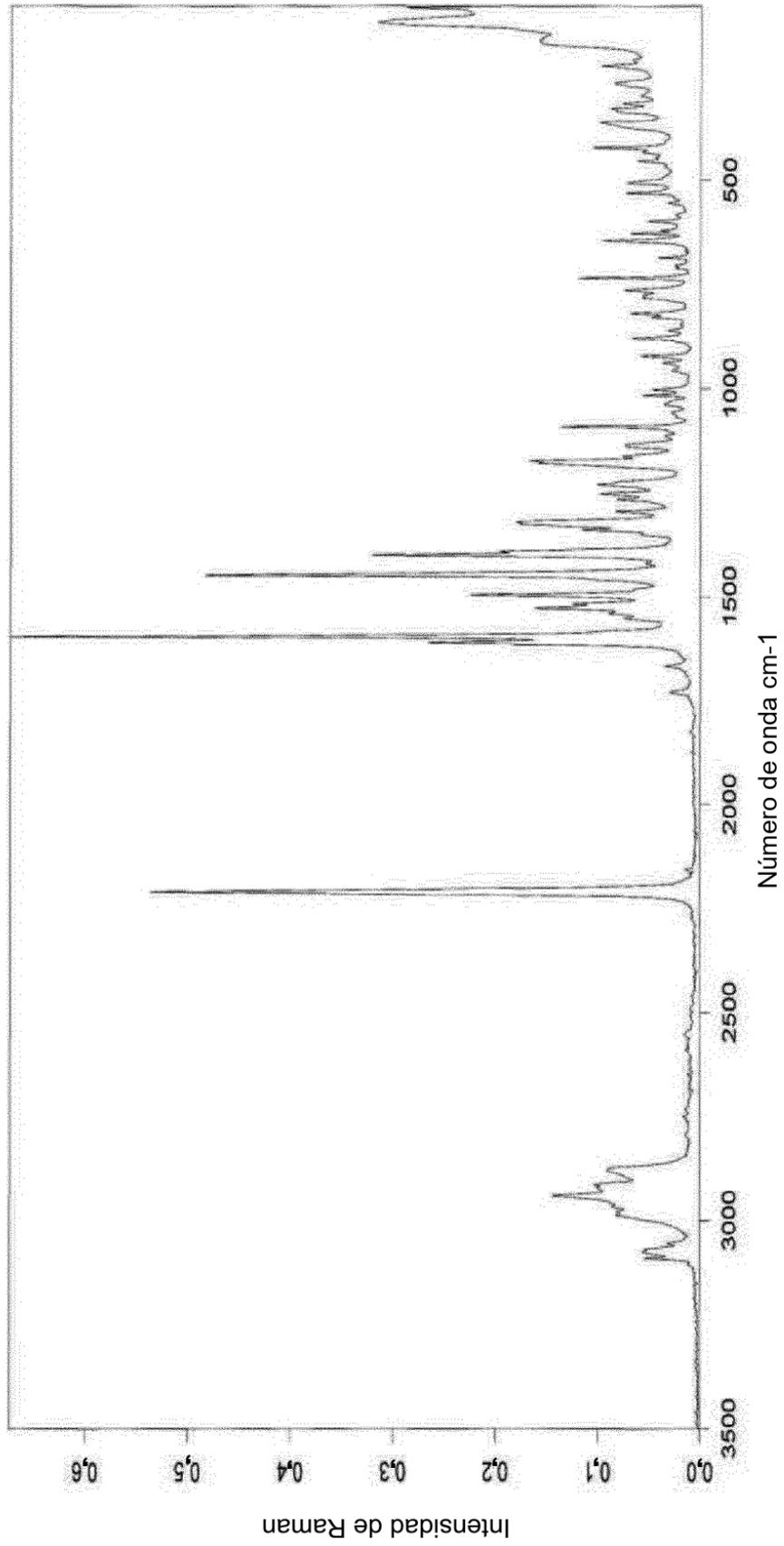
**Figura 7:** Espectro Raman del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación II



**Figura 8:** Espectro Raman del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación III



**Figura 9:** Espectro Raman del compuesto de la fórmula (D) en forma cristalina de la modificación IV



**Figura 10:** Espectro Raman del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina del solvato de isopropanol