



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 387**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4418 (2006.01)

C07D 213/85 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02791733 .5**

96 Fecha de presentación : **28.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1455785**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54 Título: **2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas substituidas y su uso.**

30 Prioridad: **11.12.2001 DE 101 60 661**
21.08.2002 DE 102 38 113

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.06.2009

73 Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**
51368 Leverkusen, DE

72 Inventor/es: **Rosentreter, Ulrich;**
Krämer, Thomas;
Shimada, Mitsuyuki;
Hübsch, Walter;
Diedrichs, Nicole;
Krahn, Thomas;
Henninger, Kerstin;
Stasch, Johannes-Peter y
Wischnat, Ralf

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 321 387 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

2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas y su uso.

5 La presente invención se refiere a 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas, a un procedimiento para su preparación y a su uso como medicamentos.

10 La adenosina, un nucleósido constituido por adenina y D-ribosa es un factor endógeno con actividad protectora de la célula, especialmente bajo condiciones dañinas para la célula con un suministro limitado en oxígeno y sustrato, tal como por ejemplo, en el caso de isquemias en los órganos más diversos (por ejemplo corazón y cerebro).

15 La adenosina se forma intracelularmente por degradación de 5'-monofosfato de adenosina (AMP) y S-adenosil-homocisteína como producto intermedio, sin embargo puede liberarse de la célula y ejerce, entonces funciones como sustancia similar a las hormonas o como neurotransmisor por unión sobre receptores específicos.

20 Bajo condiciones de oxigenación normales, la concentración en adenosina libre en el recinto extracelular es muy baja. La concentración extracelular de adenosina aumenta en los órganos correspondientes, sin embargo, de manera espectacular bajo condiciones isquémicas o bien de hipooxigenación. De este modo se sabe, por ejemplo, que la adenosina inhibe la agregación de los trombocitos y que aumenta el riego sanguíneo de los vasos coronarios. Además tiene una acción sobre la frecuencia cardíaca, sobre la segregación de neurotransmisores y sobre la diferenciación de los linfocitos.

25 Estos efectos de la adenosina tienen como finalidad aumentar la oferta en oxígeno de los órganos correspondientes o bien reducir el metabolismo de estos órganos para conseguir, de este modo, bajo condiciones isquémicas o de hipooxigenación una adaptación del metabolismo de los órganos al riego sanguíneo de los órganos.

30 El efecto de la adenosina se transmite a través de receptores específicos. Hasta el presente se conocen los subtipos A1, A2a, A2b y A3. Los efectos de estos receptores de la adenosina se transmiten intracelularmente a través de la sustancia mensajero AMPc. En el caso de la unión de la adenosina a los receptores A2a o A2b se produce un aumento del AMPc intracelular mediante una activación de la adenilatociclasa por el lado de la membrana, mientras que, la unión de la adenosina a los receptores A1 o A3, provoca una disminución del contenido en AMPc intracelular por medio de una inhibición de la adenilatociclasa.

35 Como "ligandos selectivos de los receptores de la adenosina" se designarán, según la invención, aquellas sustancias que se unan a uno o varios subtipos de los receptores de adenosina y, en este caso, o bien imiten el efecto de la adenosina (agonistas de la adenosina) o bien puedan bloquear su efecto (antagonistas de la adenosina).

40 En el ámbito de la presente invención se denominarán como "selectivos" aquellos ligandos de los receptores de la adenosina en los que, por un lado, se observe un claro efecto sobre uno o varios subtipos de los receptores de la adenosina y, por otro lado, no se observe efecto, o únicamente se observe un efecto muy débil (factor 10 o menor) sobre uno o varios de los otros tipos de los receptores de la adenosina, haciéndose referencia en lo que se refiere a los métodos de ensayo para la actividad-selectividad, a los métodos de ensayo descritos en la sección A. II.

45 Los ligandos selectivos de los receptores de la adenosina pueden subdividirse, según su selectividad para los receptores en diversas clases, así por ejemplo en ligandos que se unen, selectivamente, a los receptores A1 o a los receptores A2 de la adenosina, en el caso de estos últimos incluso, por ejemplo, aquellos que se enlazan selectivamente a los receptores A2a o a los receptores A2b de la adenosina. También son posibles ligandos de los receptores de la adenosina que se unen, de manera selectiva, a varios subtipos de los receptores de la adenosina, tales como por ejemplo ligandos que se unen selectivamente a los receptores de la adenosina A1 y a los receptores de la adenosina A2, sin embargo no se unen a los receptores de la adenosina A3.

55 La selectividad de los receptores, anteriormente citada, puede determinarse mediante el efecto de las sustancias sobre líneas celulares que expresen los correspondientes subtipos de los receptores después de una transfección más estable con el ADNc correspondiente (véase a este respecto la publicación M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis". en *J. Biol. Chem.* 267 (1992) páginas 10764-10770, cuya divulgación queda incluida en este caso en toda su extensión como referencia).

60 El efecto de las sustancias sobre tales líneas celulares puede detectarse por medio de la medida bioquímica de la sustancia mensajero intracelular AMPc (véase a este respecto la publicación K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" en *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357 (1998) páginas 1-9, cuya divulgación queda incluida en este caso en toda su extensión como referencia).

65 En el caso de los agonistas A1 (copulación preferente a través de la proteína G_i) se observa una disminución del contenido intracelular en AMPc (preferentemente tras estimulación previa directa de la adenilatociclasa mediante forskolina), en el caso de los antagonistas A1 se observa un aumento del contenido intracelular en AMPc (preferentemente después de una estimulación previa con adenosina o con sustancias similares a la adenosina más estimulación previa

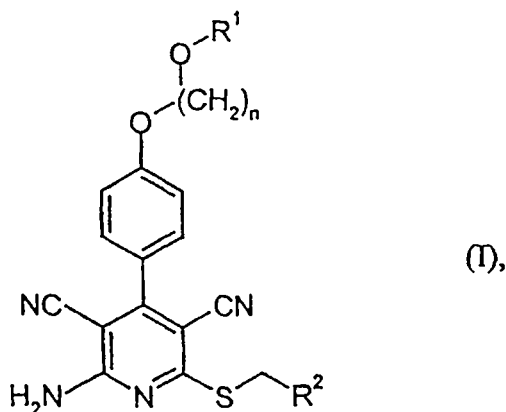
directa de la adenilatociclasa mediante forscolina). De manera correspondiente los agonistas A2a y A2b (copulación preferente a través de la proteína G_s), conducen, a un aumento y los antagonistas A2a y A2b conducen a una disminución del contenido en AMPc de las células. En el caso de los receptores A2 no ayuda de mucho una estimulación previa directa de la adenilatociclasa mediante forscolina.

En el caso de los ligandos conocidos por el estado de la técnica considerados como “específicos de los receptores de la adenosina” se trata, preponderantemente, de derivados a base de adenosina natural (S.-A. Poulsen y R. J. Quinn, “Adenosine receptors: new opportunities for future drugs” en *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 6 (1998), páginas 619 hasta 641). Estos ligandos de la adenosina conocidos por el estado de la técnica tienen, sin embargo, en su mayoría el inconveniente de que no actúan realmente como específicos de los receptores, tienen una actividad más débil que la adenosina natural o, tras administración oral, únicamente tienen una actividad muy débil. Por lo tanto se han empleado, preponderantemente, tan solo para finalidades experimentales.

Se conocen, además, por la publicación WO 00/125210 2-tio-3,5-diciano-4-aryl-6-aminopiridinas, que son estructuralmente similares a los compuestos según la invención. Los compuestos allí descritos, tienen, desde luego, propiedades farmacológicas menos ventajosas, especialmente tienen únicamente una baja biodisponibilidad tras administración oral.

La tarea de la presente invención consiste ahora en encontrar o bien en poner a disposición compuestos que eviten los inconvenientes del estado de la técnica o bien que tengan una biodisponibilidad mejorada.

La presente invención se refiere, por lo tanto, a compuestos de la fórmula (I)



en la que

n significa un número 2, 3 o 4,

R¹ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y

R² significa piridilo o tiazolilo, que, por su parte, puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄, halógeno, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, piridilamino, tienilo, furilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquil(C₁-C₄)piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo sustituido, dado el caso, con alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido, dado el caso, hasta tres veces con halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir, en función del patrón de sustitución, en formas estereoisómeras, que se comportan bien como un objeto y su imagen especular (enantiómeros) o que no se comportan como un objeto y su imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros o diastereómeros, como también a sus mezclas correspondientes. Las formas racémicas pueden separarse, igual que los diastereómeros, de manera conocida, en los componentes unitarios estereoisómeros. Del mismo modo la presente invención se refiere también a los restantes tautómeros de los compuestos de la fórmula (I) y a sus sales.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden ser sales fisiológicamente aceptables de los productos según la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Son especialmente preferentes, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

ES 2 321 387 T3

Como sales pueden citarse también sales con bases usuales, tales como por ejemplo sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio o de potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo sales de calcio o de magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas tales como por ejemplo dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietil-amina, 1-efenamina o metilpiperidina.

Como hidratos o bien solvatos se designan, según la invención, aquellas formas de los compuestos de la fórmula (I) que forman en estado sólido o líquido, mediante hidratación con agua o coordinación con moléculas de los disolventes, una unión con la molécula o bien un complejo. Ejemplos de hidratos son sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Del mismo modo entran en consideración también los hidratos o bien solvatos de sales de los compuestos según la invención.

Además la invención abarca también profármacos de los compuestos según la invención. Como profármacos se denominan según la invención aquellas formas de los compuestos de la fórmula (I), que en sí mismas pueden ser biológicamente activas o inactivas pero que pueden transformarse, bajo condiciones fisiológicas, en las formas biológicamente activas, correspondientes (por ejemplo metabólicas o solvolíticas).

En el ámbito de la presente invención, los sustituyentes tienen, en tanto en cuanto no se diga otra cosa, el significado siguiente:

En general halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Son preferentes flúor, cloro o bromo. Son muy especialmente preferentes flúor o cloro.

En general, alquilo C₁-C₄ significa un resto alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono. De manera ejemplificativa pueden citarse: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo y terc.-butilo.

En general, alcoxi C₁-C₄ significa un resto alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono. De manera ejemplificativa pueden citarse: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec.-butoxi, isobutoxi y terc.-butoxi.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I)

en la que

n significa el número 2,

R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo y

R² significa piridilo o tiazolilo, que, por su parte, puede estar substituido con alquilo C₁-C₄, halógeno, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, piridilamino, tienilo, furilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquil(C₁-C₄)piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo substituido, dado el caso, con alquilo C₁-C₄ o fenilo substituido, dado el caso, hasta tres veces con halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ significa hidrógeno o metilo.

También son especialmente preferentes los compuestos de la fórmula (I), en la que

n significa el número 2,

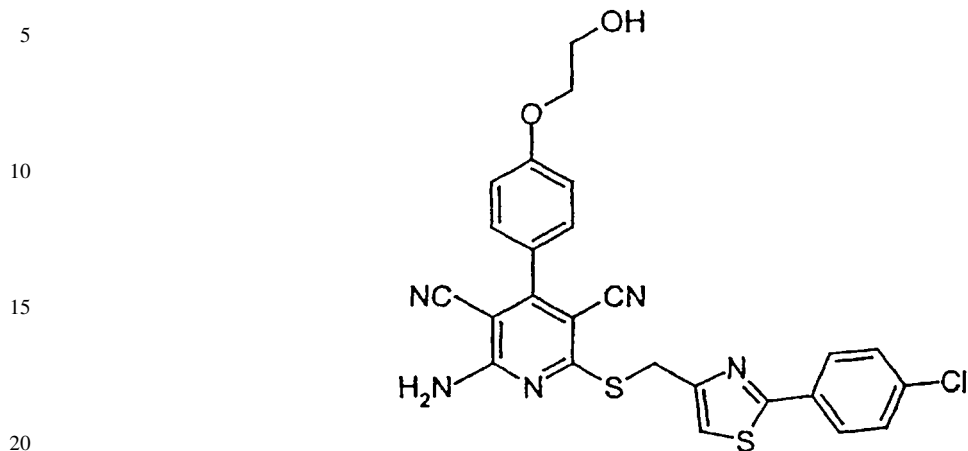
R¹ significa hidrógeno o metilo y

R² significa piridilo o tiazolilo, que puede estar substituido, por su parte, con metilo, cloro, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, 2-piridilamino, 4-piridilamino, tienilo, piridilo, morfolinilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, fenilo, 4-clorofenilo o 3,4,5-trimetoxifenilo,

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

ES 2 321 387 T3

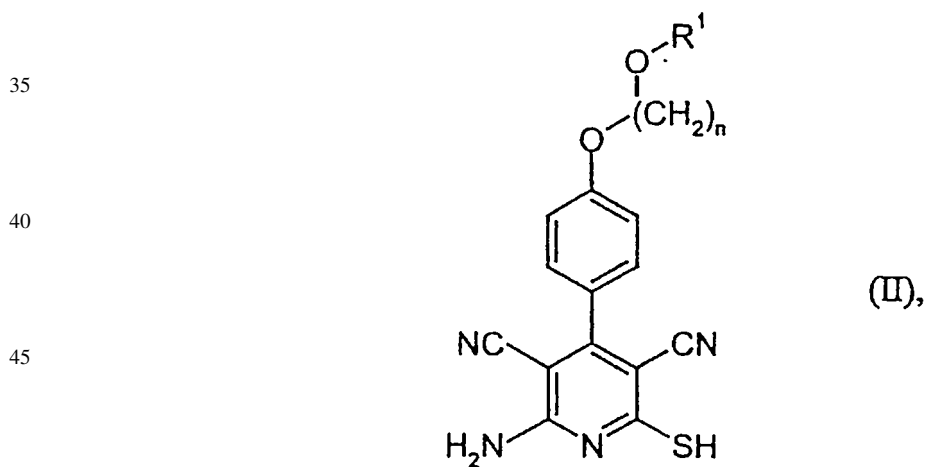
Es muy especialmente preferido el uso del compuesto del ejemplo 6 con la siguiente estructura



y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

25 El objeto de la presente invención es también un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque

30 se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (II)



en la que

55 n y R¹ tienen el significado anteriormente indicado,

con compuestos de la fórmula (III)

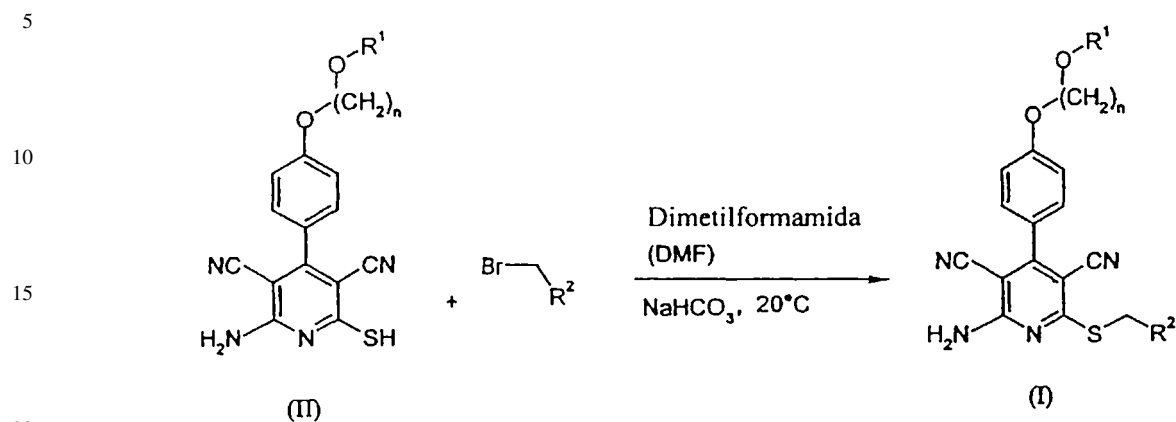


en la que

65 R² tiene el significado anteriormente indicado, y X representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo y, preferentemente, representa halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, o representa mesilato, tosilato, triflato o 1-imidazolilo,

dado el caso en presencia de una base.

El procedimiento descrito precedentemente puede explicarse de manera ejemplificativa por medio del esquema de fórmulas siguiente:



25

30

Como disolventes para el procedimiento según la invención son adecuados todos los disolventes orgánicos, que sean inertes bajo las condiciones de la reacción. A éstos pertenecen alcoholes tales como metanol, etanol, e isopropanol, cetonas, tales como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos tales como dietiléter y tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo o acetato de butilo, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, clorobenceno y dicloroetano u otros disolventes tales como dimetilformamida, acetonitrilo, piridina o dimetilsulfóxido (DMSO). Del mismo modo es adecuada el agua como disolvente. Es preferida la dimetilformamida. Del mismo modo es posible emplear mezclas de los disolventes citados precedentemente.

35

40

Como bases son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas usuales. A éstas pertenecen, preferentemente, hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio o carbonatos alcalinos tales como carbonato de sodio o de potasio o hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio o alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc.-butilato de potasio o amidas tales como amida de sodio, bis-(trimetilsilil)amida de litio o diisopropilamida de litio o compuestos organometálicos tales como butil-litio o fenil-litio o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) o también aminas tales como trietilamina y piridina. Son preferentes los carbonatos e hidrogenocarbonatos alcalinos.

45

La base puede emplearse, a este respecto, en una cantidad desde 1 hasta 10 moles, preferentemente desde 1 hasta 5 moles, especialmente desde 1 hasta 4 moles, referido a 1 mol de los compuestos de la fórmula (II).

La reacción se lleva a cabo, en general, en un intervalo de temperaturas desde -78°C hasta +140°C, preferentemente en el intervalo desde -78°C hasta +40°C, especialmente a temperatura ambiente.

La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, a presión más elevada o a presión más reducida (por ejemplo en el intervalo desde 50 hasta 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

50

Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos por el técnico en la materia o pueden prepararse según métodos usuales, conocidos por la literatura, por ejemplo por reacción de los benzaldehídos correspondientes con cianotioacetamida. Especialmente puede hacerse referencia a las siguientes publicaciones, cuyo contenido correspondiente queda incluido como referencia:

- 55
- *Dyachenko et al.*, Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, páginas 1014 hasta 1017 y Vol. 34, No. 4, 1998, páginas 557 hasta 563;
 - *Dyachenko et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2, 1998, páginas 188 hasta 194;
 - *Quintela et al.*, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, páginas 887 hasta 897;
 - *Kandeel et al.*, Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107 hasta 111 (1987).
- 60

ES 2 321 387 T3

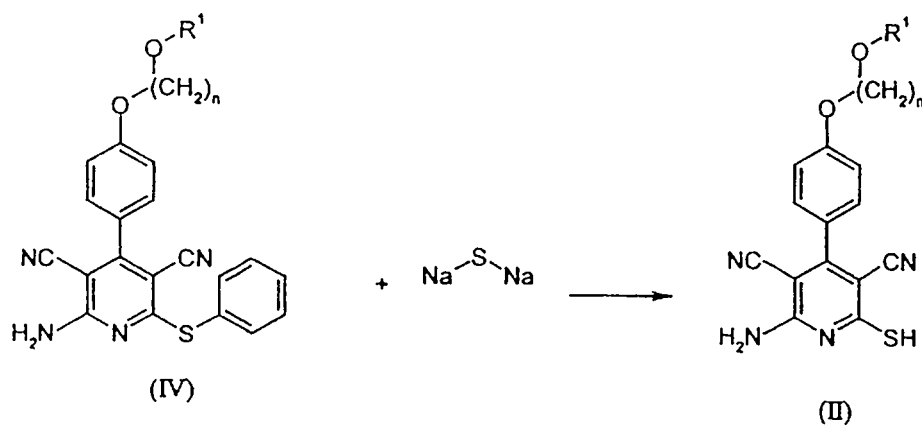
De este modo los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse, por ejemplo, también a partir de los compuestos de la fórmula (IV) mediante reacción con un sulfuro alcalino. Este método de obtención puede explicarse, de manera ejemplificativa, por medio del esquema de fórmulas siguiente:

5

10

15

20



25

Como sulfuro alcalino se emplea, preferentemente, sulfuro de sodio en una cantidad de 1 hasta 10 moles, preferentemente de 1 hasta 5 moles, especialmente de 1 hasta 4 moles, referido a 1 mol de los compuestos de la fórmula (IV).

30

Como disolventes son adecuados todos los disolventes orgánicos, que sean inertes bajo las condiciones de la reacción. A éstos pertenecen, por ejemplo, la N,N-dimetilformamida, la N-metilpirrolidinona, la piridina y el acetonitrilo. Es preferente la N,N-dimetilformamida. Del mismo modo es posible emplear mezclas de los disolventes citados precedentemente.

La reacción se lleva a cabo, en general, en un intervalo de temperaturas desde +20°C hasta +140°C, preferentemente en el intervalo desde +20°C hasta +120°C, especialmente a +60°C hasta +100°C.

35

La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, a presión más elevada o a presión más reducida (por ejemplo en el intervalo desde 50 hasta 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

Los compuestos de la fórmula (III) o bien pueden ser adquiridos en el comercio, son conocidos por el técnico en la materia o pueden prepararse según métodos usuales.

40

Los compuestos de la fórmula (IV) o bien pueden ser obtenidos en el comercio, son conocidos por el técnico en la materia o pueden prepararse según métodos usuales. Especialmente puede hacerse referencia a las siguientes publicaciones, cuyo contenido correspondiente se incluye como referencia:

45

- Kambe *et al.*, *Synthesis*, 531 hasta 533 (1981);
- Elnagdi *et al.*, *Z. Naturforsch.* 47b, 572 hasta 578 (1991).

50

La actividad farmacéutica de los compuestos de la fórmula (I) puede explicarse por medio de su efecto como ligando selectivo sobre los receptores de la adenosina A1. En este caso actúan como agonistas A1.

Sorprendentemente los compuestos de la fórmula (I) presentan un espectro de actividad farmacológicamente valioso, no previsible y por lo tanto, son adecuados especialmente para la profilaxis y/o para el tratamiento de enfermedades.

55

Los compuestos de la fórmula (I), según la invención disponen, frente al estado de la técnica, de propiedades farmacocinéticas mejoradas, especialmente presentan una biodisponibilidad mejorada tras aplicación oral.

60

Los compuestos de la fórmula (I) son adecuados, solos o en combinación con uno o varios principios activos más, para la profilaxis y/o para el tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo, de manera especial, de enfermedades del sistema cardiocirculatorio (enfermedades cardiovasculares). Los principios activos para combinación, adecuados, son, especialmente, principios activos para el tratamiento de enfermedades del corazón, coronarias, tales como por ejemplo especialmente nitratos, betabloqueantes, antagonistas del calcio o diuréticos.

65

En el sentido de la presente invención debe entenderse por enfermedades del sistema cardiocirculatorio o bien enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, especialmente las enfermedades siguientes: restenosis coronarias tales como por ejemplo restenosis tras dilatación con globo de vasos sanguíneos periféricos, taquicardias, arritmias; enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, angina pectoris estable e inestable y fibrilación auricular y ventricular.

ES 2 321 387 T3

Además los compuestos de la fórmula (I) son adecuados, por ejemplo, especialmente también para la reducción de la zona del miocardio afectada por un infarto.

Además, los compuestos de la fórmula (I) son adecuados, por ejemplo, especialmente para la profilaxis y/o para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias, tales como infarto de miocardio, apoplejía y ataques isquémicos transitorios.

Otros campos de indicación para los que son adecuados los compuestos de la fórmula (I) son, por ejemplo, especialmente la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la zona urogenital, tal como por ejemplo vejiga irritable, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina, además también la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como por ejemplo asma y dermatosis inflamatoria, de enfermedades neuro-inflamatorias del sistema nervioso central, tales como por ejemplo estados tras infarto cerebral, de la enfermedad de Alzheimer, además también de enfermedades neurodegenerativas, así como estados de dolor y cáncer.

Otro campo de indicación está constituido, por ejemplo, especialmente, por la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, tales como por ejemplo asma, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrosis quística (mucoviscidiosis) e hipertonia pulmonar.

Finalmente entran en consideración los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, especialmente también para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes, especialmente diabetes melitus.

La presente invención se refiere, también, al uso de los compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de los cuadros patológicos anteriormente citados.

La presente invención se refiere, además, a un procedimiento para la profilaxis y/o el tratamiento de los cuadros patológicos anteriormente citados con los compuestos de la fórmula (I).

Otro objeto de la presente invención está constituido por medicamentos, que contengan, al menos, un compuesto de la fórmula (I), preferentemente junto con uno o varios coadyuvantes o vehículos farmacológicamente aceptables, así como su uso para las finalidades anteriormente citadas.

Para la administración de los compuestos de la fórmula (I) entran en consideración todas las formas de administración usuales, es decir por lo tanto oral, parenteral, por inhalación, nasal, sublingual, rectal, local tal como, por ejemplo, en el caso de los implantes o de los stents, o de manera externa tal como por ejemplo transdérmica. En el caso de la administración parenteral deben citarse, especialmente, la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, por ejemplo a modo de depósito subcutáneo. Es preferida la administración oral o parenteral. Es especialmente preferida la administración oral.

A este respecto pueden administrarse los principios activos solos o en forma de preparaciones. Para la administración oral son adecuadas como preparaciones, entre otras, comprimidos, cápsulas, pellas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles sólidos y líquidos, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones. A este respecto tiene que presentarse el principio activo en una cantidad tal, que se alcance un efecto terapéutico. En general puede estar presente el principio activo en una concentración desde 0,1 hasta 100% en peso, especialmente desde 0,5 hasta 90% en peso, preferentemente desde 5 hasta 80% en peso. Especialmente la concentración del principio activo debería ser desde 0,5 hasta 90% en peso, es decir que el principio activo debe estar presente en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

Para esta finalidad pueden transformarse los principios activos, en forma en sí conocida, en las preparaciones usuales. Esto se lleva a cabo mediante el empleo de excipientes, coadyuvantes, disolventes, vehículos, emulsionantes y/o dispersantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

Como coadyuvantes pueden indicarse, por ejemplo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como por ejemplo parafinas, aceites vegetales (por ejemplo aceite de sésamo), alcoholes (por ejemplo etanol, glicerina), glicoles (por ejemplo polietilenglicol), excipientes sólidos tales como harinas minerales naturales o sintéticas (por ejemplo talco o silicatos), azúcares (por ejemplo lactosa), emulsionantes, dispersantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), y lubricantes (por ejemplo sulfato de magnesio).

En el caso de la administración oral, los comprimidos pueden contener, evidentemente, también aditivos tales como citrato de sodio junto con aditivos tales como almidones, gelatinas y similares. Las preparaciones acuosas para la administración oral pueden combinarse, además, con mejoradores del sabor o con colorantes.

En general se ha revelado como conveniente, en el caso de la administración parenteral, la administración de cantidades desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, preferentemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, especialmente desde aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hasta aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, para conseguir resultados eficaces. En el caso de la administración oral, la cantidad alcanza aproximadamente desde 0,05 hasta aproximadamente 5 mg/kg, preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5 mg/kg, especialmente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

No obstante puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades citadas y, concretamente, en función del peso corporal, de la vía de aplicación, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de la preparación y del momento o bien del intervalo en el que se lleva a cabo la aplicación.

5 La presente invención se explica por medio de los ejemplos preferentes, no limitativos, que no limitan en modo alguno la invención.

Las indicaciones en porcentaje de los ejemplos siguientes se refieren, en tanto en cuanto no se diga otra cosa, respectivamente al peso; las partes son partes en peso.

10

A. Evaluación de la actividad fisiológica

I. Demostración del efecto cardiovascular

15

Se retira rápidamente el corazón de ratas narcotizadas, tras apertura de la caja torácica y se introduce en un aparato convencional de Langendorff. Las arterias coronarias se perfunden a volumen constante (10 ml/minuto) y la presión de perfusión, que se presenta en este caso, se registra por medio de un captador de presión correspondiente. Una disminución de la presión de perfusión en esta disposición corresponde a una relajación de las arterias coronarias. Simultáneamente se mide la presión que se desarrolla por el corazón durante cada contracción por medio de un globo introducido en el ventrículo izquierdo del corazón y por medio de otro captador de presión. La frecuencia del corazón pulsante, aislado, se determina numéricamente por el número de las contracciones por unidad de tiempo.

25

En esta disposición de ensayo se obtuvieron los valores siguientes para la reducción de la frecuencia cardiaca (el valor, indicado en porcentaje, se refiere a la reducción en porcentaje de la frecuencia cardiaca a la concentración correspondiente):

30

Compuesto del ejemplo	Disminución en porcentaje de la frecuencia cardiaca a una concentración de	
	10 ⁻⁷ g/ml	10 ⁻⁶ g/ml
1	15,0 %	17,5 %
6	15,5 %	20,0 %

35

40

45 *II. Determinación del agonismo A1, A2a, A2b y A3 de adenosina*

a) Determinación indirecta del agonismo de adenosina a través de expresión genética

Se transfieren células de la línea permanente CHO (Chinese Hamster Ovary), de forma estable, con el ADNc para los subtipos de los receptores de la adenosina A1, A2a, A2b. Los receptores A1 de adenosina están acoplados a la adenilatociclasa mediante la proteína G_i y los receptores A2a y A2b de adenosina a través de la proteína G_s. De manera correspondiente se inhibe o bien se estimula la formación de AMPc en la célula. A través de un promotor dependiente de AMPc se modula, a continuación, la expresión de la luciferasa. El ensayo con la luciferasa se optimiza con objeto de conseguir una mayor sensibilidad y aptitud a la reproducción, menor varianza y una buena adecuación para la realización en un sistema robotizado mediante la variación de varios parámetros del ensayo, tales como por ejemplo densidad celular, duración de la fase de cultivo y de la incubación del ensayo, concentración en forskolina, composición del medio. Para la caracterización farmacológica de las células y para la selección de las sustancias mediante ordenador, se utiliza el siguiente protocolo de ensayo:

55

Los cultivos madre se cultivan en medio DMEM/F12 con 10% de FCS (suero de vaca fetal) a 37°C bajo un 5% de CO₂ y se subdividen respectivamente al cabo de 2 a 3 días a 1:10. Los cultivos de ensayo se siembran en placas de 384 pocillos a razón de 1.000 hasta 3.000 células por pocillo y se cultivan durante 48 horas a 37°C. A continuación se reemplaza el medio por una solución fisiológica de sal común (130 mM de cloruro de sodio, 5 mM de cloruro de potasio, 2 mM de cloruro de calcio, 20 mM de HEPES, 1 mM de cloruro de magnesio 6 H₂O, 5 mM de NaHCO₃, pH 7,4). Las sustancias, disueltas en DMSO, se diluyen tres veces a 1:10 con esta solución fisiológica de sal común y se pipetan a los cultivos de ensayo (concentración final máxima de DMSO en la mezcla de ensayo: 0,5%). De este modo se obtienen concentraciones finales de la sustancia de, por ejemplo 5 μM hasta 5 nM. Al cabo de 10

60

minutos se añade forskolina a las células A1 y, a continuación, se incuban todos los cultivos durante 4 horas a 37°C. A continuación se añaden, a los cultivos de ensayo, 35 µl de solución, constituida en un 50% por reactivo de Lyser (30 mM de hidrógenofosfato di- sódico, 10% de glicerina, 3% de TritonX100, 24 mM de TrisHCl, 2 mM de ditiotritol (DTT), pH 7,8) y en un 50% por solución de sustrato de luciferasa (2,5 mM de ATP, 0,5 mM de luciferina, 0,1 mM de coenzima A, 10 mM de tricina, 1,35 mM de sulfato de magnesio, 15 mM de DTT, pH 7,8), se agita aproximadamente durante 1 minuto y se mide la actividad de la luciferasa con un sistema con cámara. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos el compuesto análogo a la adenosina NECA (5-N-etilcarboxiamido-adenosina), que se une con mayor afinidad a todos los subtipos de los receptores de la adenosina y que tiene un efecto agonista (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol, 357(1998), 1-9).

En la tabla 1 siguiente se muestran valores para la estimulación receptora del compuesto del ejemplo 1 y 6 a concentraciones diferentes sobre diversos subtipos de receptores de adenosina.

TABLA 1

Estimulación de los receptores de adenosina de los compuestos del ejemplo 1 y 6 a concentraciones diferentes

Subtipo de receptor	Ejemplo 1			Ejemplo 6		
	10 nmol.	1 nmol.	0,3 nmol.	10 nmol.	1 nmol.	0,3 nmol.
A1	4 %	11 %	56 %	7 %	25 %	45 %
A2a	-2 %	2 %	-1 %	2 %	4 %	0 %
A2b	8 %	6 %	2 %	29 %	3 %	0

Se dan los valores en % del estímulo de referencia correspondiente. Los valores de medida para el receptor A2a y para el receptor A2b son datos en porcentaje del estímulo máximo producido por NECA; los valores de medida para el receptor A1 son datos en porcentaje tras estimulación previa directa de la adenilatociclasa por medio de forskolina 1 µmolar (lo que corresponde a un valor del 100%). Los agonistas A1 muestran, de manera correspondiente, una disminución de la actividad de la luciferasa (valores de medida menores que el 100%).

b) *Determinación directa del agonismo de adenosina mediante la detección de AMPc*

Se transfieren células de la línea permanente CHO (Chinese Hamster Ovary), de manera estable, con el ADNc para los subtipos de los receptores A1, A2a, A2b y A3 de adenosina. La unión de las sustancias a los subtipos de receptor A2a o A2b se determina por la medida del contenido intracelular en AMPc en estas células con un ensayo radioinmunológico convencional (cAMP-RIA, IBL GmbH, Hamburgo, Alemania).

En el caso del efecto de las sustancias como agonistas se produce, como expresión de la unión de las sustancias, un aumento del contenido intracelular en AMPc. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos el compuesto análogo a la adenosina NECA (5-N-etilcarboxi-amido-adenosina), que se une de forma no selectiva, pero con mayor afinidad a todos los tipos de receptor de adenosina y tiene un efecto agonista (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

Los receptores A1 y A3 de la adenosina están acoplados a una proteína G_i, es decir que una estimulación de estos receptores conduce a una inhibición de la adenilatociclasa y, por lo tanto, a una disminución del nivel intracelular en AMPc. Para la identificación de los agonistas de receptores de A1/A3 se estimula la adenilatociclasa con forskolina. Sin embargo una estimulación adicional de los receptores A1/A3 inhibe la adenilatociclasa de manera que los agonistas de los receptores A1/A3 pueden ser detectados por medio de un contenido de la célula en AMPc comparativamente pequeño.

Para la detección del efecto antagonista sobre los receptores de la adenosina se estimulan previamente con NECA las células recombinantes, transferidas, con el receptor correspondiente y se ensaya el efecto de las sustancias sobre una reducción del contenido intracelular en AMPc mediante esta estimulación previa. En este experimento sirve como compuesto de referencia el XAC (xanthine amine congener), que se une con gran afinidad a todos los subtipos de receptores de la adenosina y que tiene un efecto antagonista (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: Structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

III. Ensayos farmacocinéticos

Los datos farmacocinéticos se determinaron tras administración i.v. así como tras administración p.o. de diversas sustancias en forma de solución, en ratones, ratas y perros. Para ello se recogieron muestras de sangre hasta 24 horas tras la administración. En las muestras de plasma, obtenidas a partir de las anteriores, se determinaron las concentraciones de las sustancias no modificadas por medio de métodos bioanalíticos (HPLC o HPLC-EM). A continuación se determinaron parámetros farmacocinéticos a partir de las trayectorias en el tiempo de las concentraciones en plasma obtenidas de este modo. En la tabla 2 siguiente se han dado las biodisponibilidades de diversas especies.

TABLA 2

Biodisponibilidad tras administración oral

	Ratón	Rata	Perro
Ejemplo 22 en WO 00/125210	no determinable* (a 3 mg/kg p.o)	no determinable* (a 10 mg/kg p.o)	1,47 % (a 1 mg/kg p.o)
Compuesto del ejemplo 1	31,5 % (a 1 mg/kg p.o)	5,0 % (a 3 mg/kg p.o)	32,6 % (a 3 mg/kg p.o)
Compuesto del ejemplo 6	41,3 % (a 3 mg/kg p.o)	42,3 % (a 3 mg/kg p.o)	28,5 % (a 1mg/kg p.o)

* Nivel en plasma en todos los momentos de la medida por debajo del límite de la determinación (< 1 µg/l).

B. Ejemplos de realización

Abreviaturas empleadas

DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMF	dimetilformamida
ESI	ionización por electronebulización (en EM)
HEPES	ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazino]jetanosulfónico
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
P.eb.	punto de ebullición
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
p.A.	para análisis
TA	temperatura ambiente
i.V.	en vacío
d.T.	del teórico (en rendimientos)
Tris	2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

5 2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(3-piridinilmetil)sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo

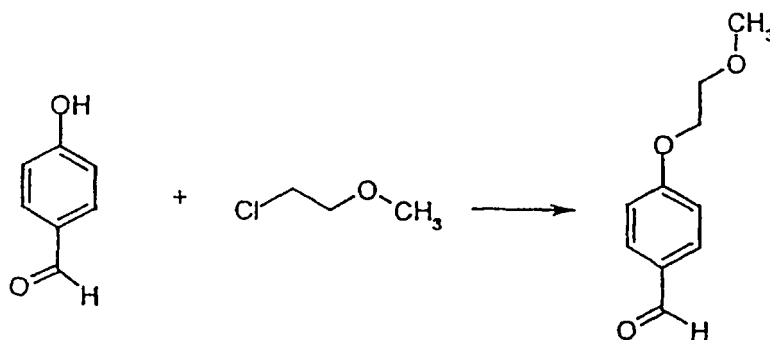
Primera etapa

4-(2-Metoxietoxi)benzaldehído

10

15

20



25 Se disuelven 146,5 g (1,2 moles) de 4-hidroxibenzaldehído en DMF y se mezclan con 20 g (0,12 moles) de yoduro de potasio, 134,6 g (1,2 moles) de terc.-butilato de potasio y 170,2 g (1,8 moles) de (2-cloroetil)metil-éter. La mezcla de la reacción se agita durante 16 horas a 80°C. Para el procesamiento se concentra la mezcla de la reacción en vacío. El residuo se recoge en 1 litro de acetato de etilo y se extrae con 0,5 litros de lejía de hidróxido de sodio 1N. La fase de acetato de etilo se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación i.V. El residuo de la concentración por evaporación se destila en alto vacío (P.eb. = 100°C a 45 Pa). Se obtienen 184,2 g (85% d. T.) de producto.

30

EM (ESIpos): $m/z = 181 (M+H)^+$ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3,5$ (s, 3H); 3,8 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 9,9 (s, 1H).

35

Segunda etapa

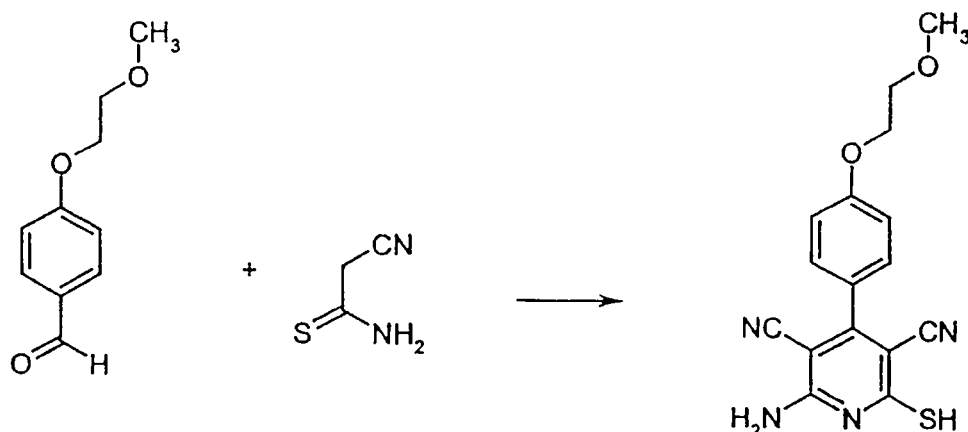
40 2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo

40

45

50

55



60 Se calientan durante 3 horas a reflujo 18 g (100 mmoles) de 4-(2-metoxietoxi)benzaldehído, 10 g (200 mmoles) de cianotioacetamida y 20,2 g (200 mmoles) de N-metilmorfolina en 100 ml de etanol. Tras refrigeración se separan los cristales formados mediante filtración por succión, se lavan con un poco de etanol y se secan i.V. Se obtienen 12 g (31% d.T.) de producto, que contiene 0,5 miliequivalentes de N-metilmorfolina.

EM (ESIpos): $m/z = 327 (M+H)^+$

65 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,8$ (tr, 4H, señal de N-metilmorfolina); 3,3 (s, 3H); 3,7 (m, 2H, + 4H señal de N-metilmorfolina); 4,2 (tr, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 7,6 (s, ancho, 2H).

ES 2 321 387 T3

Tercera etapa

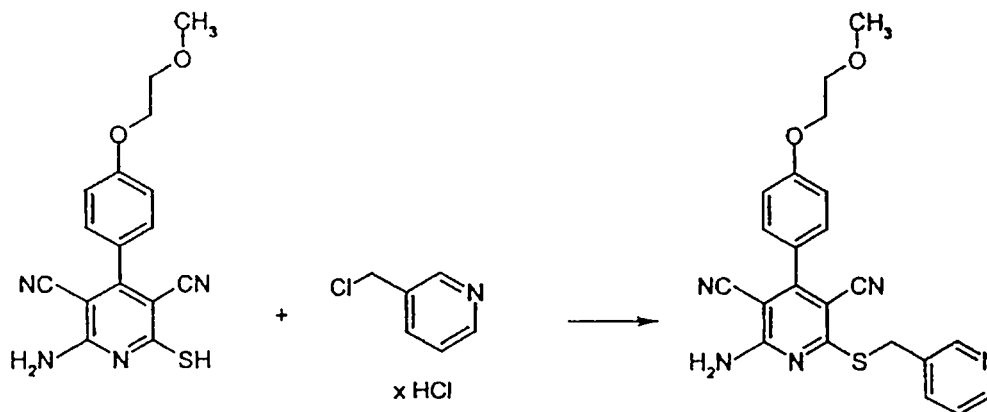
2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(3-piridinilmetil)sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo

5

10

15

20



25

Se disuelven 4,28 g (11,36 mmoles); el producto de partida contiene 0,5 miliequivalentes de N-metilmorfolina, por lo tanto una pureza del 86,6% de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 40 ml de DMF p.A. A continuación se añaden 3,34 g (39,75 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio y 2,48 g (15,1 mmoles) de hidrocloreto de cloruro de 3-picolilo. La suspensión se agita durante la noche a TA, se mezcla con 40 ml de etanol y se calienta a 40°C aproximadamente. A continuación se añaden, gota a gota, 19 ml de agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión y se seca i.V. Se obtienen 3,70 g (78% d. T.) de producto.

30

EM (ESIpos): $m/z = 418 (M+H)^+$

35

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,5 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,35 (dd, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,9 (d tr, 1H); 8,1 (s, ancho, 2H); 8,45 (dd, 1H); 8,75 (d, 1H).

Ejemplo 2

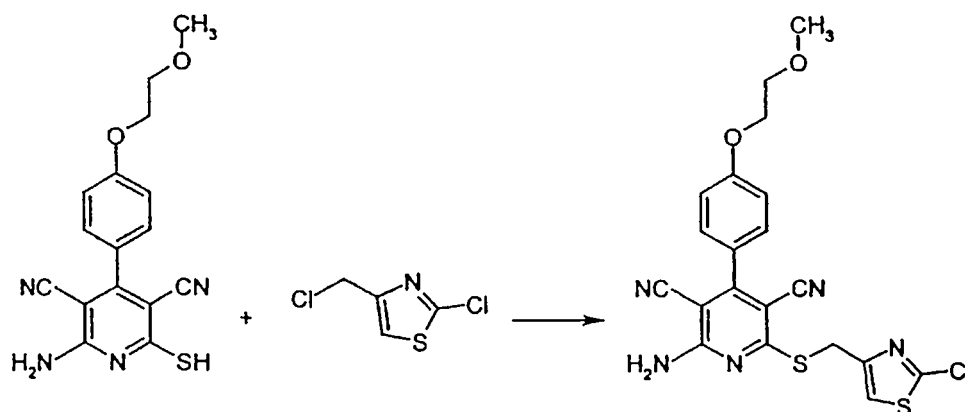
2-Amino-6-[(2-cloro-1,3-tiazol-4-il)metilsulfanil]-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3,5-piridindicarbonitrilo

40

45

50

55



60

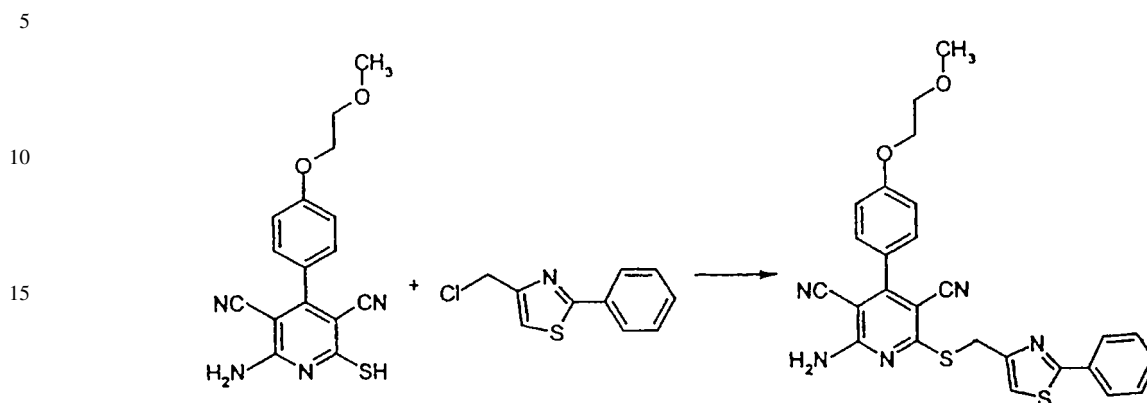
Se disuelven 100 mg (0,31 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se añaden 103 mg (1,23 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 77,2 mg (0,46 mmoles) de 4-clorometil-2-cloro-1,3-tiazol. La suspensión se agita durante la noche a TA y se mezcla con agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión, se lava con etanol y con dietiléter y se seca a 40°C i.V. Se obtienen 123 mg (88% d. T.) de producto.

65

EM (ESIpos): $m/z = 458 (M+H)^+$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,5 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,8 (s, 1H); 8,05 (s, ancho, 2H).

Ejemplo 3

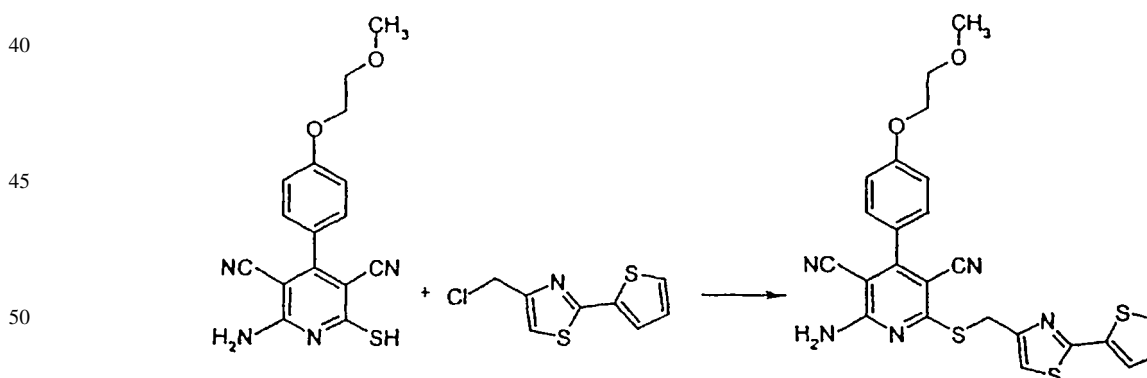
2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil-sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo

25 Se disuelven 100 mg (0,31 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se añaden 103 mg (1,23 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 96,4 mg (0,46 mmoles) de 4-clorometil-2-fenil-1,3-tiazol. La suspensión se agita durante la noche a TA y se mezcla con agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión, se lava con etanol y con dietiléter y se seca a 40°C i.V. Se obtienen 149 mg (97% d. T.) de producto.

EM (ESIpos): $m/z = 500 (M+H)^+$

30 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,5 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,5 (m, 5H); 7,8 (s, 1H); 7,9 (m, 2H), 8,05 (s, ancho 2H).

Ejemplo 4

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol-4-il)-metilsulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo

55 Se disuelven 100 mg (0,31 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se añaden 103 mg (1,23 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 96,4 mg (0,46 mmoles) de 4-clorometil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol. La suspensión se agita durante la noche a TA y se mezcla con agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión, se lava con etanol y con dietiléter y se seca a 40°C i.V. Se obtienen 146 mg (84% d. T.) de producto.

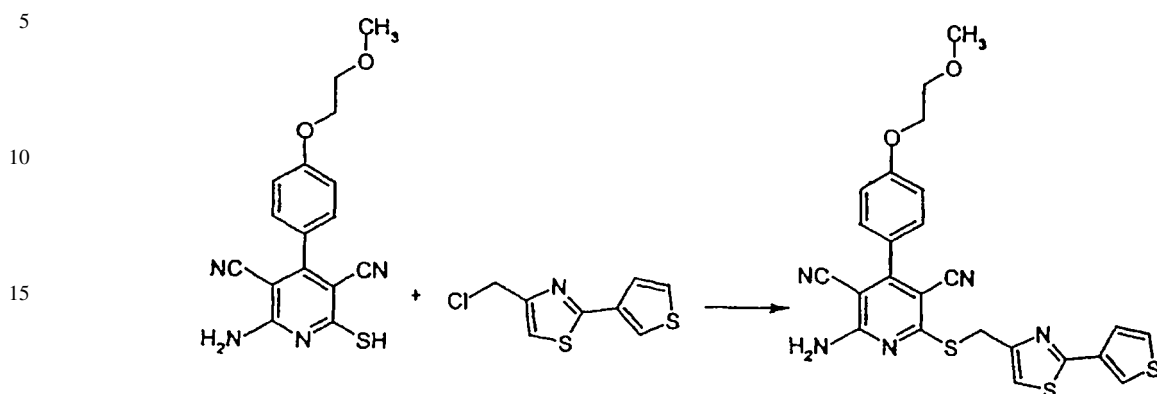
EM (ESIpos): $m/z = 506 (M+H)^+$

65 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,6 (s, 2H); 7,15 (m, 3H); 7,5 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,75(d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,1 (s, ancho 2H).

ES 2 321 387 T3

Ejemplo 5

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol-4-il)-metil-sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo



20 Se disuelven 100 mg (0,31 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se añaden 103 mg (1,23 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 96,4 mg (0,46 mmoles) de 4-clorometil-2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol. La suspensión se agita durante la noche a TA y se mezcla con agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión, se lava con etanol y con dietiléter y se seca a 40°C i.V. Se

25 obtienen 141 mg (82% d. T.) de producto.

EM (ESIpos): $m/z = 506 (M+H)^+$

30 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,6 (s, 2H); 7,15 (m, 3H); 7,5 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,7(dd, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,1 (s, ancho, 2H); 8,15 (d, 1H).

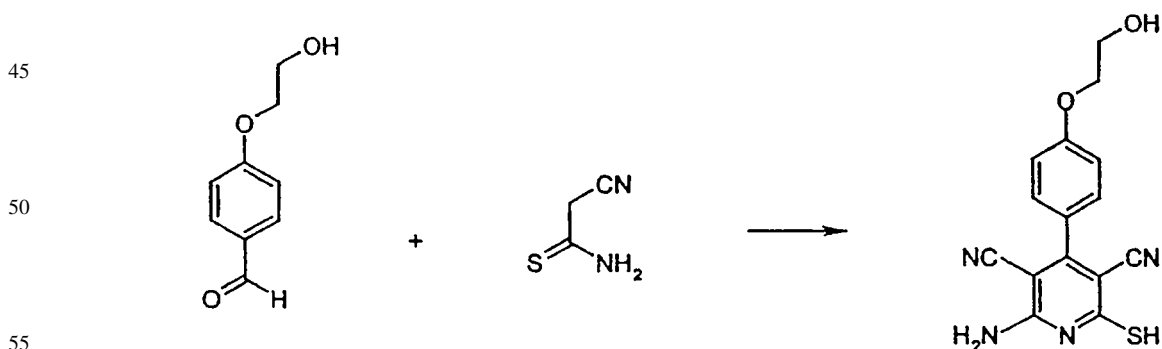
Ejemplo 6

35 *2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi)fenil]-3,5-piridindicarbonitrilo*

Ruta 1

Primera etapa

40 *2-Amino-4-[4-(2-hidroxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo*



60 Se disponen 12,46 g (75 mmoles) de 4-(2-hidroxi)benzaldehído, 15,02 g (150 mmoles) de cianotioacetamida y 15,15 g (150 mmoles) de N-metilmorfolina en 75 ml de etanol y se calienta a reflujo durante 3 horas. La solución de la reacción se concentra por evaporación i.V. tras refrigeración. El residuo se disuelve en lejía de hidróxido de sodio 1N y se lava dos veces con acetato de etilo. La fase de la lejía de hidróxido de sodio se acidifica con ácido clorhídrico 1N, los cristales precipitados se separan mediante filtración por succión y se secan a 45°C i.V. Se obtienen 12,05 g (51% d. T.) de producto.

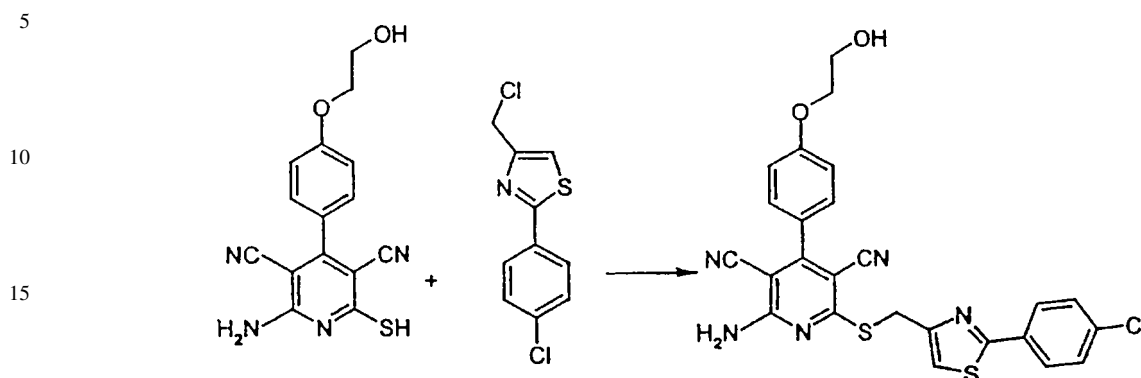
65 EM (ESIpos): $m/z = 313 (M+H)^+$, $330 (M+NH_4)^+$

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,7$ (t, 2H); 4,1 (t, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 8,0 (br s, 2H).

ES 2 321 387 T3

Segunda etapa

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



20 Se disuelven 6,91 g (22,12 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 150 ml de DMF. A continuación se añaden 7,44 g (66,35 mmoles) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno y 10,8 g (44,24 mmoles) de 4-clorometil-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol. La suspensión se agita durante la noche a TA, se mezcla con 50 g de gel de sílice y se concentra por evaporación i.V. La mezcla de sustancias, extendida sobre el gel de sílice se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: tolueno hasta mezcla de tolueno/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 5,5 g (47% d. T.) de producto.

EM (ESIpos): $m/z = 521 (M+H)^+$

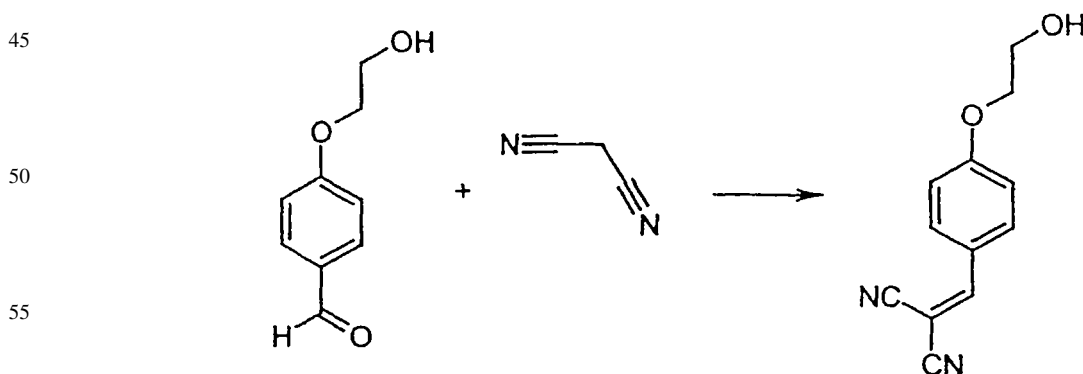
30 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,7$ (dt, 2H); 4,1 (t, 2H); 4,6 (s, 2H); 4,9 (t, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 7,5 (d, 2H); 7,9 (m, 3H); 8,1 (sr a, 2H).

Ruta 2

35 Alternativamente puede llevarse a cabo la obtención también sin aislamiento del 2-amino-4-[4-(2-hidroxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicar-bonitrilo mediante reacción de 2-[4-(2-hidroxi)fenil]malonitrilo con 2-cianoacetamida y 4-clorometil-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol:

Primera etapa

2-[4-(2-Hidroxi)fenil]malonitrilo



60 Se disuelven 1.000 mg (5,85 moles) de 4-(2-hidroxi)benzaldehído y 425 g (6,43 moles) de malodinitrilo en 5.000 ml de alcohol isopropílico y se mezclan con 5 g (0,059 moles) de piperidina. La mezcla se calienta durante 16 horas a 80°C y se refrigera a continuación a 3°C para aislamiento del producto. El producto se separa por filtración y se lava con 400 ml de alcohol isopropílico helado. A continuación se seca en vacío (40 mbares) durante 45 horas a 50°C.

65 Rendimiento: 1206 g (94,6% d. T.), cristales ligeramente amarillos.

¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,95 - 4,32 m (4 H), 6,95 - 7,15 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,85 - 7,95 (m, 1H).

ES 2 321 387 T3

Segunda etapa

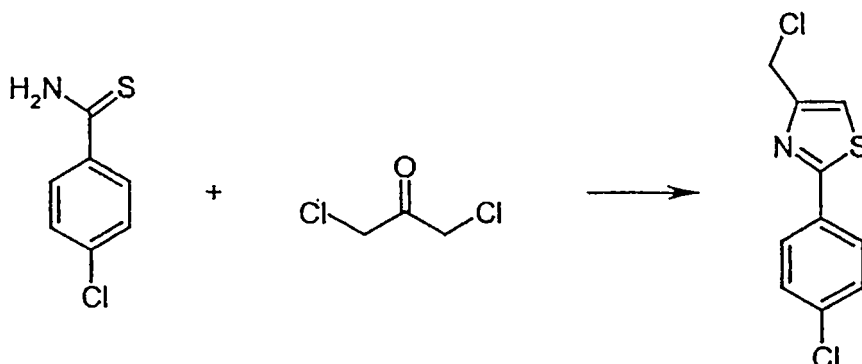
4-Clorometil-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol

5

10

15

20



25

Se disuelven 171,65 g (1,0 moles) de 4-clorotiobenzamida y 550 ml de alcohol isopropílico y se mezclan, en el transcurso de 3 horas, a 30°C como máximo, con 133,3 g (1,05 moles) de 1,3-dicloroacetona. Se agita durante 5,5 horas a 40°C y durante otras 10 horas a 20°C. Para completar la reacción se calienta ahora durante 7,5 horas a 55°C. Para el aislamiento del producto se refrigera a 10°C y se mezcla con 950 ml de agua. El valor del pH se ajusta en este caso a 4 hasta 5 con lejía de hidróxido de sodio y el producto se separa mediante filtración por succión.

Rendimiento: 220,9 g (91% d. T.) cristales blancos hasta ligeramente amarillos.

30

^1H (400 MHz, CDCl_3): 4,90 (s, 2H, CH_2), 7,5 - 7,55 (m, 2H), 7,85 (s, 1H, tiazol), 7,9-7,95 (m, 2H).

Tercera etapa

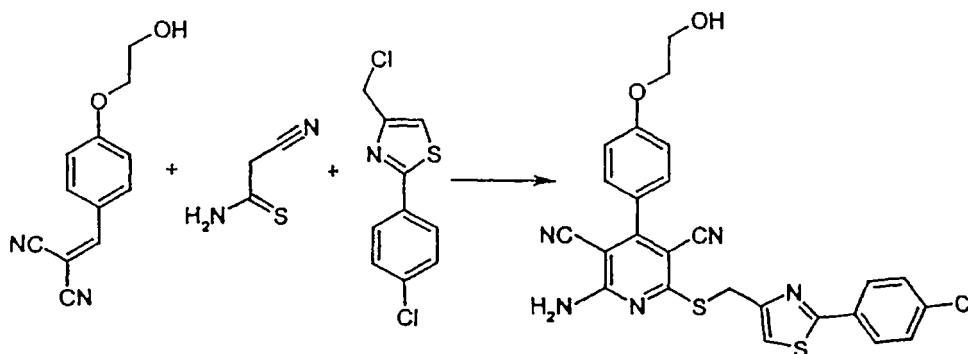
35

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

40

45

50



55

Se suspenden 428,4 g (2,0 moles) de 2-[4-(2-hidroxi)etoxi]benciliden]-malonitrilo, 108,4 g (1,05 moles) de 2-cianoacetamida y 244,1 g (1,0 moles) de 4-clorometil-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol en 3,4 litros de metanol y se mezclan, en el transcurso de 60 minutos, con 556,1 g (3,0 moles) de tributilamina. Se agita durante otras 20 horas a temperatura ambiente y el producto se separa por filtración. Tras el secado en vacío se suspende el producto en bruto (360,8 g, rendimiento en bruto 70% d. T.) en 3 litros de diclorometano y se agita durante 2 horas a 35°C. El producto se separa por filtración y se seca en alto vacío. Los cristales, ahora blancos, pueden recristalizarse en tetrahidrofurano/agua (1:1) para la purificación adicional.

60

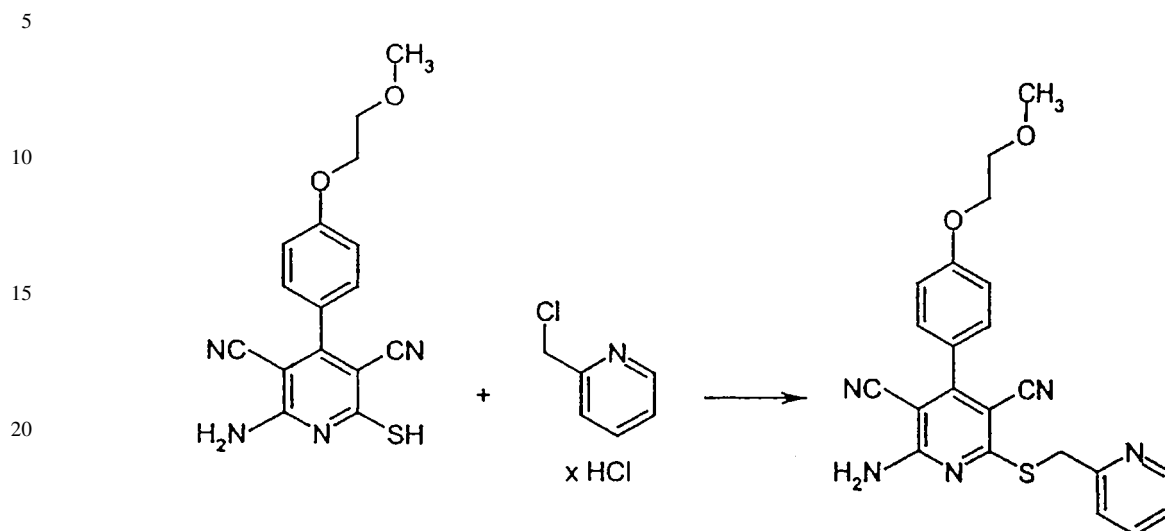
Rendimiento: 353,5 g (68% d. T.) cristales blancos.

EM (EI): $m/z = 520.000$

65

Ejemplo 7

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-piridinilmetil)sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo



25 Se disuelven 100 mg (0,31 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se añaden 103 mg (1,23 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 75,4 mg (0,46 mmoles) de hidrocloreto de 2-picolilo. La suspensión se agita durante la noche a TA y se mezcla con agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión, se lava con etanol y con dietiléter y se seca a 40°C i.V. Se obtienen 104 mg (1% d. T.) de producto.

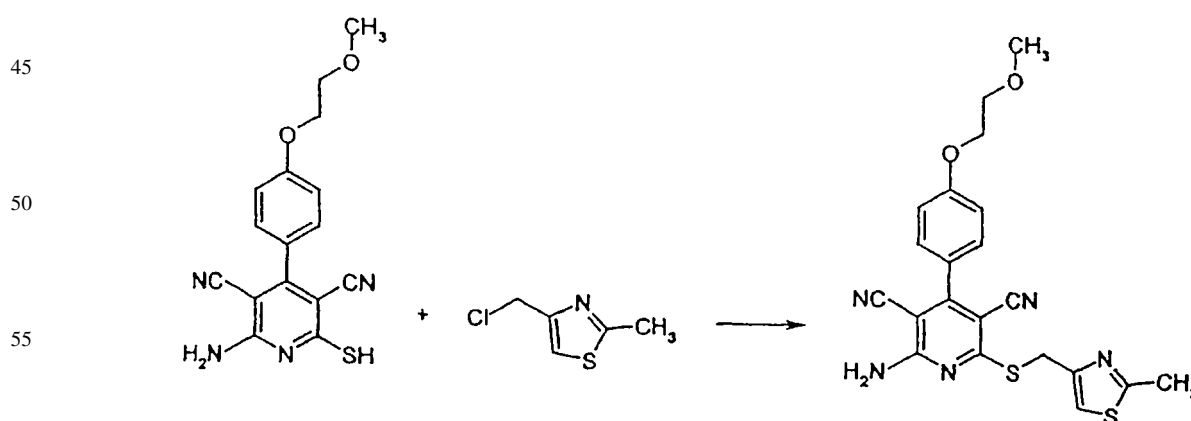
30

EM (ESIpos): $m/z = 418 (M+H)^+$

35 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,3$ (s, 3H); 3,7 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 4,6 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (dd, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (tr, 1H); 8,0 (s, ancho, 2H); 8,5 (d, 1H).

Ejemplo 8

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil-sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo



60 Se disuelven 100 mg (0,31 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se añaden 103 mg (1,23 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 90,5 mg (0,61 mmoles) de 4-clorometil-2-metil-1,3-tiazol. La suspensión se agita durante la noche a TA y se mezcla con agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión y se seca a 40°C i.V. Se obtienen 88,8 mg (66,2% d. T.) de producto

65

EM (ESIpos): $m/z = 438 (M+H)^+$.

ES 2 321 387 T3

Ejemplo 9

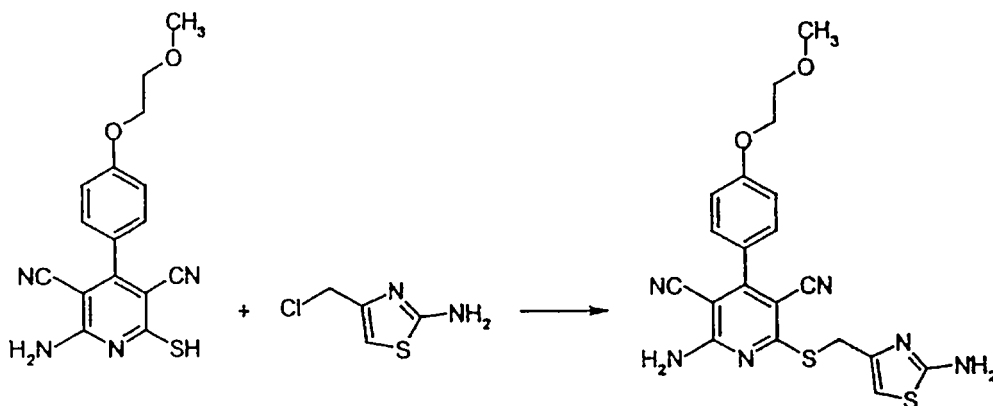
2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[2-amino-1,3-tiazol-4-il]metil-sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo

5

10

15

20



25

Se disuelven 100 mg (0,31 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se añaden 103 mg (1,23 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 68,3 mg (0,46 mmoles) de 4-clorometil-2-amino-1,3-tiazol. La suspensión se agita durante la noche a TA y se mezcla con agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión y se lava con etanol y con dietiléter a 40°C i.V. Se obtienen 115,9 mg (86,2% d. T.) de producto

30

EM (ESIpos): m/z = 439 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

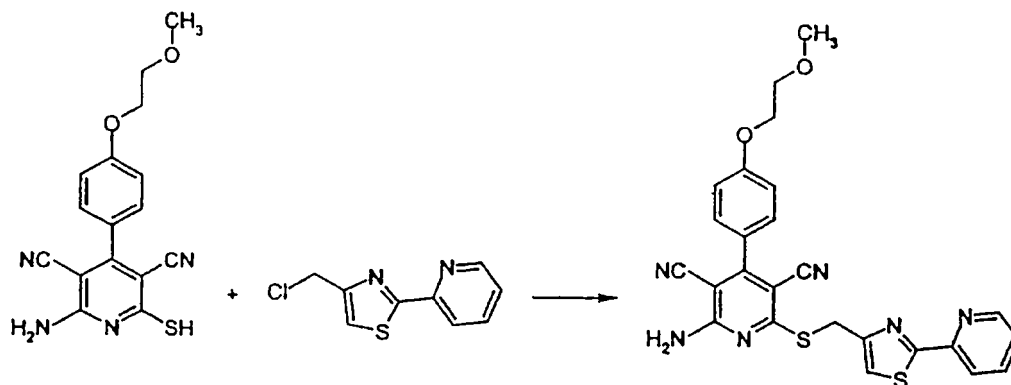
2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-(2-piridil)-1,3-tiazol-4-il)metil-sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo

35

40

45

50



55

Se disuelven 50 mg (0,15 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se añaden 51,1 mg (0,61 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 58,3 mg (0,23 mmoles) de 4-clorometil-2-(2-piridil)-1,3-tiazol. La suspensión se agita durante la noche a TA y se mezcla con agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión y se lava con etanol y con dietiléter a 40°C i.V. Se obtienen 67,4 mg (87,9% d. T.) de producto

60

EM (ESIpos): m/z = 501 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 11

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

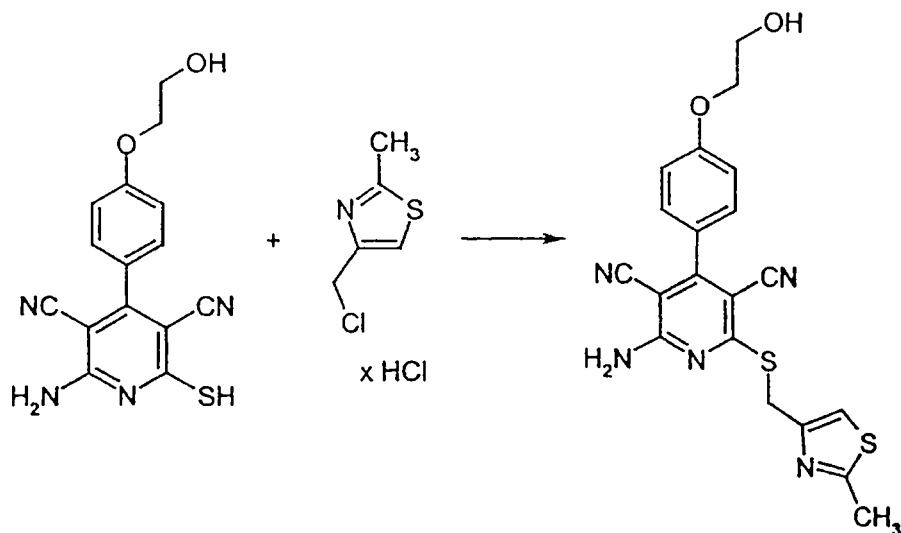
5

10

15

20

25



30

35

Se disuelven 31,2 mg (0,1 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 0,3 ml de DMF. A continuación se añaden 33,6 mg (0,4 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 27,6 mg (0,15 mmoles) de hidrocloreuro de 4-metil-2-cloro-1,3-tiazol. La suspensión se agita durante la noche a TA, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa [columna: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm; caudal: 25 ml/minuto; gradiente (A = acetonitrilo, B = agua + 0,3% de ácido trifluoracético): 0 min 10% A; 2,0 min 10% A; 6,0 min 90% A; 7,0 min 90% A; 7,1 min 10% A; 8,0 min 10% A; detección: 220 nm]. Tras concentración por evaporación de la fracción correspondiente se obtienen 20,2 mg (47,7% d. T.) de producto.

EM (ESIpos): $m/z = 424 (M+H)^+$.

40

Ejemplo 12

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

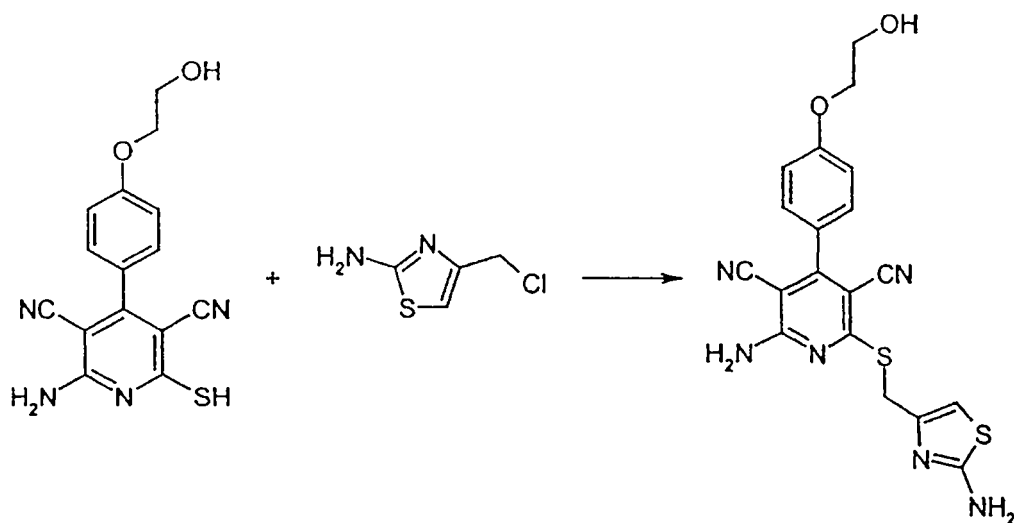
45

50

55

60

65



Se disuelven 31,2 mg (0,1 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 0,3 ml de DMF. A continuación se añaden 33,6 mg (0,4 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio y 22,3 mg (0,15 mmoles)

ES 2 321 387 T3

de 4-amino-2-cloro-1,3-tiazol. La suspensión se agita durante la noche a TA, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa [columna: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm; caudal: 25 ml/min; gradiente (A = acetonitrilo, B = agua + 0,3% ácido trifluoroacético): 0 min 10% A; 2,0 min 10% A; 6,0 min 90% A; 7,0 min 90% A; 7,1 min 10% A; 8,0 min 10% A; detección: 220 nm]. Tras concentración por evaporación de la fracción correspondiente se obtienen 35,7 mg (84,1% d. T.) de producto.

EM (ESIpos): $m/z = 425 (M+H)^+$.

10 Ejemplo 13

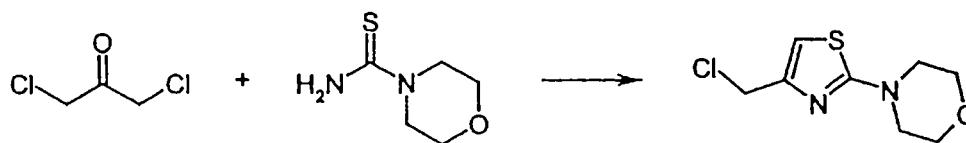
2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-([2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-metil)sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo

Primera etapa

15

4-[4-(Clorometil)-1,3-tiazol-2-il]morfolina

20



25

Se calientan 11,51 g (78,76 mmoles) de 4-morfolinocarbotioamida y 10,00 g (78,76 mmoles) de dicloroacetona en 100 ml de etanol durante una hora a reflujo. El producto sólido incoloro, que precipita a partir de la solución de color rosado, se separa mediante filtración por succión tras refrigeración y se lava dos veces con etanol. Se obtienen 12,96 g (75% d. T.) de producto.

30

EM (ESIpos): $m/z = 219 (M+H)^+$.

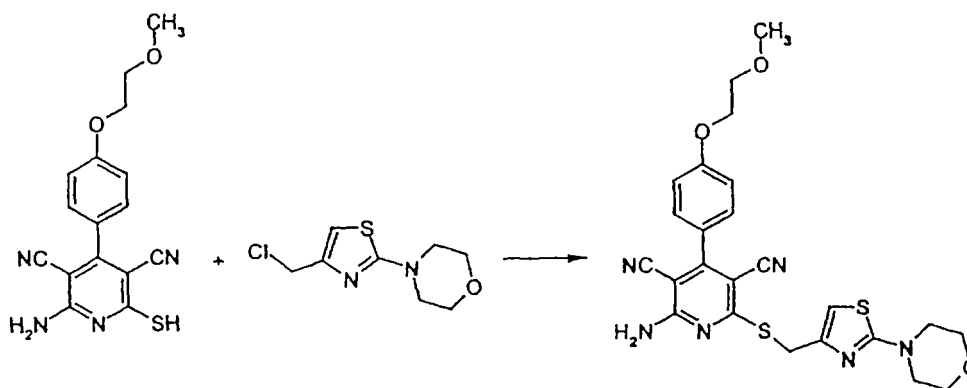
35 Segunda etapa

2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-([2-(4-morfolinil)-1,3-tiazol-4-il]-metil)sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo

40

45

50



55

Se disuelven 2 g (6,13 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo y 2,68 g (12,26 mmoles) de 4-[4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-il]morfolina en DMF anhídrico (50 ml) y se mezclan con 1,83 ml (12,26 mmoles) de DBU. Al cabo de 3 horas de agitación a TA el disolvente se elimina en el evaporador rotativo y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil 100 C18 250 x 20 mm, 10 μm; gradiente de acetonitrilo-agua: 3 minutos acetonitrilo al 10%, a continuación, en el transcurso de 30 minutos, hasta acetonitrilo al 80%; flujo: 25 ml/minuto).

60

Se obtienen: 1,70 g (55% d. T.) de producto.

65

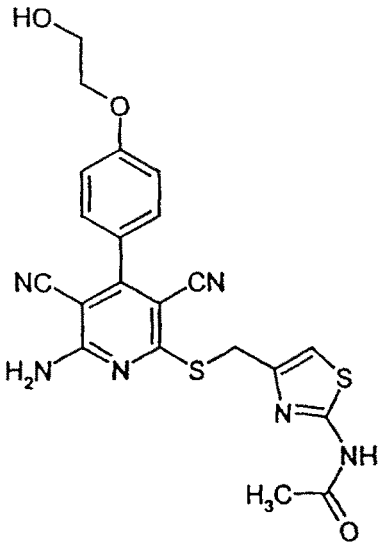
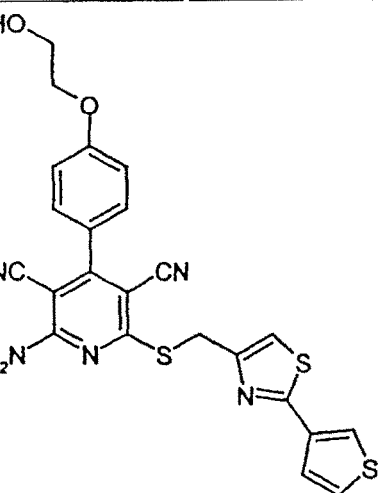
EM (ESIpos): $m/z = 509 (M+H)^+$

ES 2 321 387 T3

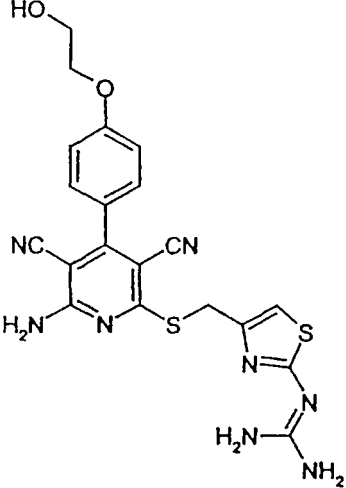
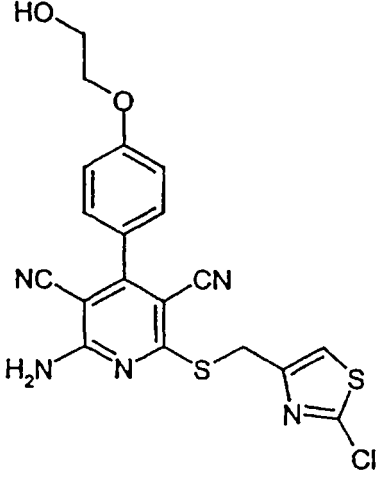
RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,3 (m, 7H); 3,7 (m, 6H); 4,2 (tr, 2H); 4,4 (s, 2H); 6,95 (s, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 8,0 (s, ancho, 2H).

De manera análoga a la del ejemplo 13 se prepararon los ejemplos indicados en la tabla 3. Los clorometiltiazoles, empleados como materias de partida, pueden obtenerse en el comercio o pueden prepararse de manera análoga a la de la etapa 1 del ejemplo 13.

TABLA 3

Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
14		467	468
15		492	493

ES 2 321 387 T3

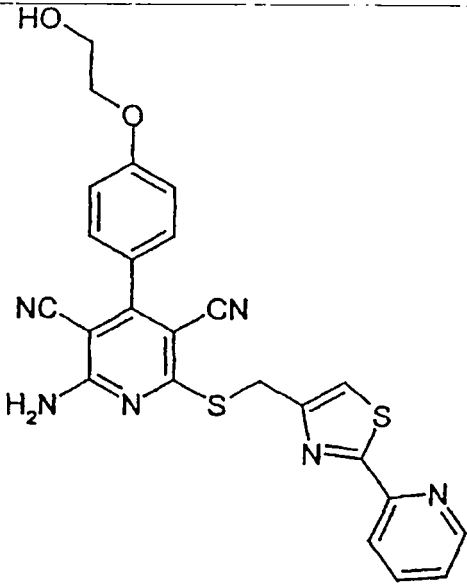
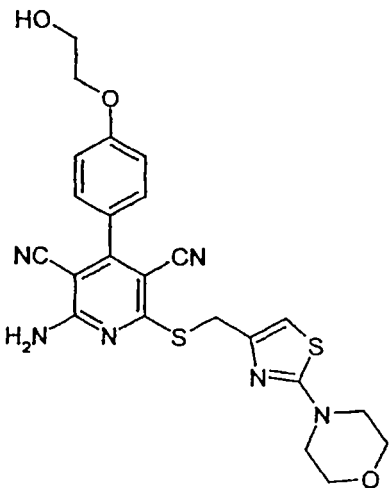
Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
5 10 15 20 25	 <chem>CC1=NC(C#N)=C(C#N)N(C1)SCC2=CN=C(N=C(N)N)S2COCCO</chem>	467	468
30 35 40 45	 <chem>CC1=NC(C#N)=C(C#N)N(C1)SCC2=CN=C(S2)ClCOCCO</chem>	444	445

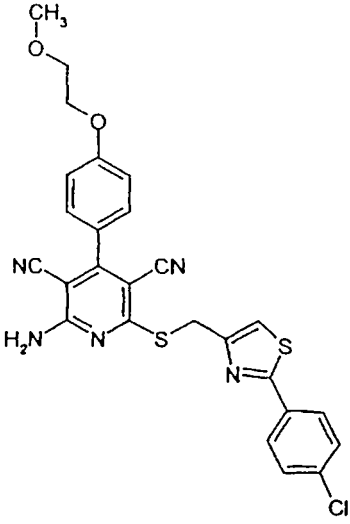
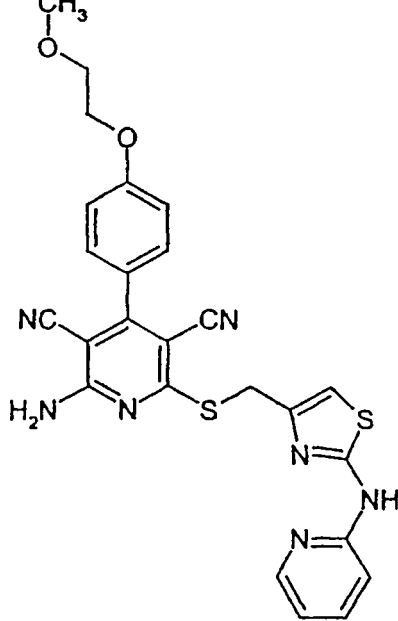
50

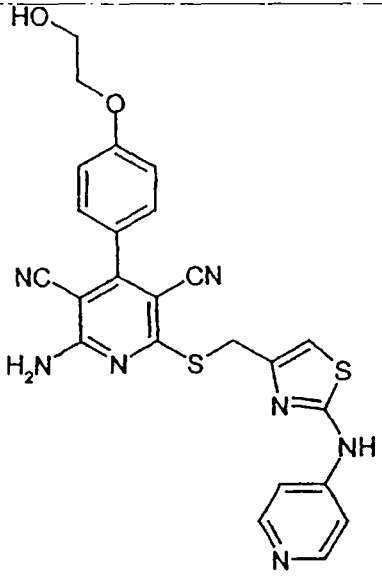
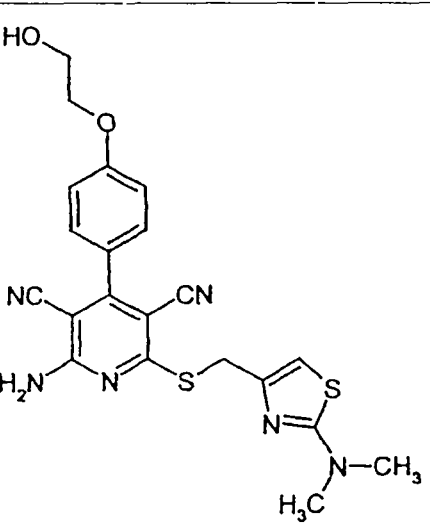
55

60

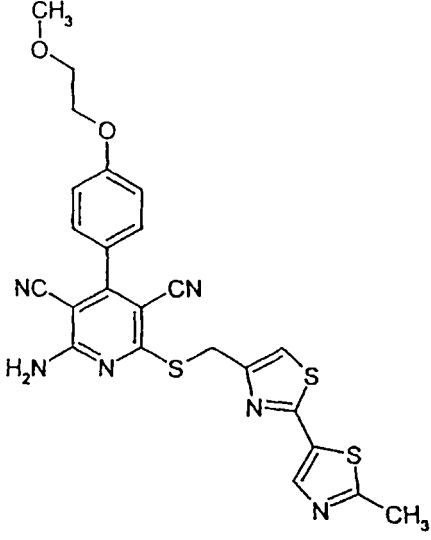
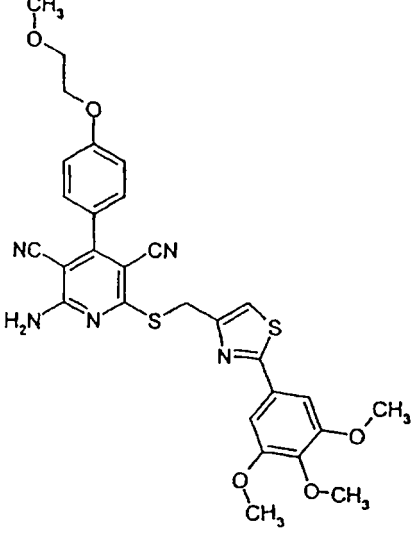
65

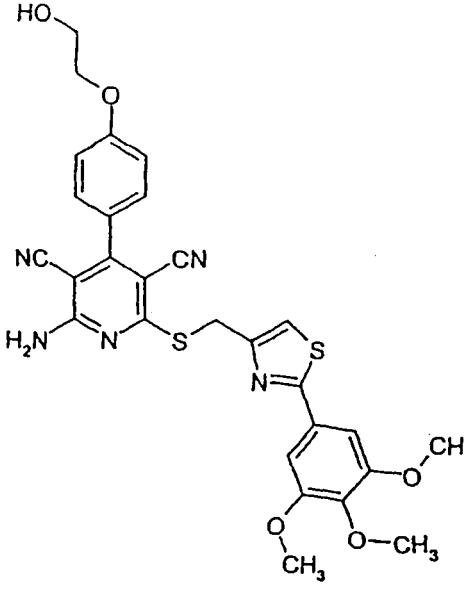
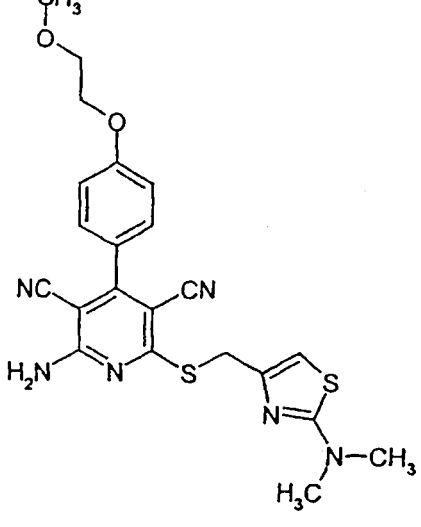
Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
18	 <chem>OCCOC1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)c(SCC3=CNC(=S3)c4ccccn4)c2</chem>	487	488
19	 <chem>OCCOC1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)c(SCC3=CNC(=S3)N4CCOCC4)c2</chem>	495	496

Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
20	 <chem>COCCOCC1=CC=C(C=C1)Oc2cc(C#N)c(nc2NC)SCC3=C(N=C(S3)c4ccc(Cl)cc4)</chem>	534	535
21	 <chem>COCCOCC1=CC=C(C=C1)Oc2cc(C#N)c(nc2NC)SCC3=C(N=C(S3)N4C=NC5=C(N4)N=CN=C5)</chem>	516	517

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
22	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)NC2=CC=C(S2)CC3=CC=C(C=C3)N4=CC=C(C=C4)C(=O)N5=CC=C(C=C5)OC6=CC=C(C=C6)C#N7C=NC(=C7)N</chem>	502	503
23	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C)C2=CC=C(S2)CC3=CC=C(C=C3)N4=CC=C(C=C4)C(=O)N5=CC=C(C=C5)OC6=CC=C(C=C6)C#N7C=NC(=C7)N</chem>	453	454

ES 2 321 387 T3

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
24		521	522
25		590	591

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
26	 <p>Chemical structure of compound 26: A pyrimidine ring substituted with a 2-hydroxyethoxy group (HO-CH₂-CH₂-O-), two cyano groups (NC and CN), and an amino group (H₂N). The pyrimidine ring is linked via a sulfur atom to a 2-thiazole ring, which is further substituted with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group (three methoxy groups, -OCH₃, and a hydroxyl group, -OH).</p>	576	577
27	 <p>Chemical structure of compound 27: A pyrimidine ring substituted with a 2-(methoxyethoxy) group (CH₃-O-CH₂-CH₂-O-), two cyano groups (NC and CN), and an amino group (H₂N). The pyrimidine ring is linked via a sulfur atom to a 2-thiazole ring, which is further substituted with a dimethylamino group (-N(CH₃)₂).</p>	467	468

REIVINDICACIONES

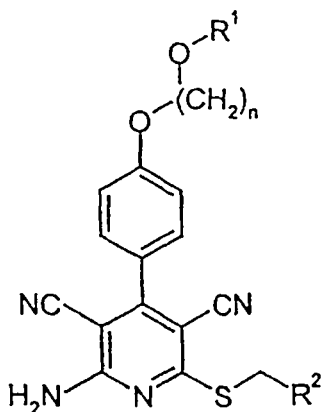
1. Compuestos de la fórmula (I)

5

10

15

20



(I),

25 en la que

n significa un número 2, 3 o 4,

R¹ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y

30

R² significa piridilo o tiazolilo, que, por su parte, puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄, halógeno, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, piridilamino, tienilo, furilo, imidazolilo, piridilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-alquil(C₁-C₄)piperazinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo sustituido, dado el caso, con alquilo C₁-C₄ o fenilo sustituido, dado el caso, hasta tres veces con halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

35

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

2. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1,

40

en la que

n significa el número 2,

45

R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo yR² significa piridilo o tiazolilo, que, por su parte, puede estar sustituido con metilo, etilo, flúor, cloro, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, 2-piridilamino, 4-piridilamino, tienilo, piridilo, morfolinilo, piperidinilo, tiazolilo sustituido dado el caso con metilo o fenilo sustituido dado el caso, hasta tres veces, con cloro o metoxi,

50

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

3. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

55

n significa el número 2,

R¹ significa hidrógeno o metilo y

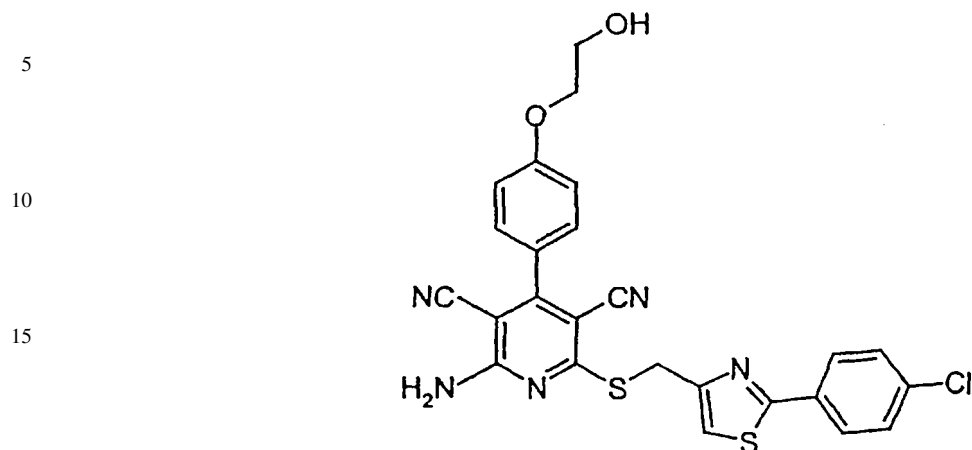
60

R² significa piridilo o tiazolilo, que puede estar sustituido, por su parte, con metilo, cloro, amino, dimetilamino, acetilamino, guanidino, 2-piridilamino, 4-piridilamino, tienilo, piridilo, morfolinilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, fenilo, 4-clorofenilo o 3,4,5-trimetoxifenilo,

y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

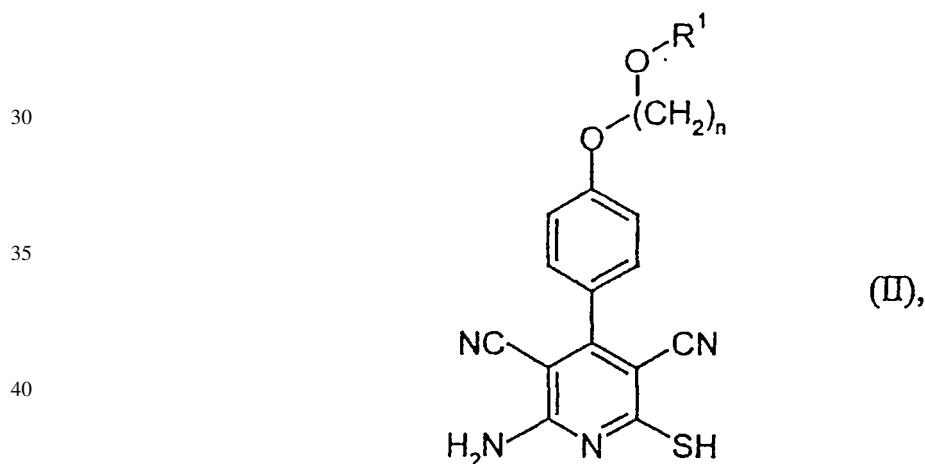
65

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 con la estructura siguiente



y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

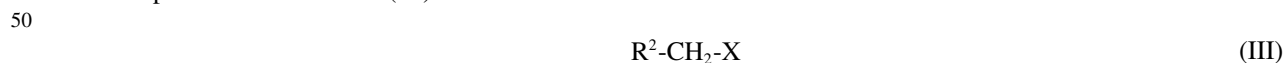
5. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), tal como se han definido en la reivindicación 1, **caracterizado** porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (II)



45 en la que

n y R¹ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con compuestos de la fórmula (III)



55 en la que

R² tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y X representa un grupo saliente.

6. Compuestos de la fórmula (I), tal como se han definido en la reivindicación 1, para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades.

60 7. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula (I), como se ha definido en la reivindicación 1, y al menos un coadyuvante.

65 8. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha definido en la reivindicación 1, y al menos otro principio activo.

9. Uso de compuestos de la fórmula (I), tal como se han definido en la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio.

ES 2 321 387 T3

10. Uso de compuestos de la fórmula (I), tal como se han definido en la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la zona urogenital y cáncer.

5 11. Uso de compuestos de la fórmula (I), tal como se han definido en la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias y neuroinflamatorias, enfermedades neurodegenerativas y estados de dolor.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65