



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-65404

2-TIO-3,5 DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUBSTITUIDAS Y SU EMPLEO

54. TITULO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/4418.

BAYER HEALTHCARE AG

71. SOLICITANTE

DOMICILIO

Leverkusen, República Federal de Alemania

EMILIO FERRERO
CODIGO 1092

74. APODERADO

22. BOGOTA, D.C.,

09/07/2004

SS



PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04055404 00000000 Folios: 167
Fecha (AMD): 2004-07-09 17:23:02 'ón
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FORM INCI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.		
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Dirección: D-51368 Leverkusen, República Federal de Alemania Domicilio: Leverkusen, República Federal de Alemania	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: clientes@camvp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Ulrich ROSENTERER, Obere Rutenbeck 8, D-42349 Wuppertal, República Federal de Alemania, 3. Mitsuyuki SHIMADA 4-7-905, Kyobate, Jikata, Higashigawa-cho, Nara 630-8323, Japón 5. Nicole DIEDRICHS Laurentiusstr. 12, D-42103 Wuppertal, República Federal de Alemania 2. Thomas KRÄMER Schneewittchenweg 37, D-42111 Wuppertal, República Federal de Alemania 4. Walter HÜBSCH Wildsteig 22, D-42113 Wuppertal, República Federal de Alemania 6. Thomas KRAHN Wiener Str. 29, D-58135 Hagen, República Federal de Alemania	

	7. Kerstin HENNINGER Claudiusweg 7, D-42115 Wuppertal, República Federal de Alemania	8. Johannes-Peter STASCH Alfred-Nobel-Str. 109, D-42651 Solingen, República Federal de Alemania									
	9. Ralf WISCHNAT Baumberger Str. 20, D-51371 Levekusen, República Federal de Alemania										
5	PCT (88) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP02/13432</u> Fecha: <u>28 de noviembre de 2002</u> Publicación Interancional No. <u>WO 03/053441</u> Fecha: <u>03 de julio de 2003</u>										
6	Título (54) 2-TIO-3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUBSTITUIDAS Y SU EMPLEO										
7	Clasificación Internacional (51) : <u>A61K 31/4418, C07D 213/85, C07D 417/12, C07D 417/14, A61P 25/00, A61P 9/00, A61P 29/00, A61P 11/06</u>										
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	<table border="1"><thead><tr><th>(33) País de Origen</th><th>(32) Fecha</th><th>(31) Número de Solicitud</th></tr></thead><tbody><tr><td>DE</td><td>11 de diciembre de 2001</td><td>101 60 661.3</td></tr><tr><td>DE</td><td>21 de agosto de 2002</td><td>102 38 113.5</td></tr></tbody></table>	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud	DE	11 de diciembre de 2001	101 60 661.3	DE	21 de agosto de 2002	102 38 113.5
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud									
DE	11 de diciembre de 2001	101 60 661.3									
DE	21 de agosto de 2002	102 38 113.5									
9	Comprobante de pago No.: <u>04 - 47.578</u> Fecha: <u>15 de junio de 2004</u>										
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☒ <u>Declaración de los inventores</u> bajo la Regla 4.17, ítem (ii) del PCT. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.										



Arte final 12x12



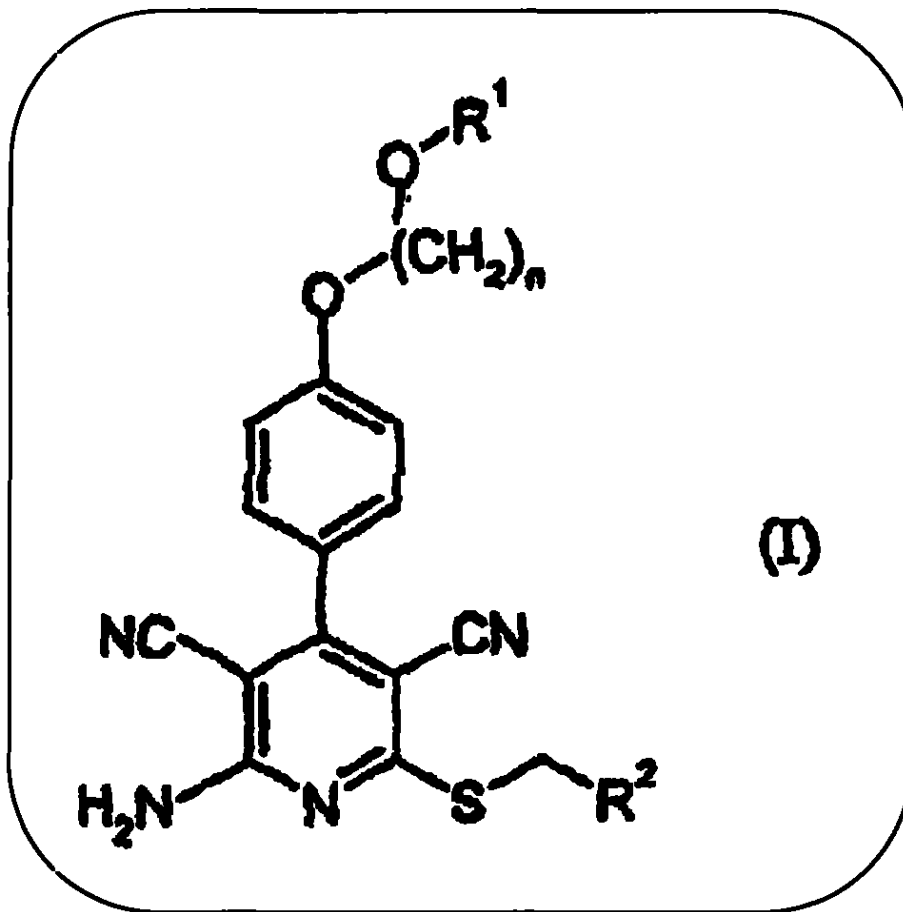
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



Otros: Formato PCT/IB/306, mediante el cual la Oficina Internacional de la OMPI notifica el cambio de compañía solicitante para la presente solicitud de patente de BAYER AKTIENGESELLSCHAFT a BAYER HEALTHCARE AG.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of
51368 Leverkusen, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the others, successively, as the case may be. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys in order that they may obtain the

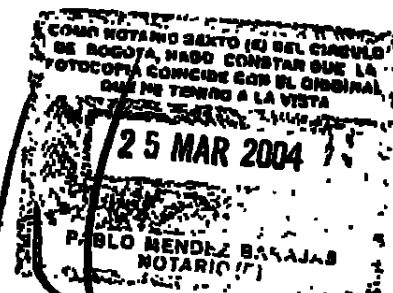
BOGOTÁ, MARZO 25 DE 2004
NOTARIO (C)

...cia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos
...s para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o
... ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
...strativo, contencioso administrativo y judicial, así como los
...nales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes
...ntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y
...diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas,
...defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales,
...enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de
...origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,
...cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;
...b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor,
...oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,
...nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
...protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
...penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con
...estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos
...promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
...sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
...proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
...agentes oficiosos.

protection of my (our) industrial property and against the unfair
competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys
to represent me (us) before any authorities or persons, with or
without jurisdiction, specially those administrative, administrative
contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility
models and industrial designs; the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks, slogans, commercial names,
trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations
of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile,
voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the
above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the
consumer, oppositions or observations, administrative or Court
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action
for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general
the civil, penal, and administrative suits relating to those rights;
actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that
in all the above matters they may substitute this Power of Attorney,
compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel,
receive, resign, and ratify acts done by representatives without a
power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11 February 2004
en/in Leverkusen
por/by _____

Firma _____ Signature _____
ppa Dr. Wolfgang Ehrenstein



RTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATI N (COMPANY)

El suscrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
_____ es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía _____
_____ sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____
_____ que la dirección de dicha compañía es _____
_____ y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____

El

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of _____
_____ is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____
_____ of the company _____
_____ a company currently existing and organized under the laws of _____
_____ that the address is _____
_____ and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in _____

On _____

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

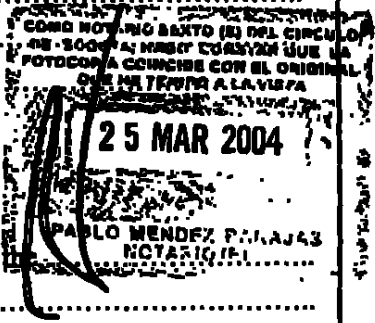
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

Certified

5. at _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp _____
6. _____
10. Signature _____



7

No. Section 259 of the document register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Wolfgang Ehrenstein

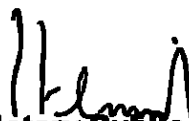
of the following business address:

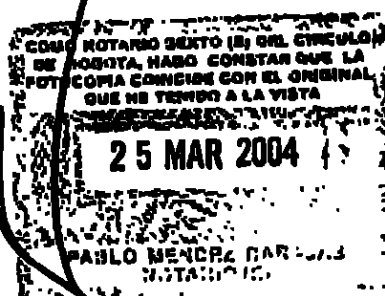
Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial register of the legal court in Köln, is recorded in Section B as (jointly) authorised representative(s).

I verify that Dr. Wolfgang Ehrenstein involved in this Certification is active and exists as legal entity.


Notary Public



URNr. 259/2004

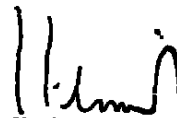
Ich beglaube die vor mir vollzogene Unterschrift von

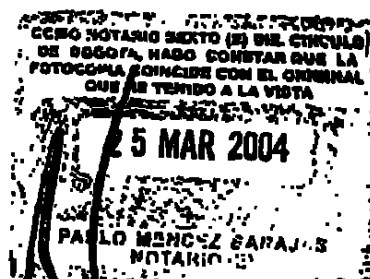
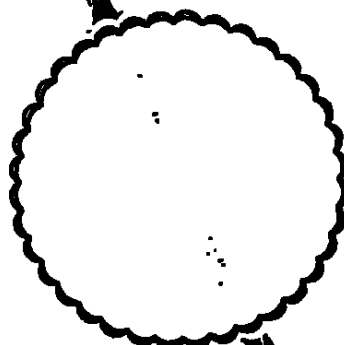
Herrn Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig in D
51369 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht in das Handelsregister des
Amtsgerichtes Köln - HRB 49894 -, daß der Genannte berechtigt
ist, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als
Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 1. Februar 2004


Notar



Kartenzahlung
Wert: € 154,15
Gutschrift: € 154,15
Gesamt: € 154,15
Zins: € 154,15
Zus. EUR: € 154,15
Bz.: Heiderhoff, Notar



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dirk Heiderhoff

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des
Notars Dirk Heiderhoff in Laverkussen

Bestätigt

5. in Köln

6. am 04.03.2004

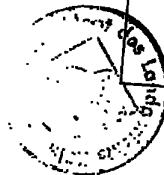
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 657/04

9. Stempel

10. Unterschrift

Heiderhoff
Callebe



9.

URNr. 300/2004

Ich beglaube die vor mir vollzogene Unterschrift von
Herrn Dr. Frank Burkert, geschäftsansässig in D
51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

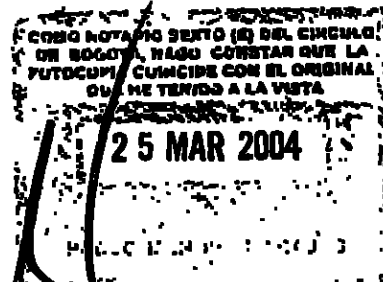
- ausgewiesen durch den Reisepass -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das
Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der
Genannte berechtigt ist, die Bayer HealthCare Aktiengesell-
schaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 18. Februar 2004



Notarvertreter
(Klaus Striewski)



[illegible]

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notarassessor Klaus Striewski
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Vertreter des Notars
4. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Dirk Heiderhoff in Leverkusen
- Bestätigt
5. In Köln
6. am 04.03.2004
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 658/04
9. Stempel
10. Unterschrift

Bestätigt

5. In Köln

6. am 04.03.2004

7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 658/04

9. Stempel

10. Unterschrift

Lavin
Cafebe

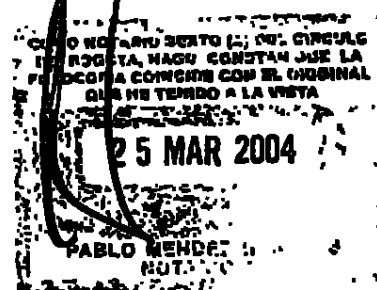
Dr. Frank Burkert

**Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany**

**who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me**

I verify that Dr. Frank Burkert involved in this Certification is active and exists as legal entity.

on this Certification is active



TRADUCCIÓN OFICIAL 077/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE, EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. DADO Y FIRMADO HOY 11 DE FEBRERO DE 2004 EN LEVERKUSEN. FIRMADO: DR. WOLFGANG EHRENSTEIN

SECCIÓN 259 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Wolfgang Ehrenstein con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

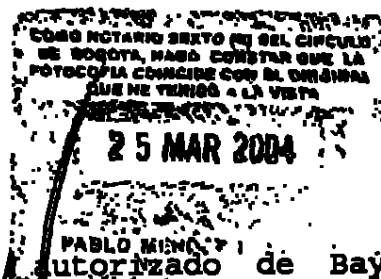
BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía, firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Wolfgan Ehrenstein quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)



SECCIÓN 300 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

Por la presente certifico que las firmas del Dr. Frank Burkert con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía,

firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Frank Burkert quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)

A continuación aparecen dos apostillas numeradas respectivamente como 658/04 y 657/04 y fechadas el 04.03.2004.

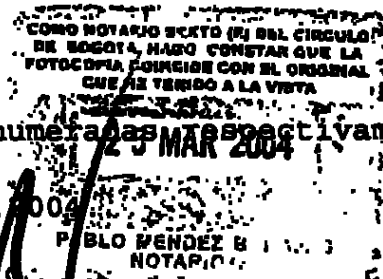
COLO- 14033-841-001-6

ECN//ID-005458/WPCL002G

Bogotá, 19 de marzo de 2004.

Eduardo Calado

Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
COLO- 14033-841-001-6
Res. 541 Febrero de 1997

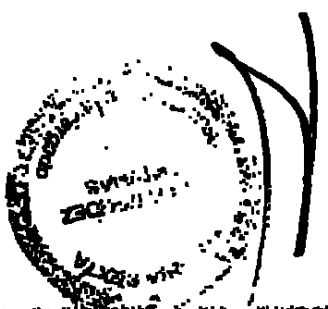


MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

215544
Edgardo Cárdenas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESHENTADA
LAS FUNCIONES INDICADAS

SE
DEL TEXTO

1:01
CICLOS



COPIA DE LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
CAMASE DE BURGUA 24 MAR 2004

Edgardo Cárdenas

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTANDER
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONJUNTO CON EL ORIGINAL
QUE SE PRESENTA A LA VISTA
25 MAR 2004

TRADUCCION OFICIAL No. 10091

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Ariaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 11 de febrero 2004 en Leverkusen, Alemania, por los señores Dr. Wolfgang Ehrenstein y Dr. Frank Burkert. Hay dos firmas ilegibles de los mencionados señores.

Certificación en inglés de la firma del Dr. Ehrenstein por el notario de Leverkusen, Dirk Heiderhoff.

Fdo.: firma ilegible - Sello redondo en tinta:

Dirk Heiderhoff, notario de Leverkusen

Protocolo notarial 259/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- a quien conozco en persona -.

Certifico, por haber tenido la vista el registro de comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARIAGA DE HERBER
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 Resolución No. 599 Minjusúcla

Leverkusen, 11 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible, Notario

(Hilo y oblea notarial)

Costas

Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45 EUROS 10,-

Derechos Art. 58 EUROS 10,-

Derechos Art. 150 EUROS 13,-

IVA EUROS 5,28

Total EUROS 38,28

Fdo.: Heiderhoff, notario

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Dirk Heiderhoff

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. El 04.03.2004

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 657/04 /

9. Sello

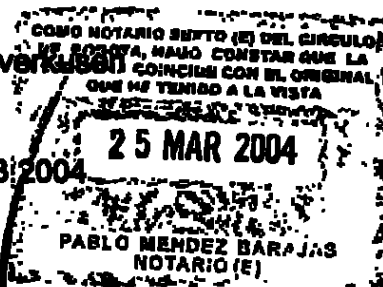
El Presidente del

Tribunal Regional de Colonia

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Caliebe



LUZ ARRIAGA DE HERRER
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.558 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 MAR 25 11:02

NOTARIAS

NOTARIO NOTARIO NOTARIO DEL CIRCULO
NOTARIO, PARA CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA
25 MAR 2004
PABLO MENDOZA BARAJAS
NOTARIO (E)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

215545

Luz Arango
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

Protocolo notarial 300/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

2. Dr. Frank Burkert, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- quien se identificó con su pasaporte -.

Certifico, por haber tenido la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 18 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible,
Notario suplente
(Klaus Striewski)

(Hilo y oblea notarial)

Costas

Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45 EUROS 10,-

Derechos Art. 58 EUROS 10,-

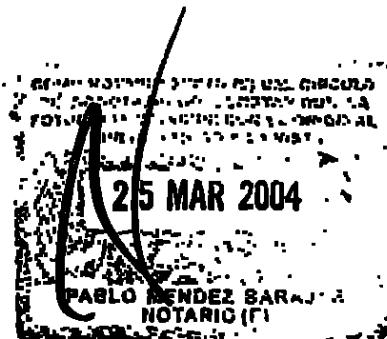
Derechos Art. 150 EUROS 13,-

IVA EUROS 5,28

Total EUROS 38,28

Fdo.: firma ilegible

Striewski, notario suplente



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No.599 Minjusticia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario suplente Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario suplente oficial del notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. El 04.03.2004

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 658/04

9. Sello

10. Firma

El Presidente del

Fdo.: firma ilegible

Tribunal Regional de Colonia

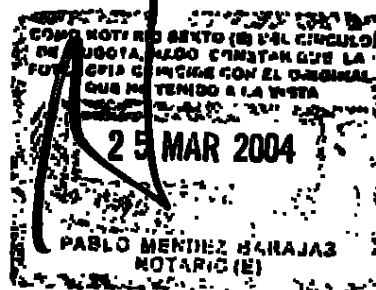
Caliebe

ES TRADUCCIÓN FIEL COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 17 de marzo 2003.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 889 de 2003

C. 3445



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

21554h
Cec Amago
COYA FICHA REGISTRE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE CIDADANAS

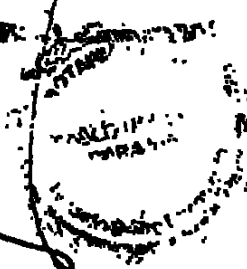
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1:02

ESPECIALIZACIONES
NOTA D.C.

COMO NOTARIO CERTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA
[Firma manuscrita]
COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL SELLO EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 24 MAR 2004

COMO NOTARIO CERTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TRUENO A LA NOTIA
24 MAR 2004



Copy for the Elected Office (EO/EP)
PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP02/13432

30

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
Germany

Date of mailing (day/month/year) 01 December 2003 (01.12.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference LEA35840-WO	
International application No. PCT/EP02/13432	International filing date (day/month/year) 28 November 2002 (28.11.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☒ the common representative

Name and Address

BAYER AKTIENGESellschaft
51368 Leverkusen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

0214 30 71168

Facsimile No.

0214 30 53482

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAYER HEALTHCARE AG
51368 Leverkusen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

0214 30 71168

Facsimile No.

0214 30 53482

Teleprinter No.

EPO - DG

3. Further observations, if necessary:
ASSIGNMENT.

08.12.2003

4. A copy of this notification has been sent to:

(104)

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.75	Authorized officer Rosana REYES (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8471
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/13432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4418 C07D213/85 C07D417/12 C07D417/14 A61P25/00
A61P9/00 A61P29/00 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12 April 2001 (2001-04-12) cited in the application R1 and R2 sind Wasserstoff und R3 ist substituierte Phenyl worin substituierte = substituierte Alkoxy (S. 12, Z. 23-24) und substituierte Alkoxy = u.a. durch Hydroxy substituiert (S.14, Z.2) claim 1; examples A388,B267,B371	1-11
E	WO 03 008384 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 30 January 2003 (2003-01-30) claim 1 --- -/-	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 March 2003

Date of mailing of the international search report

08/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patatstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 881 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Gettins, M.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/13432

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 079195 A (VAUPEL ANDREA ;SHIMADA MITSUYUKI (DE); STASCH JOHANNES-PETER (DE);) 10 October 2002 (2002-10-10) examples 10,15,17,20,25,49,51	1-11
P,X	WO 02 070485 A (VAUPEL ANDREA ;STASCH JOHANNES PETER (DE); BAYER AG (DE); HUEBSCH) 12 September 2002 (2002-09-12) claim 1; example 70	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13432

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0125210	A	12-04-2001	DE 19947154 A1	04-10-2001
			AU 7778000 A	10-05-2001
			BR 0014679 A	02-07-2002
			CZ 20021143 A3	17-07-2002
			WO 0125210 A2	12-04-2001
			EP 1240145 A2	18-09-2002
			HU 0202810 A2	28-12-2002
			NO 20021449 A	07-05-2002
			SK 4342002 A3	06-08-2002
WO 03008384 4	A		NONE	
WO 02079195	A	10-10-2002	DE 10115922 A1	10-10-2002
			WO 02079195 A1	10-10-2002
WO 02070485	A	12-09-2002	DE 10110754 A1	19-09-2002
			WO 02070485 A1	12-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/13432

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4418 C07D213/85 C07D417/12 C07D417/14 A61P25/00
 A61P9/00 A61P29/00 A61P11/06

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 C07D

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ; BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12. April 2001 (2001-04-12) In der Anmeldung erwähnt R1 and R2 sind Wasserstoff und R3 ist substituierte Phenyl worin substituierte = substituierte Alkoxy (S. 12, Z. 23-24) und substituierte Alkoxy = u.a. durch Hydroxy substituiert (S.14, Z.2) Anspruch 1; Beispiele A388, B267, B371	1-11
E	WO 03 008384 A (BAYER AKTIENGESellschaft, GERMANY) 30. Januar 2003 (2003-01-30) Anspruch 1	1-11
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erkennen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. März 2003

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

08/04/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patenthaus 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-8040, Tx 31 051 apo nl,
 Fax (+31-70) 340-8018

Bevollmächtigter Beauftragter

Gettins, M

Formblatt PCT/ISA/210 (2. Aufl.) (Juli 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/13432

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 02 079195 A (VAUPEL ANDREA ;SHIMADA MITSUYUKI (DE); STASCH JOHANNES-PETER (DE);) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) Beispiele 10,15,17,20,25,49,51	1-11
P,X	WO 02 070485 A (VAUPEL ANDREA ;STASCH JOHANNES PETER (DE); BAYER AG (DE); HUEBSCH) 12. September 2002 (2002-09-12) Anspruch 1; Beispiel 70	1-11

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen
PCT/EP 02/13432

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0125210 A	12-04-2001	DE 19947154 A1	04-10-2001
		AU 7778000 A	10-05-2001
		BR 0014679 A	02-07-2002
		CZ 20021143 A3	17-07-2002
		WO 0125210 A2	12-04-2001
		EP 1240145 A2	18-09-2002
		HU 0202810 A2	28-12-2002
		NO 20021449 A	07-05-2002
		SK 4342002 A3	06-08-2002
WO 03008384 4 A		KEINE	
WO 02079195 A	10-10-2002	DE 10115922 A1	10-10-2002
		WO 02079195 A1	10-10-2002
WO 02070485 A	12-09-2002	DE 10110754 A1	19-09-2002
		WO 02070485 A1	12-09-2002



PCT-ANTRAG

LEA35640-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 12.11.2002 10:59:06 AM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/01 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.06.2002)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LEA35640-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	SUBSTITUIERTE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESellschaft
II-5	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	0214 30 71166
II-9	Telefaxnr.	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ROSENTER, Ulrich
III-1-5	Anschrift:	Obere Rutenbeck 6 D-42349 Wuppertal Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KRÄMER, Thomas
III-2-5	Anschrift:	Schneewittchenweg 37 D-42111 Wuppertal Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SHIMADA, Mitsuyuki
III-3-5	Anschrift:	4-7-905, Kyobate, Jikata Higashigawa-cho, Nara 630-8323 Japan
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	JP
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	JP
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HÜBSCH, Walter
III-4-5	Anschrift:	Wildsteig 22 D-42113 Wuppertal Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	DIEDRICHS, Nicole
III-5-5	Anschrift:	Laurentiusstr. 12 D-42103 Wuppertal Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KRAHN, Thomas
III-6-5	Anschrift:	Wiener Str. 29 D-58135 Hagen Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HENNINGER, Kerstin
III-7-5	Anschrift:	Claudiusweg 7 D-42115 Wuppertal Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	STASCH, Johannes-Peter
III-8-5	Anschrift:	Alfred-Nobel-Str. 109 D-42651 Solingen Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-9	Anmelder und/oder Erfinder	
III-9-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-9-2	Anmelder für	Nur US
III-9-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	WISCENAT, Ralf
III-9-5	Anschrift:	Baumberger Str. 20 D-51371 Leverkusen Deutschland
III-9-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-9-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	0214 30 71166
IV-1-4	Telefaxnr.	0214 30 53482
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Nationales Patent (Staaten, die dem PCT nach Veröffentlichung dieser PCT-EASY-Version beigetreten sind.)	und alle weiteren Staaten, die am Anmeldetag dem PCT angehören.

26

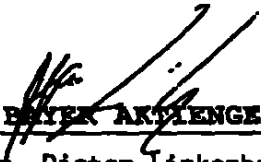
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.8 Absatz b auch alle anderen, nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-8 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	11 Dezember 2001 (11.12.2001)
VI-1-2	Nummer	10160661.3
VI-1-3	Staat	DE
VI-2	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-2-1	Anmeldedatum	21 August 2002 (21.08.2002)
VI-2-2	Nummer	10238113.5
VI-2-3	Staat	DE
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	1
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	-

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer II und 51bis.1 Absatz a Ziffer II), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer IV nicht einschlägig ist: Name:	in bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, ROSENRETER, Ulrich
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, KRÄMER, Thomas
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, SHIMADA, Mitsuyuki
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, HÜBSCH, Walter
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, DIEDRICH, Nicole
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, KRAHN, Thomas
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, HENNINGER, Kerstin
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, STASCH, Johannes-Peter
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, WISCHNAT, Ralf
VIII-2-1 (IX)	Diese Erklärung wird abgegeben im Hinblick auf:	alle Bestimmungsstaaten (mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika)

PCT-ANTRAG

LEA35840-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 12.11.2002 10:59:06 AM

IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	7	-
IX-2	Beschreibung	49	-
IX-3	Ansprüche	5	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	62	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1, VI-2	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinamen Vertreters	  BEYER AKTIENGESSELLSCHAFT	
X-1-1	Name		

pps. Dr. Dieter Linkenheil i. V. Dr. Karsten Schmidt
VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro	
------	---	--

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juli 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/053441 A1

not Sk

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/4418,
C07D 213/85, 417/12, 417/14, A61P 25/00, 9/00, 29/00,
11/06

Ref [DE/DE]; Baumberger Str. 20, 51371 Leverkusen
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13432

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. November 2002 (28.11.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 60 661.3 11. Dezember 2001 (11.12.2001) DE
102 38 113.5 21. August 2002 (21.08.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROSENRETER,
Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal
(DE). KRÄMER, Thomas [DE/DE]; Schneewittchenweg
37, 42111 Wuppertal (DE). SHIMADA, Mitsuyuki
[JP/JP]; 4-7-905, Kyobate, Jikata, Higashigawa-cho, Nara
630-8323 (JP). HÜBSCH, Walter [DE/DE]; Winksteig 22,
42113 Wuppertal (DE). DIETRICH, Nicole [DE/DE];
Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). KRAHN,
Thomas [DE/DE]; Wiener Str. 29, 58135 Hagen (DE).
HENNINGER, Kerstin [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115
Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Al-
fred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). WISCHNAT,

Erklärung gemäß Regel 4.17:

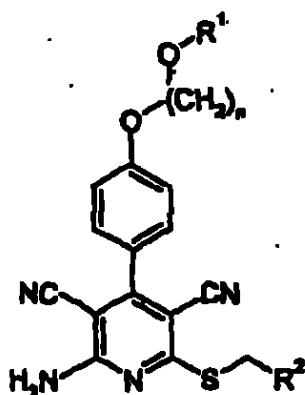
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW; ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINES AND THE USE OF THE SAME

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG

WO 03/053441 A1



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), to a method for the
production thereof, and to the use of the same as selective ligands binding to adenosine
A1 receptors.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, ein
Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als selektiver Ligand an Ade-
nosin-A1 Rezeptoren.

LeA 35640

WO 03/053441 A1

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridine und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschiedenen Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP) und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle freigesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin erhöht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Thrombozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert. Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotransmittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffenen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoffwechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

10 Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

15 Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosin-Rezeptor-Liganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung an einem oder mehreren Adenosin-Rezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutliche schwächere Wirkung (Faktor 10 oder geringer) an einem oder mehreren anderen Adenosin-Rezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selektivität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt A. II. beschriebenen Testmethoden.

25 Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift 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." in *J. Biol. Chem.* 267 (1992) Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druckschrift 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" in *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Im Falle von A1-Agonisten (Kopplung bevorzugt über G_i-Proteine) wird dabei eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes (bevorzugt nach direkter Vorstimulation der Adenylatzyklase durch Forskolin), im Falle von A1-Antagonisten eine Zunahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes beobachtet (bevorzugt nach Vorstimulation mit Adenosin oder Adenosin ähnlichen Substanzen plus direkter Vorstimulation der Adenylatzyklase durch Forskolin). Entsprechend führen A2a und A2b-Agonisten (Kopplung bevorzugt über G_s-Proteine) zu einer Zunahme und A2a und A2b-Antagonisten zu einer Abnahme im cAMP-Gehalt der Zellen. Im Falle der A2-Rezeptoren ist eine direkte Vorstimulation der Adenylatzyklase durch Forskolin nicht hilfreich.

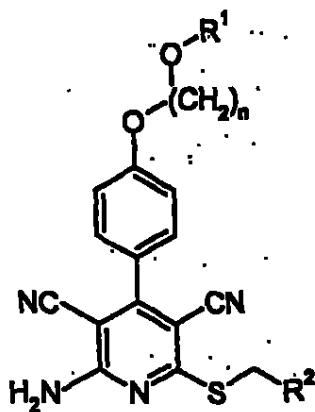
Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als "adenosinrezeptor-spezifisch" geltenden Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (S.-A. Poulsen und R. J. Quinn, "Adenosine receptors: new oppor-

tunities for future drugs" in *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 6 (1998) Seiten 619 bis 641). Diese aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie nicht wirklich rezeptorspezifisch wirken, schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applikation nur sehr schwach wirksam sind. Deshalb werden sie überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

Darüber hinaus sind aus WO 00/125210 2-Thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine bekannt, die den erfindungsgemäßen Verbindungen strukturell ähnlich sind. Die dort beschriebenen Verbindungen haben allerdings weniger vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften, insbesondere nur eine geringe Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Auffindung bzw. Bereitstellung von Verbindungen, die die Nachteile des Standes der Technik vermeiden bzw. eine verbesserte Bioverfügbarkeit besitzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Verbindungen der Formel (I)



worin

n eine Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet.

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

und

- 5 R² Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, Pyridylamino, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, N-(C₁-C₄)-Alkylpiperazinyl, Pyrrolidinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituier-
10 tes Thiazolyl oder gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15

- Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jewei-
20 lige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichmaßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die übrigen Tautomeren der Verbindungen der Formel (I) und deren Salze.

25

- Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfon-
säure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure,
30 Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen
5 Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesqui-
hydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

15 Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form über-
20 führt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

25 Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor..

(C₁-C₄)-Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl,
30 Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

(C₁-C₄)-Alkoxy steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, Isobutoxy und tert.-Butoxy.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I)

worin

n die Zahl 2 bedeutet,

10

R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet

und

15

R² Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, 2-Pyridylamino, 4-Pyridylamino, Thienyl, Pyridyl, Morpholinyl, Piperidinyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl oder gegebenenfalls bis zu dreifach durch Chlor oder Methoxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

20

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R¹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet.

25

Besonders bevorzugt sind ebenfalls Verbindungen der Formel (I), worin

n die Zahl 2 bedeutet,

30

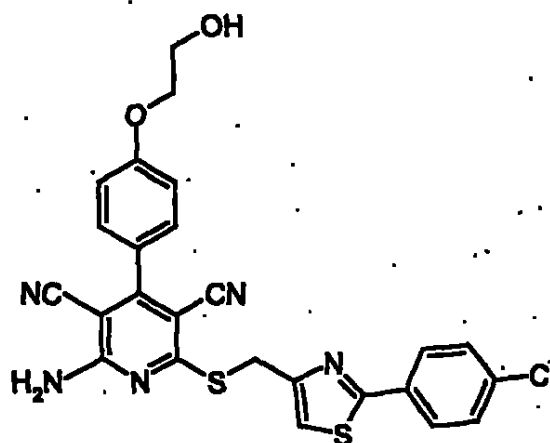
R¹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

- 5 R^2 Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch Methyl, Chlor, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, 2-Pyridylamino, 4-Pyridylamino, Thienyl, Pyridyl, Morpholinyl, 2-Methyl-thiazol-5-yl, Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

- 10 Ganz besonders bevorzugt ist die Verbindung aus Beispiel 6 mit der folgenden Struktur



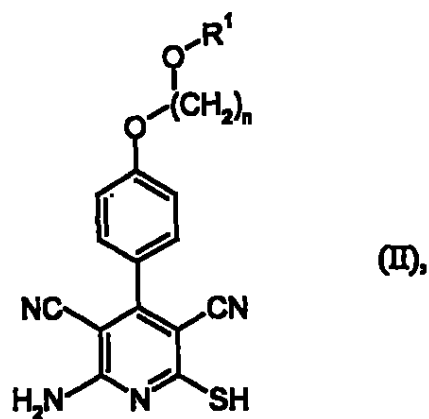
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dass dadurch gekennzeichnet ist, dass man

Verbindungen der Formel (II)

20

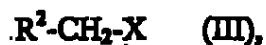


worin

n und R¹ die zuvor angegebene Bedeutung haben,

5

mit Verbindungen der Formel (III)



10

worin

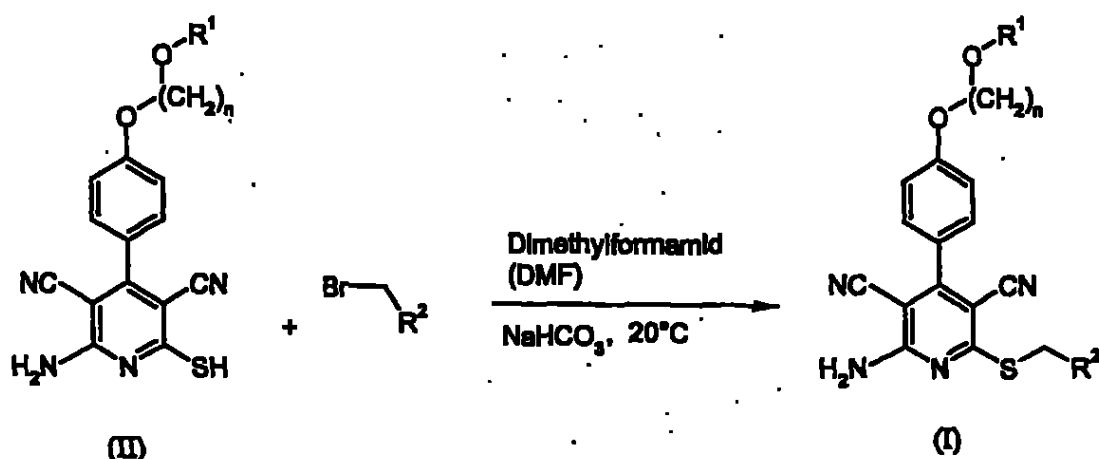
R² die zuvor angegebene Bedeutung hat und X für eine geeignete Abgangsgruppe, beispielhaft und vorzugsweise für Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, oder für Mesylat, Tosylat, Triflat oder 1-Imidazolyl, steht,

15

gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt.

Das zuvor beschriebene Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

20



Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Wasser ist als Lösemittel ebenso geeignet. Bevorzugt ist Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkalihydrogencarbonat wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat oder Alkalialkolate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder aber Amine wie Triethylamin und Pyridin. Bevorzugt sind die Alkalicarbonat- und -hydrogencarbonat.

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, insbesondere 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (II) eingesetzt werden.

5 Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur +140°C, bevorzugt im Bereich von -78°C bis +40°C, insbesondere bei Raumtemperatur.

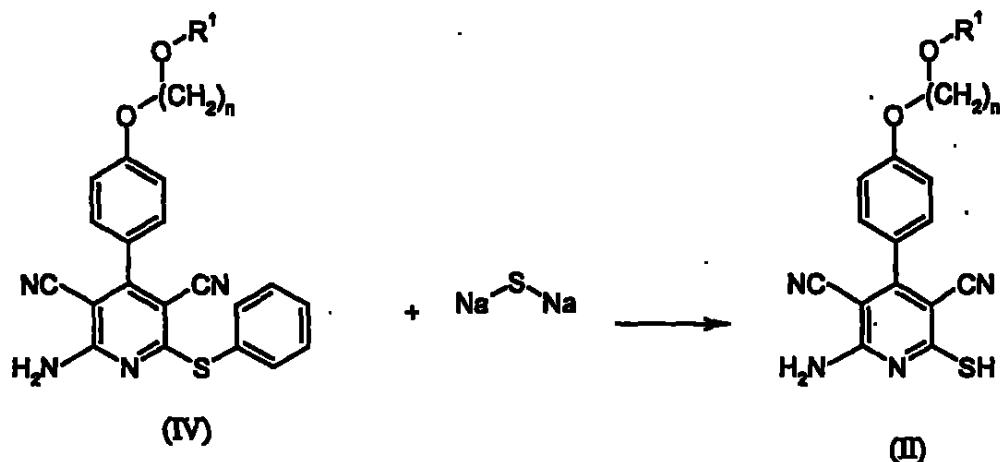
10 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (II) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen, literaturbekannten Methoden herstellbar, beispielsweise durch Umsetzung
15 der entsprechenden Benzaldehyde mit Cyanthioacetamid. Insbesondere kann auf die folgenden Druckschriften verwiesen werden, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird:

- *Dyachenko et al.*, Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, Seiten 1014 bis 1017 und Vol. 34, No. 4, 1998, Seiten 557 bis 563;
20
- *Dyachenko et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2, 1998, Seiten 188 bis 194;
- *Qintela et al.*, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, Seiten 887 bis 897;
- 25 • *Kandeel et al.*, Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107 bis 111 (1987).

So können Verbindungen der Formel (II) beispielsweise auch aus Verbindungen der Formel (IV) durch Umsetzung mit einem Alkalisulfid hergestellt werden. Diese Herstellungsmethode kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

30



Als Alkalisulfid wird vorzugsweise Natriumsulfid in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt 1 bis 5 Mol, insbesondere 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (IV) eingesetzt.

Als Lösungsmittel geeignet sind alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören beispielsweise N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Pyridin und Acetonitril. Bevorzugt ist N,N-Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +140°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +120°C, insbesondere bei +60°C bis +100°C.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (III) sind entweder kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind entweder kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Insbesondere kann auf die folgenden Druckschriften verwiesen werden, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird:

5

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

10

Die pharmazeutische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als selektiver Ligand an Adenosin-A₁ Rezeptoren erklären. Sie wirken hierbei als A₁-Agonisten.

15

Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

20

Gegenüber dem Stand der Technik verfügen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) über verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften, insbesondere über eine bessere Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

25

Die Verbindungen der Formel (I) sind allein oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen). Geeignete Kombinationswirkstoffe sind insbesondere Wirkstoffe zur Behandlung von koronaren Herzkrankheiten wie beispielsweise insbesondere Nitrate, Betablocker, Calciumantagonisten oder Diuretika.

30

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herzkreislaufsystems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Restenose wie z.B. Restenose nach

Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Tachykardien, Arrhythmien; periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhof- und Kammerflimmern.

- 5 Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs.

Des weiteren eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und transitorischen ischämischen
10 Attacken.

Weitere Indikationsgebiete, für das sich die Verbindungen der Formel (I) eignen, sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereiches, wie z.B. Reizblase, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion, daneben aber auch die Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma und entzündlichen Dermatosen, von neuroinflammatorischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie beispielsweise Zustände nach Hirninfarkt, der Alzheimer-Erkrankung, weiterhin
15 auch von neurodegenerative Erkrankungen, sowie von Schmerzzuständen und Krebs.

Ein weiteres Indikationsgebiet sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise Asthma, chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Bronchiektasien, zystische Fibrose
20 (Mukoviszidose) und pulmonale Hypertonie.

Schließlich kommen die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Verbindungen der Formel (I).

- 10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

- 15 Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal wie z.B. bei Implantaten oder Stents, oder äußerlich wie z.B. transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation. Besonders bevorzugt ist die orale Applika-
20 tion.

- Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kap-
25 seln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 bis 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte
30 in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, 5 Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natür- 10 liche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchezucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze 15 wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation 20 Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10.000 µg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1.000 µg/kg, insbesondere etwa 1 µg/kg bis etwa 100 µg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,05 bis etwa 5 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 5 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis etwa 1 mg/kg Körpergewicht.

25 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden, nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

1. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung

Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz schnell entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

In dieser Versuchsanordnung wurden folgende Werte für die Senkung der Herzfrequenz erhalten (der prozentual angegebene Wert bezieht sich auf die prozentuale Absenkung der Herzfrequenz bei der jeweiligen Konzentration):

Verbindung aus Beispiel	Prozentuale Absenkung der Herzfrequenz bei einer Konzentration von	
	10^{-7} g/ml	10^{-6} g/ml
1	15,0 %	17,5 %
6	15,5 %	20,0 %

II. Bestimmung des Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Agonismus

a) Indirekte Bestimmung des Adenosin-Agonismus über Genexpression

5 Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b transfiziert. Die Adenosin A1 Rezeptoren sind über G_i-Proteine und die Adenosin A2a und A2b Rezeptoren über G_s-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Pro-

10 motor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luziferase-Test wird mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur

15 pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanztest-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

Die Stammkulturen werden in DMEM/F12 Medium mit 10 % FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet.

20 Testkulturen werden von 1000 bis 3000 Zellen pro Napf in 384-well Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM Natriumchlorid, 5 mM Kaliumchlorid, 2 mM Calciumchlorid, 20 mM HEPES, 1 mM Magnesiumchlorid · 6 H₂O, 5 mM NaHCO₃, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden dreimal 1:10

25 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %). So erhält man Substanzendkonzentrationen von beispielsweise 5 µM bis 5 nM. 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1 Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für vier Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl Lösung,

30 bestehend zu 50 % aus Lyserereagenz (30 mM di-Natriumhydrogenphosphat, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiotreitol (DTT), pH 7,8) und

39

zu 50 % aus Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM Magnesiumsulfat, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem Kamerasystem gemessen. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt (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, Naumyn Schmiedeberts Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

In der folgenden Tabelle 1 sind Werte für die Rezeptorstimulation der Verbindung aus Beispiel 1 und 6 bei verschiedenen Konzentrationen an verschiedenen Adenosin-Rezeptor Subtypen angegeben.

Tabelle 1: Adenosin-Rezeptorstimulation der Verbindungen aus Beispiel 1 und 6 bei verschiedenen Konzentrationen

Rezeptorsubtyp	Beispiel 1			Beispiel 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

Angegeben sind die %-Werte des entsprechenden Referenzstimulus. Die Messwerte für den A2a- und den A2b-Rezeptor sind Angaben in Prozent der maximalen Stimulation durch NECA; die Messwerte für den A1-Rezeptor sind Angaben in Prozent nach direkter Vorstimulation der Adenylatcyclase durch 1 μ molar Forakolin (entspricht 100 %-Wert). A1-Agonisten zeigen entsprechend eine Abnahme der Luciferase-Aktivität (Messwert kleiner 100 %).

b) Direkte Bestimmung des Adenosin-Agonismus über cAMP-Nachweis

- Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b und A3 transfiziert. Die Bindung der Substanzen an die A2a- oder A2b-Rezeptorsubtypen wird bestimmt durch Messung des intrazellulären cAMP-Gehaltes in diesen Zellen mit einem konventionellen radioimmunologischen Assay (cAMP-RIA, IBL GmbH, Hamburg, Deutschland).
- Im Falle der Wirkung der Substanzen als Agonisten kommt es als Ausdruck der Bindung der Substanzen zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt (Klotz, K.N., Hessler, 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).
- Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein G_i-Protein gekoppelt, d.h. eine Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und somit zu einer Senkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. Zur Identifizierung von A1/A3-Rezeptor-Agonisten wird die Adenylatcyclase mit Forskolin stimuliert. Eine zusätzliche Stimulation der A1/A3-Rezeptoren hemmt jedoch die Adenylatcyclase, so dass A1/A3-Rezeptor-Agonisten über einen vergleichsweise geringen Gehalt der Zelle an cAMP detektiert werden können.
- Für den Nachweis einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren werden die mit dem entsprechenden Rezeptor transfizierten, rekombinanten Zellen mit NECA vorstimuliert und die Wirkung der Substanzen auf eine Reduktion des intrazellulären cAMP-Gehalts durch diese Vorstimulation untersucht. Als Referenzver-

bindung dient in diesen Experimenten XAC (xanthine amino congener), das mit hoher Affinität an alle Adenosinrezeptor-Subtypen bindet und eine antagonistische Wirkung besitzt (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: Structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

III. Pharmakokinetische Untersuchungen

Pharmakokinetische Daten wurden nach i.v. sowie nach p.o. Gabe verschiedener Substanzen als Lösung an Mäusen, Ratten und Hunden ermittelt. Hierzu wurden bis 24 h nach Applikation Blutproben gesammelt. In den daraus gewonnenen Plasmaproben wurden die Konzentrationen der unveränderten Substanz mittels bioanalytischer Methoden (HPLC oder HPLC-MS) bestimmt. Anschließend wurden aus den so erhaltenen Plasmakonzentrations-Zeitverläufen pharmakokinetische Parameter ermittelt. In der folgenden Tabelle 2 sind die Bioverfügbarkeiten bei verschiedenen Spezies angegeben.

Tabelle 2: Bioverfügbarkeiten nach oraler Gabe

	Maus	Ratte	Hund
Beispiel 22 in WO 00/125210	nicht bestimmbar* (bei 3 mg/kg p.o.)	nicht bestimmbar* (bei 10 mg/kg p.o.)	1,47 % (bei 1 mg/kg p.o.)
Verbindung aus Beispiel 1	31,5 % (bei 1 mg/kg p.o.)	5,0 % (bei 3 mg/kg p.o.)	32,6 % (bei 3 mg/kg p.o.)
Verbindung aus Beispiel 6	41,3 % (bei 3 mg/kg p.o.)	42,3 % (bei 3 mg/kg p.o.)	28,5 % (bei 1 mg/kg p.o.)

* Plasmaspiegel zu allen Messzeitpunkten unterhalb der Bestimmungsgrenze (<1 µg/l)

B. Ausführungsbeispiele**Verwendete Abkürzungen:**

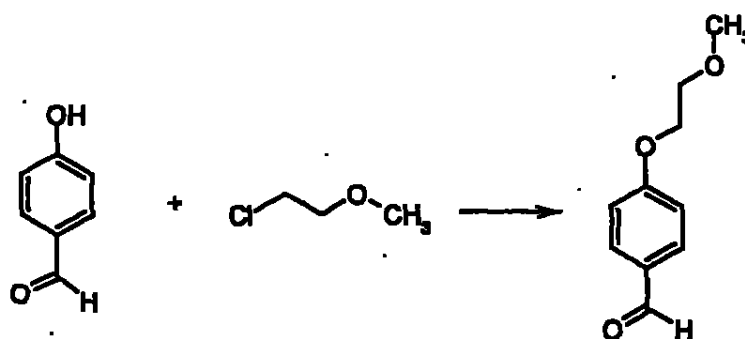
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMF	Dimethylformamid
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazino]ethansulfonsäure
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
Kp.	Siedepunkt
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
p.A.	pro analysi
RT	Raumtemperatur
i.V.	im Vakuum
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
Tris	2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

- 5 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(3-pyridinylmethyl)sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

1. Stufe:

- 10 4-(2-Methoxyethoxy)benzaldehyd



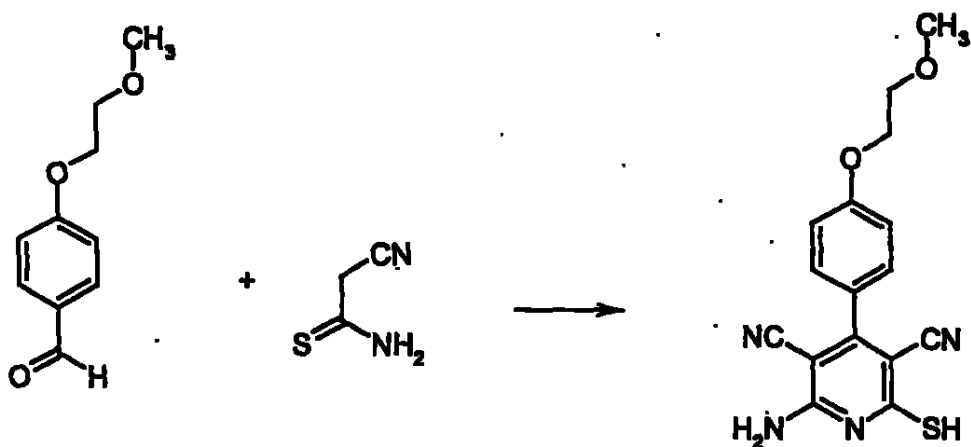
- 15 146.5 g (1.2 Mol) 4-Hydroxybenzaldehyd werden in DMF gelöst und mit 20 g (0.12 Mol) Kaliumiodid, 134.6 g (1.2 Mol) Kalium-tert.-butylat und 170.2 g (1.8 Mol) (2-Chlorethyl)methylether versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in 1 l Ethylacetat aufgenommen und mit 0.5 l 1 N Natronlauge extrahiert. Die Ethylacetat-Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedunstet. Der Eindampfrückstand wird im Hochvakuum destilliert (Kp. = 100°C bei 0.45 mbar). Man erhält 184.2 g (85 % d.Th.) Produkt.

20 MS (ESIpos): m/z = 181 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.5 (s, 3H); 3.8 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.8 (d, 1H); 9.9 (s, 1H).

2. Stufe:

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril



18 g (100 mmol) 4-(2-Methoxyethoxy)benzaldehyd, 10 g (200 mmol) Cyanthioacetamid und 20.2 g (200 mmol) N-Methylmorpholin werden in 100 ml Ethanol 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen und i.V. getrocknet. Man erhält 12 g (31% d.Th.) Produkt, das 0.5 Molequivalent N-Methylmorpholin enthält.

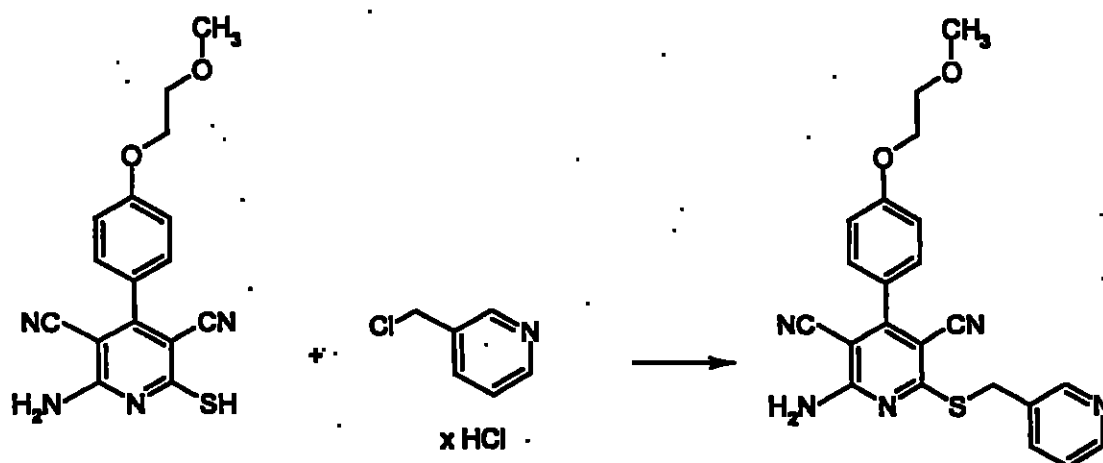
MS (ESIpos): $m/z = 327$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.8$ (tr, 4H, N-Methylmorpholinsignal); 3.3 (s, 3H); 3.7 (m, 2H, + 4H N-Methylmorpholinsignal); 4.2 (tr, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.6 (s, breit, 2H).

3. Stufe:

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(3-pyridinylmethyl)sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



4.28 g (11.36 mmol; das Edukt enthält 0.5 Molequivalent N-Methylmorpholin, daher 86.6 % Reinheit) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 40 ml DMF p.A. gelöst. Dann werden 3.34 g (39.75 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 2.48 g (15.1 mmol) 3-Picolychlorid-Hydrochlorid zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt, mit 40 ml Ethanol versetzt und auf ca. 40°C erwärmt. Dann werden 19 ml Wasser zugetropft. Der Niederschlag wird abgesaugt und i.V. getrocknet. Man erhält 3.70 g (78 % d.Th.) Produkt.

15

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

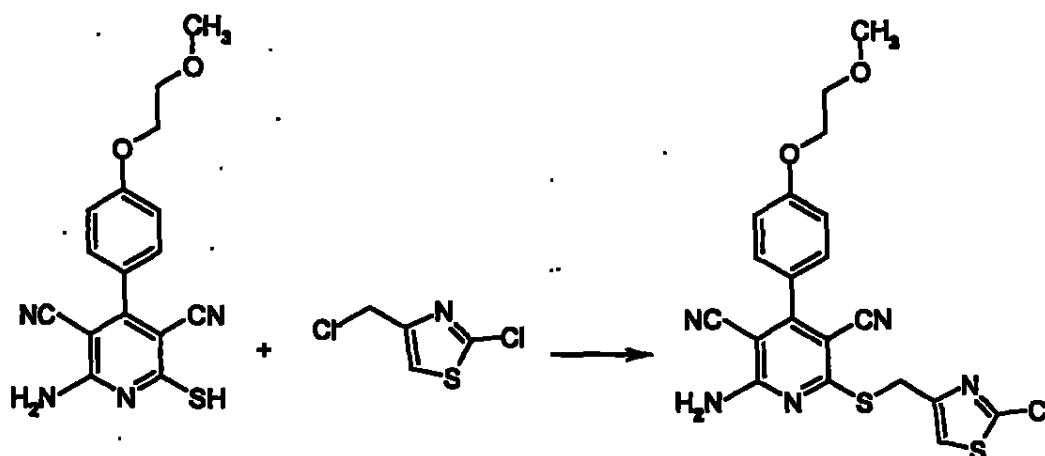
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.35 (dd, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.9 (d tr, 1H); 8.1 (s, breit, 2H); 8.45 (dd, 1H); 8.75 (d, 1H).

20

Beispiel 2

2-Amino-6-[(2-chlor-1,3-thiazol-4-yl)methylsulfanyl]-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-
3,5-pyridindicarbonitril

5



10

100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyri-
dindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol)
Natriumhydrogencarbonat und 77.2 mg (0.46 mmol) 4-Chlormethyl-2-chlor-1,3-
thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit
Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether
gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 123 mg (88 % d.Th.) Produkt.

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

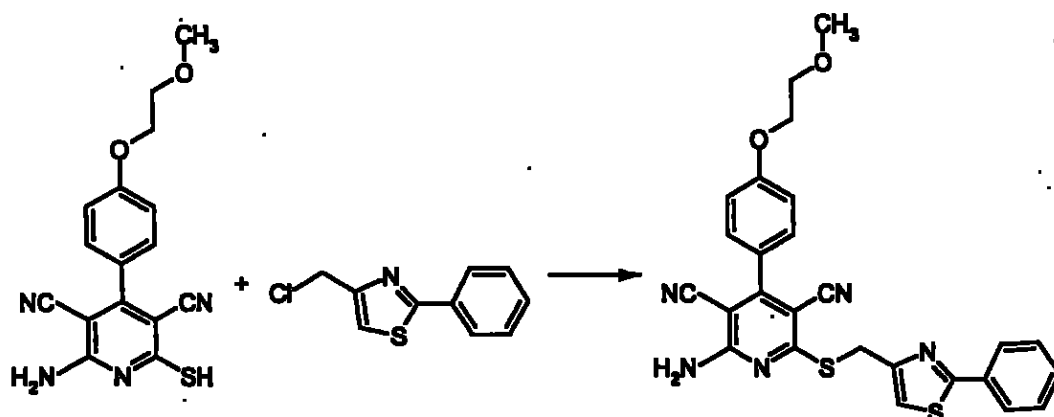
15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (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, breit, 2H).

Beispiel 3

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

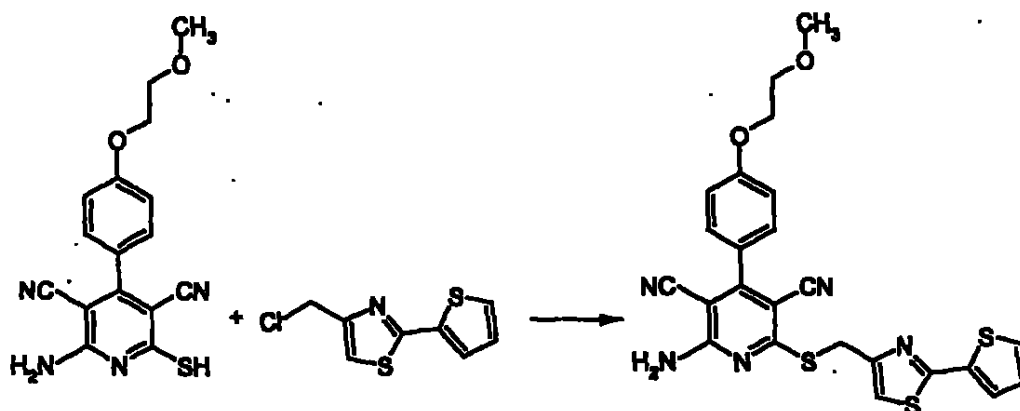
5



- 100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 96.4 mg (0.46 mmol) 4-Chlormethyl-2-phenyl-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 149 mg (97 % d.Th.) Produkt.
- MS (ESIpos): $m/z = 500 (M+H)^+$
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (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, breit, 2H).

Beispiel 4

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-(thiophen-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl)-methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril



100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 96.4 mg (0.46 mmol) 4-Chlormethyl-2-(thiophen-2-yl)-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 146 mg (84 % d.Th.) Produkt.

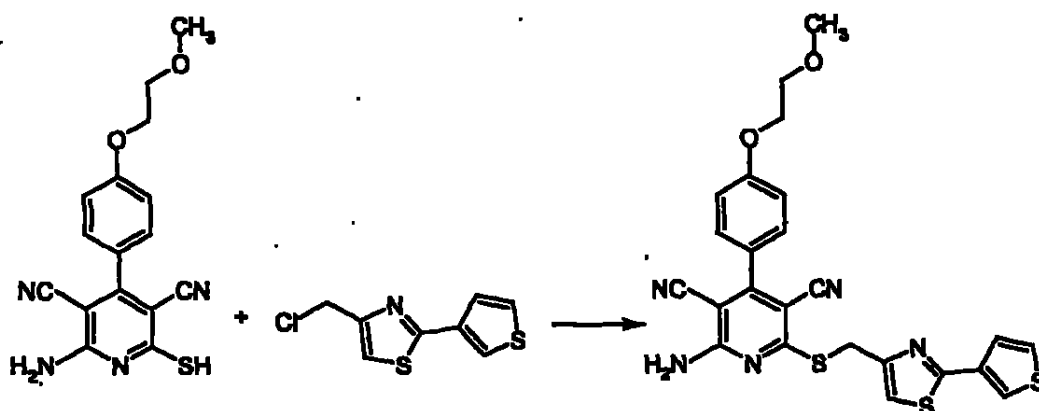
MS (ESIpos): $m/z = 506$ (M+H)⁺

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 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, breit, 2H).

Beispiel 5

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-(thiophen-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl)-methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



- 100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 96.4 mg (0.46 mmol) 4-Chlormethyl-2-(thiophen-3-yl)-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 141 mg (82 % d.Th.) Produkt.
- MS (ESIpos): $m/z = 506$ ($M+H$)⁺.
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.7 (dd, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, breit, 2H); 8.15 (d, 1H).

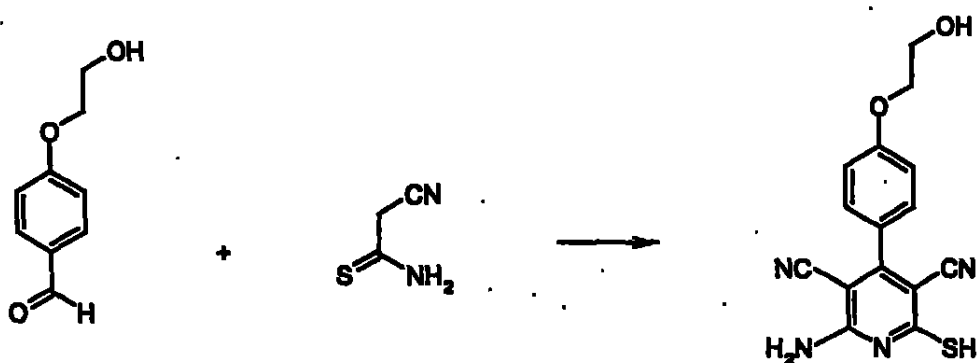
Beispiel 6

2-Amino-6-([2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5

Weg 1:**1. Stufe:**

10 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril



12.46 g (75 mmol) 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyd, 15.02 g (150 mmol) Cyanthioacetamid und 15.15 g (150 mmol) N-Methylmorpholin werden in 75 ml Ethanol vorgelegt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird nach Abkühlen i.V. eingedampft. Der Rückstand wird in 1 N Natronlauge gelöst und zweimal mit Essigsäureethylester gewaschen. Die Natronlauge-Phase wird mit 1 N Salzsäure angesäuert, die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und i.V. bei 45°C getrocknet. Man erhält 12.05 g (51% d.Th.) Produkt.

20

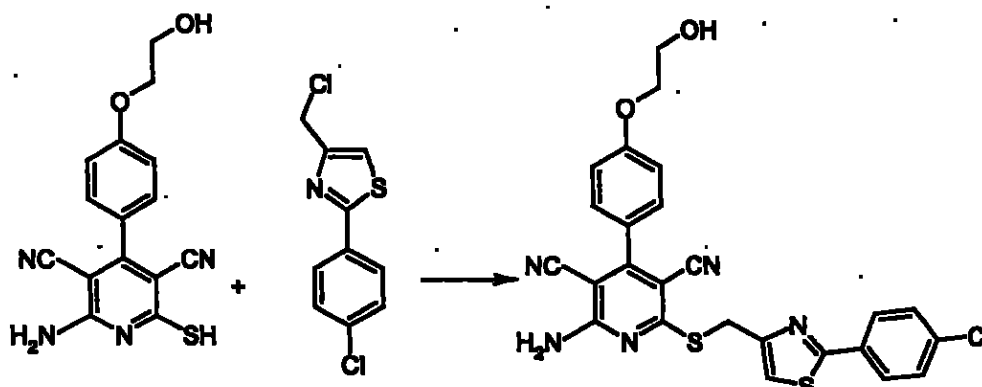
MS (ESIpos): $m/z = 313 (M+H)^+$, $330 (M+NH_4)^+$

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.7$ (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 8.0 (br s, 2H).

2. Stufe:

2-Amino-6-([2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



6.91 g (22.12 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 150 ml DMF gelöst. Dann werden 7.44 g (66.35 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und 10.8 g (44.24 mmol) 4-Chlormethyl-2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geführt, mit 50 g Kieselgel versetzt und i.V. eingedampft. Das auf dem Kieselgel aufgezogene Substanzgemisch wird durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Toluol bis Toluol/Essigsäureethylester 1:1-Gemisch) gereinigt. Man erhält 5.5 g (47 % d.Th.) Produkt.

15

MS (ESIpos): $m/z = 521$ ($M+H$)⁺

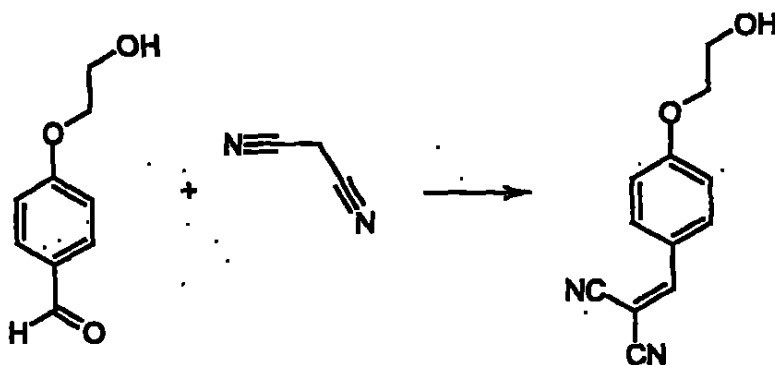
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.7$ (dt, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.6 (s, 2H); 4.9 (t, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.9 (m, 3H); 8.1 (br s, 2H).

Weg 2:

Alternativ kann die Herstellung auch ohne Isolierung von 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril durch Umsetzung von 2-[4-(2-Hydroxyethoxy)-benzyliden]malononitril mit 2-Cyanthioacetamid und 4-Chlormethyl-2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol erfolgen:

1. Stufe:

2-[4-(2-Hydroxyethoxy)-benzyliden]malononitril



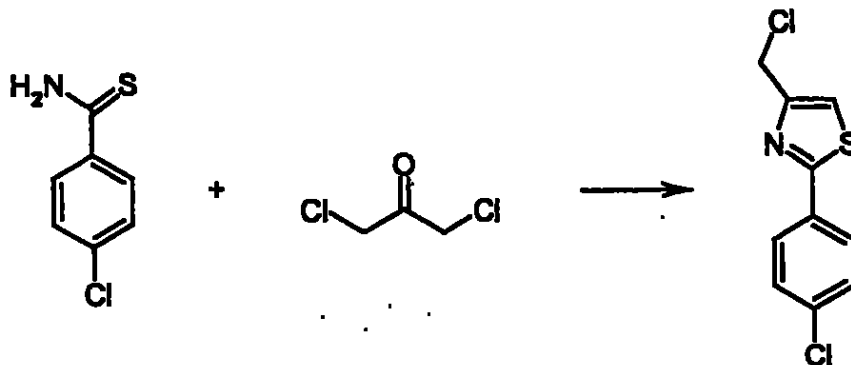
1000 g (5.85 mol) 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyd und 425 g (6.43 mol) Malon-
dinitril werden in 5000 ml Isopropylalkohol gelöst und mit 5 g (0.059 mol) Piperidin
versetzt. Die Mischung wird für 16 Stunden auf 80°C erhitzt und zur Isolierung des
Produktes nachfolgend auf 3°C gekühlt. Das Produkt wird abfiltriert und mit 400 ml
eiskaltem Isopropylalkohol gewaschen. Nachfolgend wird im Vakuum (40 mbar) für
45 Stunden bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 1206 g (94.6 % d.Th.) leicht gelbe Kristalle

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).

2. Stufe:

4-Chlormethyl-2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol



171.65 g (1.0 mol) 4-Chlorthiobenzamid werden in 550 ml Isopropylalkohol gelöst und innerhalb von 3 Stunden bei maximal 30°C mit 133.3 g (1.05 mol) 1,3-Dichloraceton versetzt. Man rührt für 5.5 Stunden bei 40°C und 10 Stunden bei 20°C nach. Zur Vervollständigung der Reaktion wird nun für 7.5 Stunden auf 55°C erwärmt. Zur Isolierung des Produktes wird auf 10°C gekühlt und mit 950 ml Wasser versetzt. Der pH-Wert wird dabei mit Natronlauge auf 4 bis 5 eingestellt und das Produkt abgesaugt.

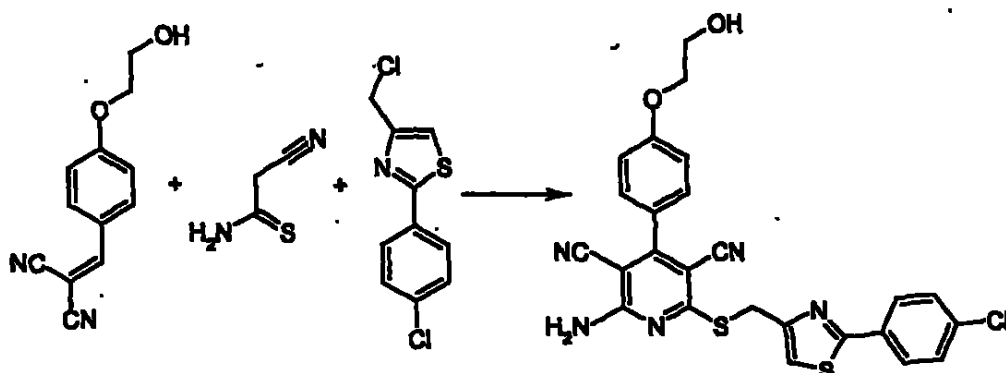
Ausbeute: 220.9 g (91 % d.Th.) weiße bis leicht gelbe Kristalle

15 ^1H (400 MHz, CDCl_3): 4.90 (s, 2H, CH_2), 7.5 - 7.55 (m, 2H), 7.85 (s, 1H, Thiazol), 7.9 - 7.95 (m, 2H)

3. Stufe:

2-Amino-6-([2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



10

428.4 g (2.0 mol) 2-[4-(2-Hydroxyethoxy)-benzyliden]malononitril, 108.4 g (1.05 mol) 2-Cyanthioacetamid und 244.1 g (1.0 mol) 4-Chlormethyl-2-(4-chlorphenyl)-1,3-thiazol werden in 3.4 Litern Methanol suspendiert und innerhalb von 60 Minuten mit 556.1 g (3.0 mol) Tributylamin versetzt. Man rührt für 20 Stunden bei Raumtemperatur nach und filtriert das Produkt ab. Nach dem Trocknen im Vakuum wird das Rohprodukt (360.8 g, Rohausbeute 70 % d.Th.) in 3 Litern Dichlormethan suspendiert und bei 35°C für 2 Stunden gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Die nunmehr weißen Kristalle können zur weiteren Aufreinigung aus Tetrahydrofuran/Wasser (1:1) umkristallisiert werden.

15

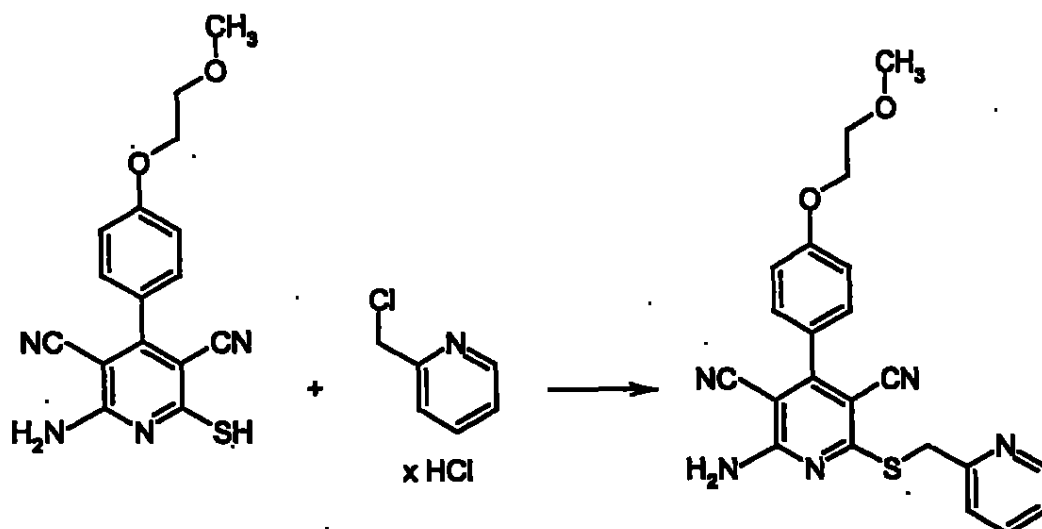
Ausbeute: 353.5 g (68 % d.Th.) weiße Kristalle

MS(EI): $m/z = 520.00$

Beispiel 7

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-pyridinylmethyl)sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 75.4 mg (0.46 mmol) 2-Picolychlorid-Hydrochlorid zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 104 mg (81% d.Th.) Produkt.

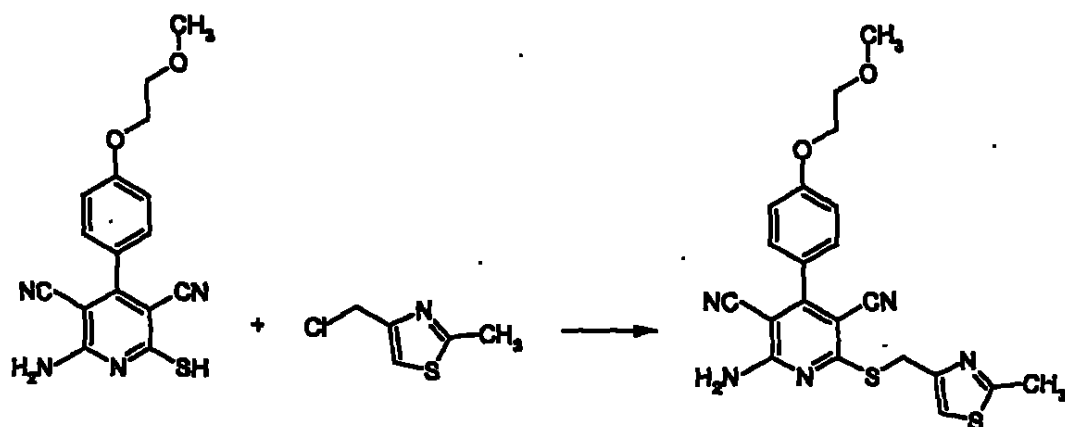
MS (ESIpos): $m/z = 418 (M+H)^+$

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (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, breit, 2H); 8.5 (d, 1H).

Beispiel 8

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl-sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 90.5 mg (0.61 mmol) 4-Chlormethyl-2-methyl-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 88.8 mg (66.2 % d.Th.) Produkt.

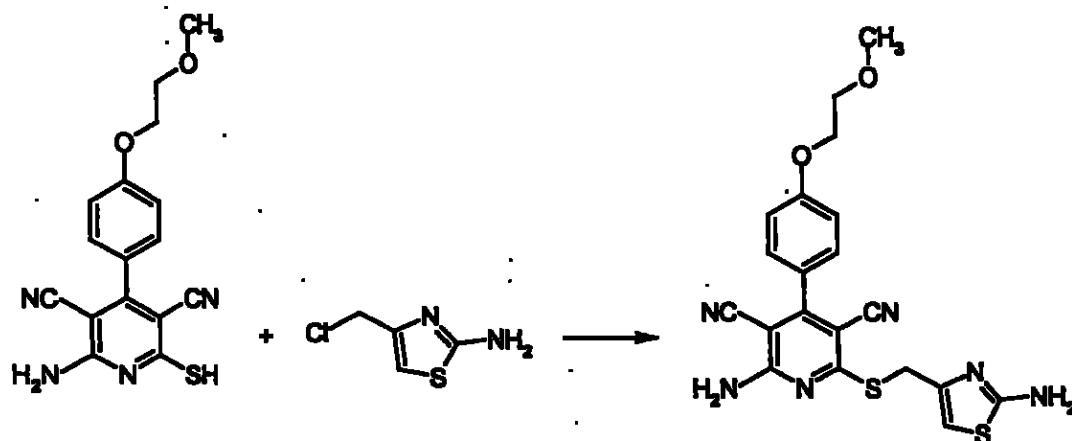
MS (ESIpos): $m/z = 438 (M+H)^+$

15

Beispiel 9

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



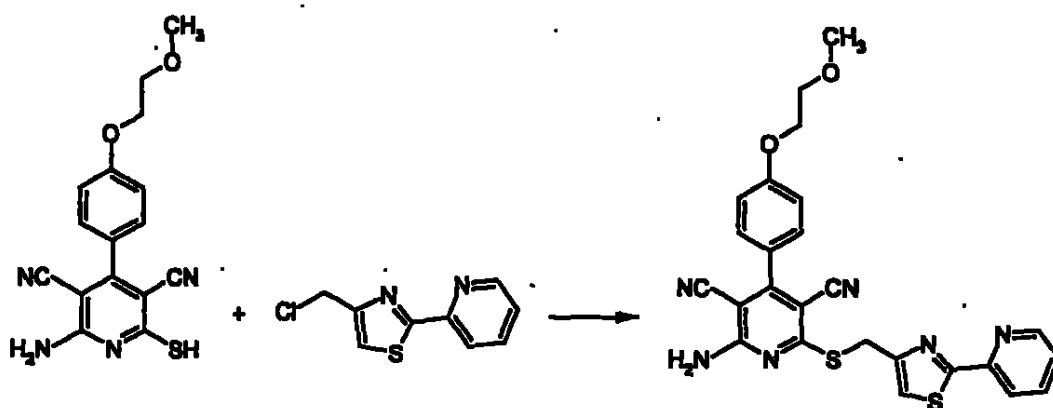
100 mg (0.31 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 103 mg (1.23 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 68.3 mg (0.46 mmol) 4-Chlormethyl-2-amino-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 115.9 mg (86.2 % d.Th.) Produkt.

15 MS (ESIpos): $m/z = 439$ (M+H)⁺

Beispiel 10

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-(2-pyridyl)-1,3-thiazol-4-yl)methylsulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



10

50 mg (0.15 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 1 ml DMF gelöst. Dann werden 51.5 mg (0.61 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 58.6 mg (0.23 mmol) 4-Chlormethyl-2-(2-pyridyl)-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt und mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und bei 40°C i.V. getrocknet. Man erhält 67.4 mg (87.9 % d.Th.) Produkt.

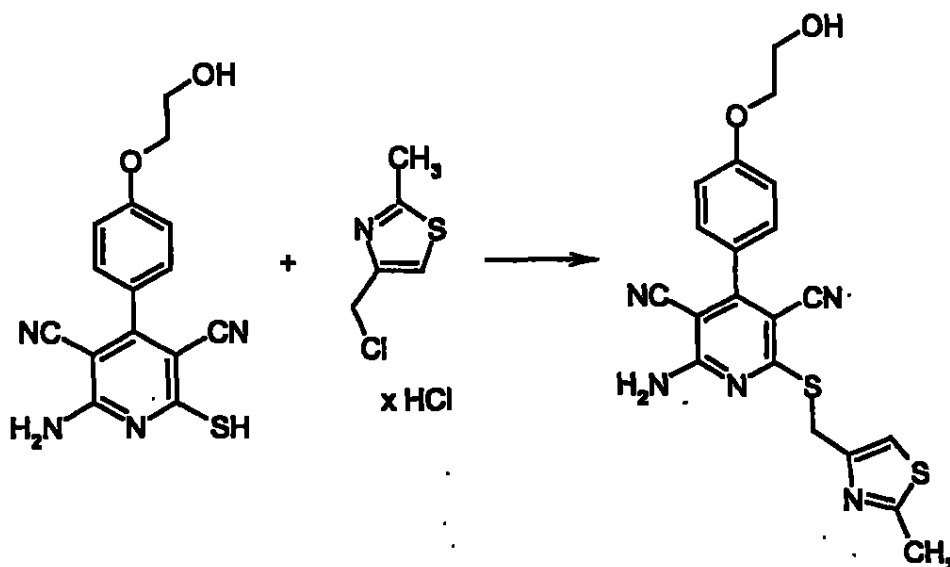
15

MS (ESIpos): $m/z = 501$ ($M+H$)⁺

Beispiel 11

2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-[[[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-sulfanyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



31.2 mg (0.1 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 0.3 ml DMF gelöst. Dann werden 33.6 mg (0.4 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 27.6 mg (0.15 mmol) 4-Methyl-2-chlor-1,3-thiazol-Hydrochlorid zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt, 10 filtriert und durch präparative HPLC gereinigt [Säule: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm; Flussrate: 25 ml/min; Gradient (A = Acetonitril, B = Wasser + 0.3 % Trifluoressigsäure): 0 min 10 % A; 2.0 min 10 % A; 15 6.0 min 90 % A; 7.0 min 90 % A; 7.1 min 10 % A; 8.0 min 10 % A; Detektion: 220 nm]. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktion erhält man 20.2 mg (47.7 % d.Th.) Produkt.

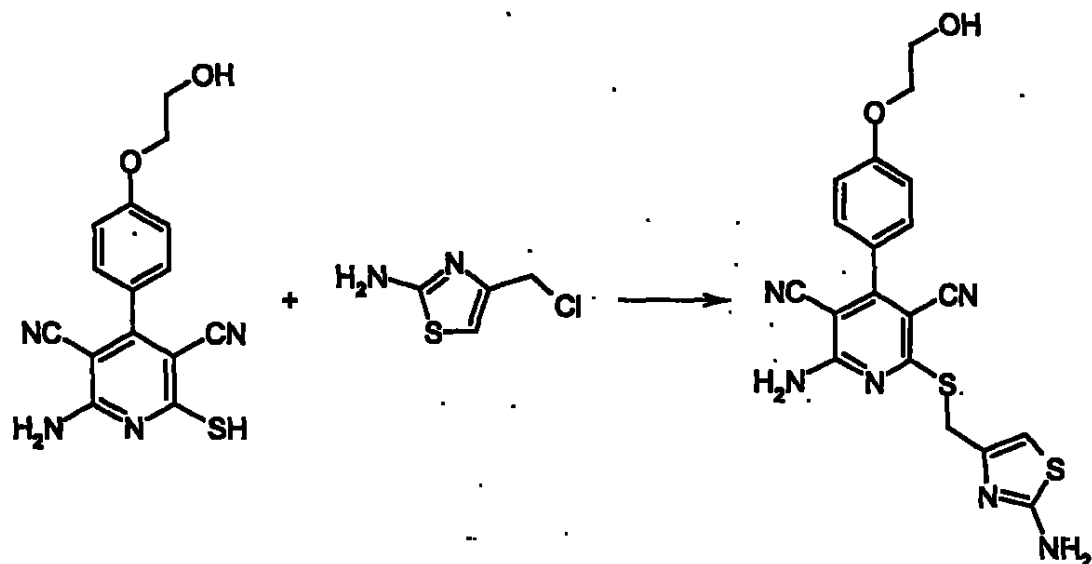
MS (ESIpos): $m/z = 424 (M+H)^+$

20

Beispiel 12

2-Amino-6-[[[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulfanyl]-4-[4-(2-hydroxyethoxy)-phenyl]-3,5-pyridindicarbonitril

5



31.2 mg (0.1 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridindicarbonitril werden in 0.3 ml DMF gelöst. Dann werden 33.6 mg (0.4 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 22.3 mg (0.15 mmol) 4-Amino-2-chlor-1,3-thiazol zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei RT geschüttelt, filtriert und durch präparative HPLC gereinigt [Säule: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm; Flussrate: 25 ml/min; Gradient (A = Acetonitril, B = Wasser + 0.3 % Trifluoressigsäure): 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; Detektion: 220 nm]. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktion erhält man 35.7 mg (84.1 % d.Th.) Produkt.

MS (ESIpos): $m/z = 425$ (M+H)⁺

Beispiel 13

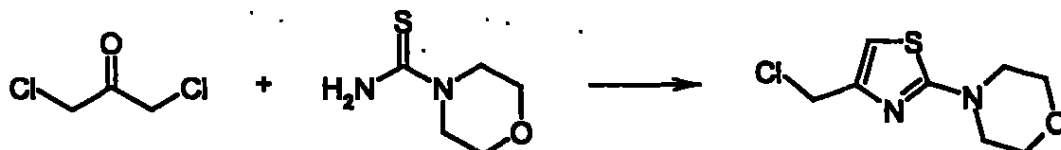
2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-([2-(4-morpholinyl)-1,3-thiazol-4-yl]-methyl)sulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril

5

1. Stufe:

4-[4-(Chlormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]morpholin

10



15

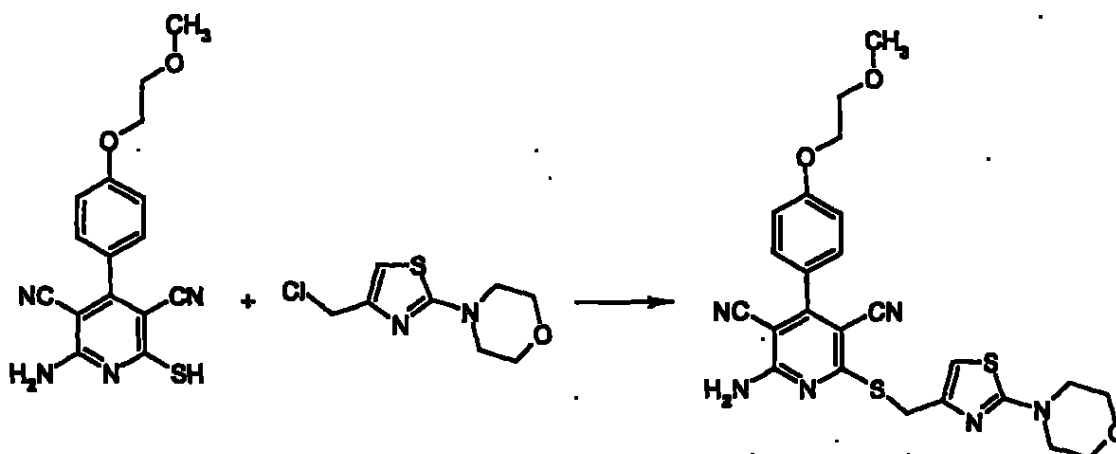
11.51 g (78.76 mmol) 4-Morpholincarbothioamid und 10.00 g (78.76 mmol) Dichloroacetone werden in 100 ml Ethanol eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Der aus der pink-farbenen Lösung ausfallende farblose Feststoff wird nach dem Abkühlen abgesaugt und zweimal mit Ethanol gewaschen. Man erhält 12.96 g (75 % d.Th.) Produkt.

MS (ESIpos): $m/z = 219$ ($M+H$)⁺

2. Stufe:

20

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-([2-(4-morpholinyl)-1,3-thiazol-4-yl]-methyl)sulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril



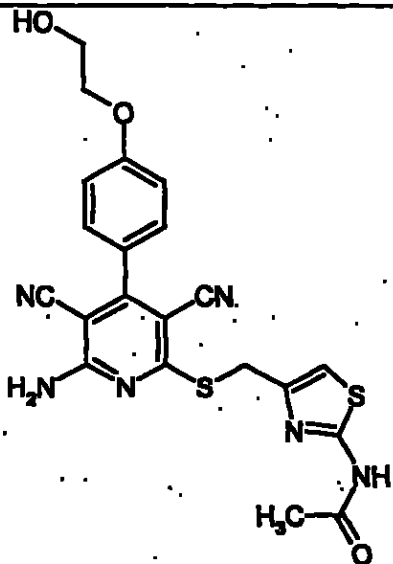
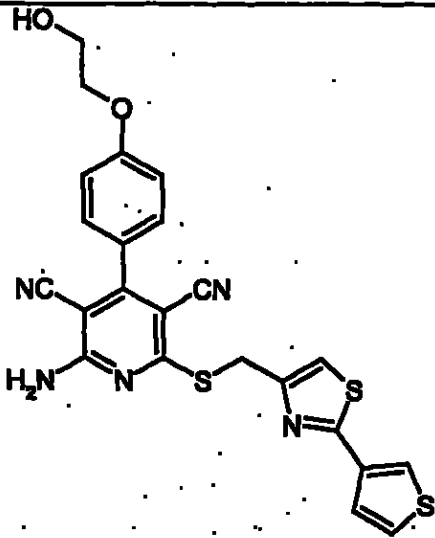
- 2 g (6.13 mmol) 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulfanyl-3,5-pyridin-
dicarbonitril und 2.68 g (12.26 mmol) 4-[4-(Chlormethyl)-1,3-thiazol-2-yl]morpholin
5 werden in trockenem DMF (50 ml) gelöst und mit 1.83 ml (12.26 mmol) DBU
versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei RT wird das Solvens am Rotationsverdampfer
abgezogen und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt (Säule: Kromasil
100 C18 250 x 20 mm, 10 μ m; Acetonitril-Wasser-Gradient: 3 Minuten 10 %
Acetonitril, dann innerhalb 30 Minuten auf 80 % Acetonitril; Flussrate: 25 ml/min).
10 Man erhält 1.70 g (55 % d.Th.) Produkt.

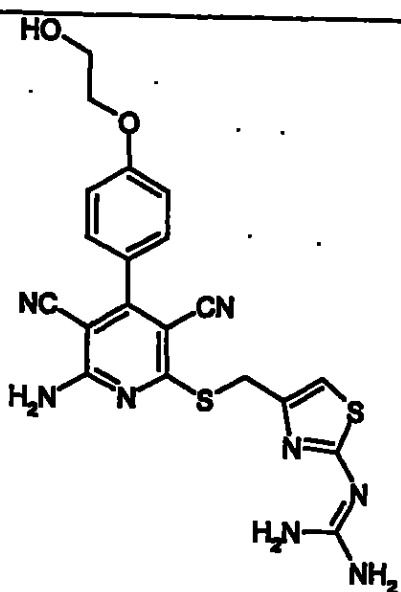
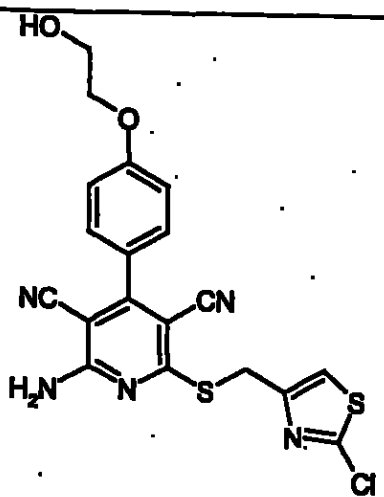
MS (ESIpos): $m/z = 509$ ($M+H$)⁺

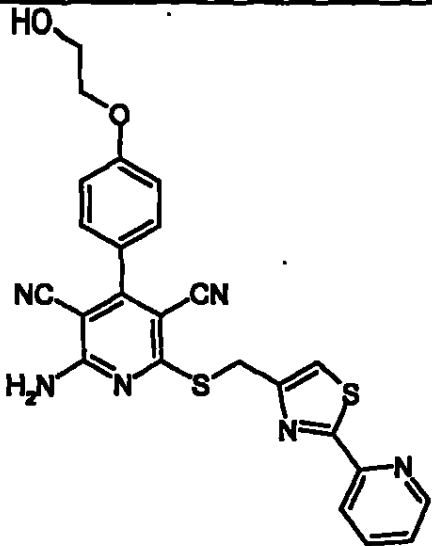
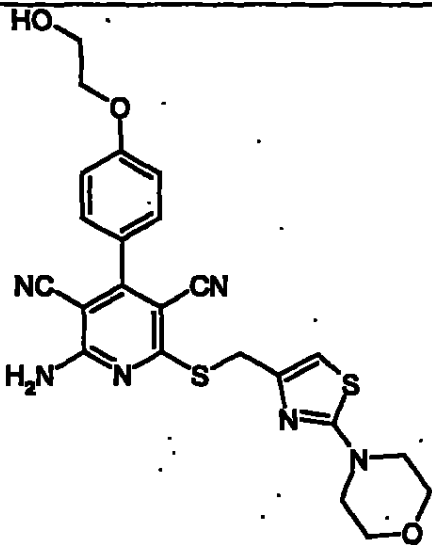
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.3$ (m, 7H); 3.7 (m, 6H); 4.2 (tr, 2H); 4.4 (s,
2H); 6.95 (s, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 8.0 (s, breit, 2H).

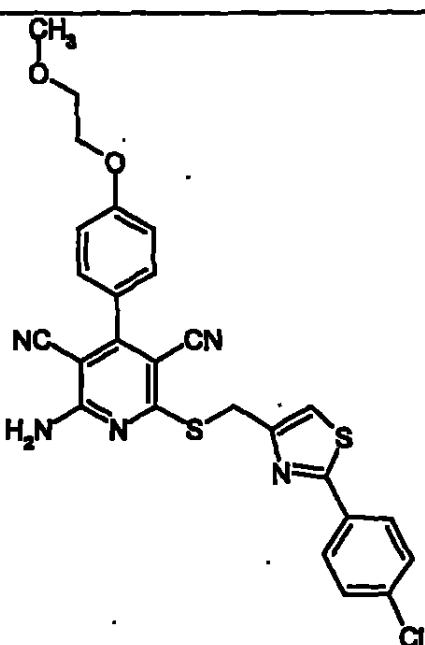
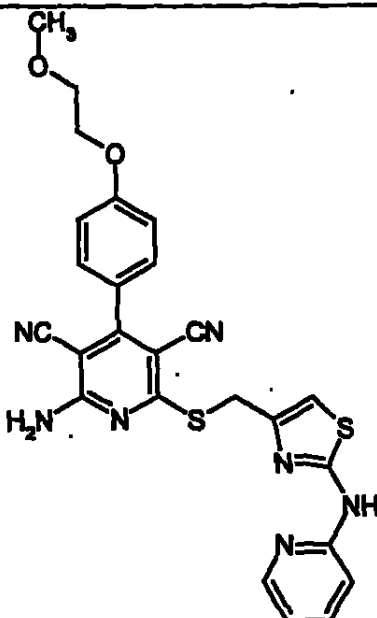
- 15 Analog zu Beispiel 13 wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Beispiele hergestellt.
Die als Einsatzstoff verwendeten Chlormethylthiazole sind entweder kommerziell
erhältlich oder können analog zu Stufe 1 in Beispiel 13 hergestellt werden.

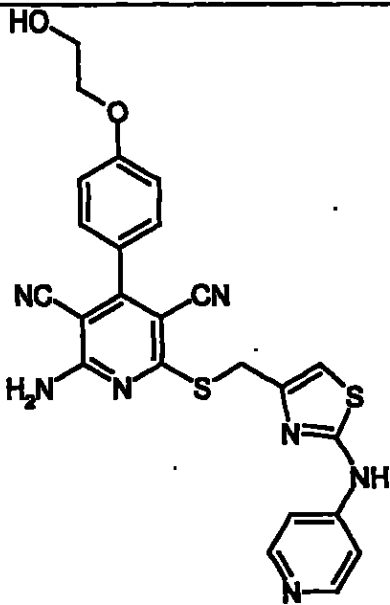
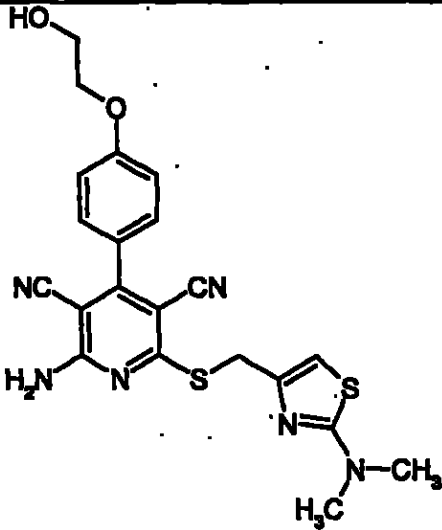
Tabelle 3

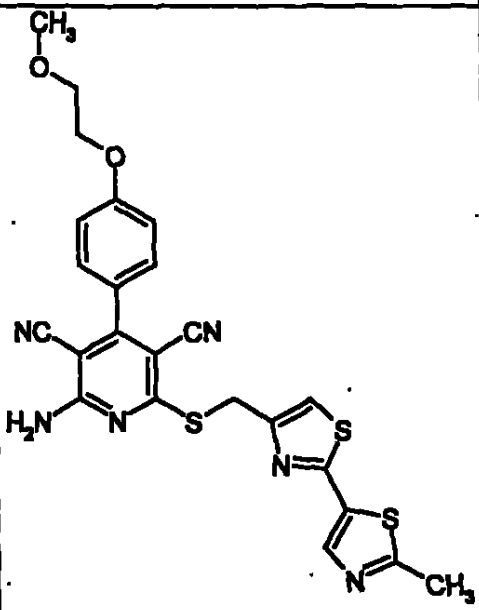
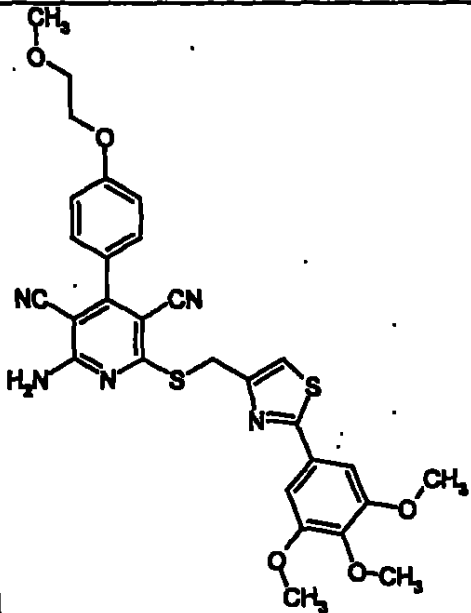
Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
14		467	468
15		492	493

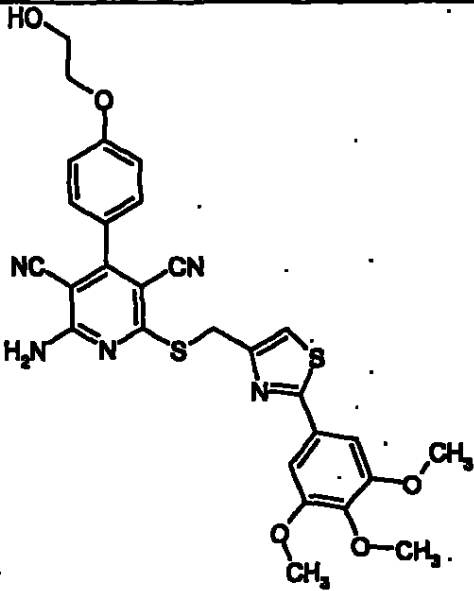
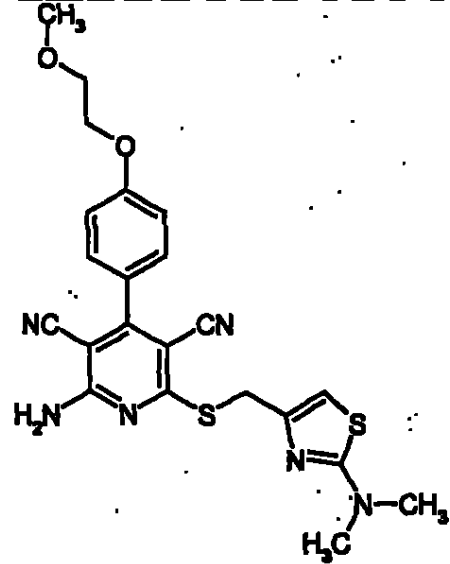
Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
16		467	468
17		444	445

Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
18		487	488
19		495	496

Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
20		534	535
21		516	517

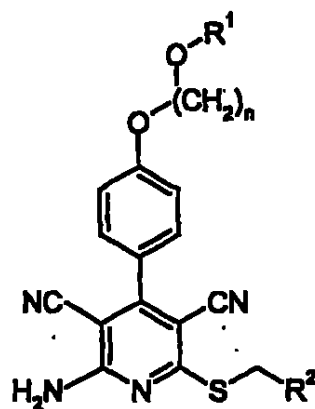
Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
22		502	503
23		453	454

Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
24		521	522
25		590	591

Beispiel-Nr.	Struktur	gesuchte Molmasse	gefundenes $[M+H]^+$
26		576	577
27		467	468

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



(I),

worin

n eine Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet,

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

und

R² Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, Pyridyl-amino, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridyl, Morpholiny, Thiomorpholiny, Piperidiny, Piperaziny, N-(C₁-C₄)-Alkylpiperaziny, Pyrrolidiny, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrimidiny, Pyraziny, gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Thiazolyl oder gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

5 n die Zahl 2 bedeutet,

R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet

und

10

R² Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, 2-Pyridylamino, 4-Pyridylamino, Thienyl, Pyridyl, Morpholinyl, Piperidinyl, gegebenenfalls durch Methyl substituiertes Thiazolyl oder
15 gegebenenfalls bis zu dreifach durch Chlor oder Methoxy substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20 3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

n die Zahl 2 bedeutet,

25

R¹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

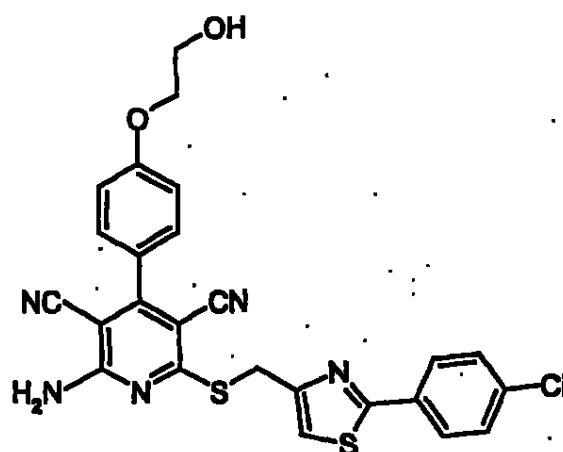
30

R² Pyridyl oder Thiazolyl bedeutet, das seinerseits durch Methyl, Chlor, Amino, Dimethylamino, Acetylamino, Guanidino, 2-Pyridylamino, 4-

Pyridylamino, Thienyl, Pyridyl, Morpholinyl, 2-Methyl-thiazol-5-yl, Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl substituiert sein kann,

5 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 mit der folgenden Struktur

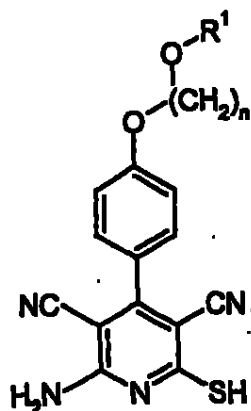


10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)

15



(II),

worin

n und R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)

5



worin

10 R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangs-
 gruppe steht,

umsetzt.

15 6. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe
 und/oder Behandlung von Erkrankungen.

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in
 Anspruch 1 definiert, und mindestens einen Hilfsstoff.

20

8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in
 Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

25

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert,
 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
 Erkrankungen des Herzkreislaufsystems.

30

10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert,
 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
 Erkrankungen des Urogenitalbereichs und Krebs.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen und neuroinflammatorischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und Schmerzzuständen.

Aktenexemplar

Substituted 2-thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridines and their use

The present invention relates to substituted 2-thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-amino-
5 pyridines, to a process for their preparation and to their use as medicaments.

Adenosine, a nucleoside consisting of adenine and D-ribose, is an endogenous factor
having cell-protective activity, in particular under cell-damaging conditions with
limited oxygen and substrate supply, such as, for example, in the case of ischaemia in
10 various organs (for example heart and brain).

Adenosine is formed intracellularly as an intermediate during the degradation of
adenosine-5'-monophosphate (AMP) and S-adenosylhomocysteine, but it can be
released from the cell, in which case it acts as a hormone-like substance or
15 neurotransmitter by binding to specific receptors.

Under normoxic conditions, the concentration of free adenosine in the extracellular
space is very low. However, under ischaemic or hypoxic conditions, the extracellular
concentration of adenosine in the affected organs is increased dramatically. Thus, it
20 is known, for example, that adenosine inhibits platelet aggregation and increases the
blood supply to the coronary arteries. Furthermore, it acts on the heart rate, on the
release of neurotransmitters and on lymphocyte differentiation.

The aim of these actions of adenosine is to increase the oxygen supply of the affected
25 organs and/or to reduce the metabolism of these organs in order to adjust the
metabolism of the organ to the blood supply of the organ under ischaemic or hypoxic
conditions.

The action of adenosine is mediated via specific receptors. To date, subtypes A1,
30 A2a, A2b and A3 are known. The actions of these adenosine receptors are mediated
intracellularly by the messenger cAMP. In the case of the binding of adenosine to the
A2a or A2b receptors, the intracellular cAMP is increased via activation of the
membrane-bound adenylate cyclase, whereas binding of adenosine to A1 or A3

receptors results in a decrease of the intracellular cAMP concentration via inhibition of adenylate cyclase.

According to the invention, "adenosine-receptor-selective ligands" are substances which bind selectively to one or more subtypes of the adenosine receptors, thus either mimicking the action of adenosine (adenosine agonists) or blocking its action (adenosine antagonists).

In the context of the present invention, adenosine receptor ligands are referred to as being "selective" if, firstly, they are clearly active on one or more adenosine receptor subtypes and, secondly, the activity that can be observed on one or more other adenosine receptor subtypes is considerably weaker (factor 10 or less), if present at all; where, with respect to the test methods for selectivity of action, reference is made to the test methods described in section A.II.

According to their receptor selectivity, adenosine-receptor-selective ligands can be divided into different categories, for example ligands which bind selectively to the A1 or A2 receptors of adenosine and in the case of the latter also, for example, those which bind selectively to the A2a or the A2b receptors of adenosine. Also possible are adenosine receptor ligands which bind selectively to a plurality of subtypes of the adenosine receptors, for example ligands which bind selectively to the A1 and the A2, but not to the A3 receptors of adenosine.

The abovementioned receptor selectivity can be determined by the effect of the substances on cell lines which, after stable transfection with the corresponding cDNA, express the receptor subtypes in question (see the publication 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," in *J. Biol. Chem.* 267 (1992) pages 10764-10770, the disclosure of which is hereby fully incorporated by way of reference).

The effect of the substances on such cell lines can be monitored by biochemical measurement of the intracellular messenger cAMP (see the publication 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" in *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 357 (1998) pages 1-9, the disclosure of which is hereby fully incorporated by way of reference).

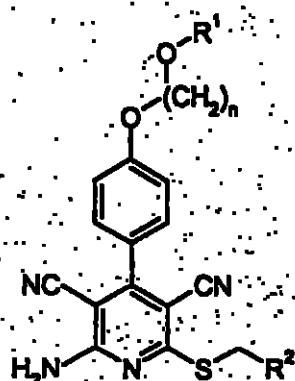
In the case of A1 agonists (coupling preferably via G_i proteins), a decrease of the intracellular cAMP concentration is observed (preferably after direct prestimulation of adenylyl cyclase by forskolin), in the case of A1 antagonists an increase in the intracellular cAMP concentration is observed (preferably after prestimulation with adenosine or adenosine-like substances plus direct prestimulation of adenylyl cyclase by forskolin). Correspondingly, A2a and A2b agonists (coupling preferably via G_s proteins) lead to an increase and A2a and A2b antagonists to a decrease of the cAMP concentration in the cells. In the case of A2 receptors, a direct prestimulation of adenylyl cyclase by forskolin is of no benefit.

The "adenosine-receptor-specific" ligands known from the prior art are mainly derivatives based on natural adenosine (S.-A. Poulsen and R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" in *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 6 (1998) pages 619 to 641). However, most of the adenosine ligands known from the prior art have the disadvantage that their action is not really receptor-specific, that their activity is less than that of natural adenosine or that they have only very weak activity after oral administration. Thus they are mainly used only for experimental purposes.

In addition, WO 00/125210 discloses 2-thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridines of a structure similar to that of the compounds of the invention. However, the pharmacokinetical properties of the compounds described therein are less advantageous; in particular, they have poor bioavailability after oral administration.

It is now an object of the present invention to find or provide compounds which do not have the disadvantages of the prior art and/or have improved bioavailability.

Accordingly, the present invention relates to compounds of the formula (I).



(I).

in which

n represents a number 2, 3 or 4,

R^1 represents hydrogen or (C_1-C_4) -alkyl

and

R^2 represents pyridyl or thiazolyl which for its part may be substituted by (C_1-C_4) -alkyl, halogen, amino, dimethylamino, acetylamino, guanidino, pyridylamino, thienyl, furyl, imidazolyl, pyridyl, morpholiny, thiomorpholiny, piperidiny, piperaziny, $N-(C_1-C_4)$ -alkylpiperaziny, pyrrolidiny, oxazolyl, isoxazolyl, pyrimidiny, pyraziny, optionally (C_1-C_4) -alkyl-substituted thiazolyl or phenyl which is optionally substituted up to three times by halogen, (C_1-C_4) -alkyl or (C_1-C_4) -alkoxy,

and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

Depending on the substitution pattern, the compounds of the formula (I) can exist in stereoisomeric forms which are either like image and mirror image (enantiomers) or not like image and mirror image (diastereomers). The invention relates both to the enantiomers or diastereomers and to their respective mixtures. The racemic forms, like the diastereomers, can be separated in a known manner into the stereoisomerically uniform components. Likewise, the present invention also relates to the other tautomers of the compounds of the formula (I) and their salts.

Salts of the compounds of the formula (I) can be physiologically acceptable salts of the compounds according to the invention with mineral acids, carboxylic acids, or sulphonic acids. Particular preference is given, for example, to salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, toluenesulphonic acid, benzenesulphonic acid, naphthalenedisulphonic acid, trifluoroacetic acid, acetic acid, propionic acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid or benzoic acid.

Salts which may be mentioned include salts with customary bases, such as, for example, alkali metal salts (for example sodium salts or potassium salts), alkaline earth metal salts (for example calcium salts or magnesium salts) or ammonium salts, derived from ammonia or organic amines, such as, for example, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, dihydroabietylamine, 1-phenamine or methylpiperidine.

According to the invention, hydrates or solvates are those forms of the compounds of the formula (I) which, in solid or liquid state, form, by hydration with water or coordination with solvent molecules, a molecule compound or a complex. Examples of hydrates are sesquihydrates, monohydrates, dihydrates or trihydrates. Likewise, the hydrates or solvates of salts of the compounds according to the invention are also suitable.

Moreover, the invention also includes prodrugs of the compounds according to the invention. According to the invention, prodrugs are forms of compounds of the

formula (I) which for their part may be biologically active or inactive, but which can be converted under physiological conditions (for example metabolically or solvolitically) into the corresponding biologically active form.

- 5 In the context of the present invention, the substituents have, unless defined otherwise, the following meanings:

10 Halogen generally represents fluorine, chlorine, bromine or iodine. Preference is given to fluorine, chlorine or bromine. Very particularly preferred are fluorine or chlorine.

(C₁-C₄)-Alkyl generally represents a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl and tert-butyl.

15 (C₁-C₄)-Alkoxy generally represents a straight-chain or branched alkoxy radical having 1 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, isobutoxy and tert-butoxy.

20 Preference is given to compounds of the formula (I)

in which

25 n represents the number 2;

R¹ represents hydrogen, methyl or ethyl,

and

30 R² represents pyridyl or thiazolyl which for its part may be substituted by methyl, ethyl, fluorine, chlorine, amino, dimethylamino, acetylamino, guanidino, 2-pyridylamino, 4-pyridylamino, thienyl, pyridyl, morpholinyl,

piperidinyl, optionally methyl-substituted thiazolyl or phenyl which is optionally substituted up to three times by chlorine or methoxy,

and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

5

Particular preference is given to compounds of the formula (I) in which R^1 is hydrogen or methyl.

Particular preference is also given to compounds of the formula (I) in which

10

n represents the number 2,

R^1 represents hydrogen or methyl

15

and

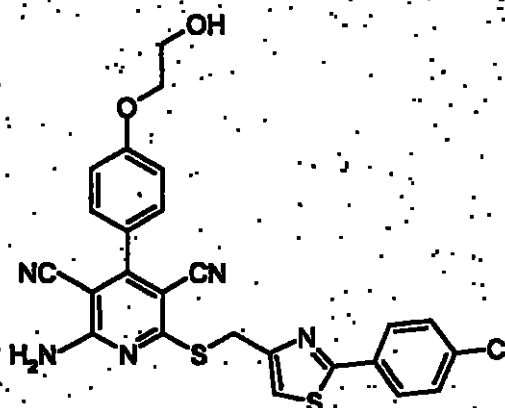
R^2 represents pyridyl or thiazolyl which for its part may be substituted by methyl, chlorine, amino, dimethylamino, acetylamino, guanidino, 2-pyridyl-amino, 4-pyridylamino, thienyl, pyridyl, morpholinyl, 2-methylthiazol-5-yl, phenyl, 4-chlorophenyl or 3,4,5-trimethoxyphenyl,

20

and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

Very particular preference is given to the compound from Example 6 of the following structure

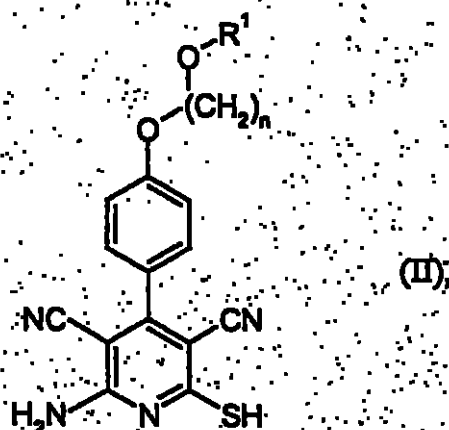
25



and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

5 The present invention also provides a process for preparing compounds of the formula (I), characterized in that

compounds of the formula (II)



in which

n and R¹ are as defined above,

15 are reacted with compounds of the formula (III)

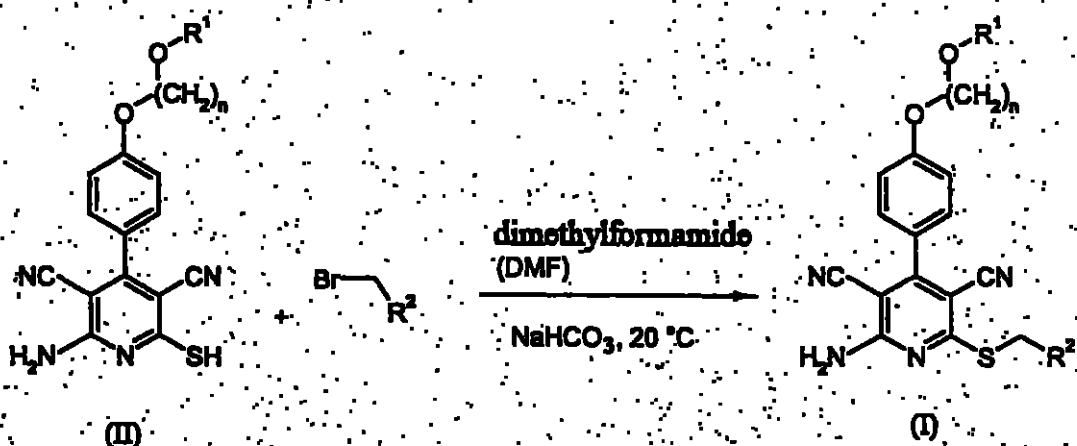


in which

R^2 is as defined above and X represents a suitable leaving group, by way of example and by way of preference halogen, in particular chlorine, bromine or iodine, or represents mesylate, tosylate, triflate or 1-imidazolyl,

if appropriate in the presence of a base.

The process described above can be illustrated in an exemplary manner by the formula scheme below:



Suitable solvents for the process according to the invention are all organic solvents which are inert under the reaction conditions. These include alcohols, such as methanol, ethanol and isopropanol, ketones, such as acetone and methyl ethyl ketone, acyclic and cyclic ethers, such as diethyl ether and tetrahydrofuran, esters, such as ethyl acetate or butyl acetate, hydrocarbons, such as benzene, xylene, toluene, hexane or cyclohexane, chlorinated hydrocarbons, such as dichloromethane, chlorobenzene or dichloroethane, or other solvents, such as dimethylformamide, acetonitrile, pyridine or dimethyl sulphoxide (DMSO). Water, too, is a suitable solvent. Preference is given to dimethylformamide. It is also possible to use mixtures of the solvents mentioned above.

Suitable bases are the customary inorganic or organic bases. These preferably include alkali metal hydroxides, such as, for example, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or alkali metal carbonates, such as sodium carbonate or potassium carbonate, or alkali metal bicarbonates, such as sodium bicarbonate or potassium bicarbonate, or alkali metal alkoxides, such as sodium methoxide or potassium methoxide, sodium ethoxide or potassium ethoxide or potassium tert-butoxide, or amides, such as sodium amide, lithium bis(trimethylsilyl)amide or lithium diisopropylamide, or organometallic compounds, such as butyllithium or phenyllithium, or 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU) or 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene (DBN), or else amines, such as triethylamine and pyridine. Preference is given to the alkali metal carbonates and alkali metal bicarbonates.

Here, the base can be employed in an amount of from 1 to 10 mol, preferably from 1 to 5 mol, in particular from 1 to 4 mol, based on 1 mol of the compounds of the formula (II).

The reaction generally takes place in a temperature range of from -78°C to +140°C, preferably in the range from -78°C to +40°C, in particular at room temperature.

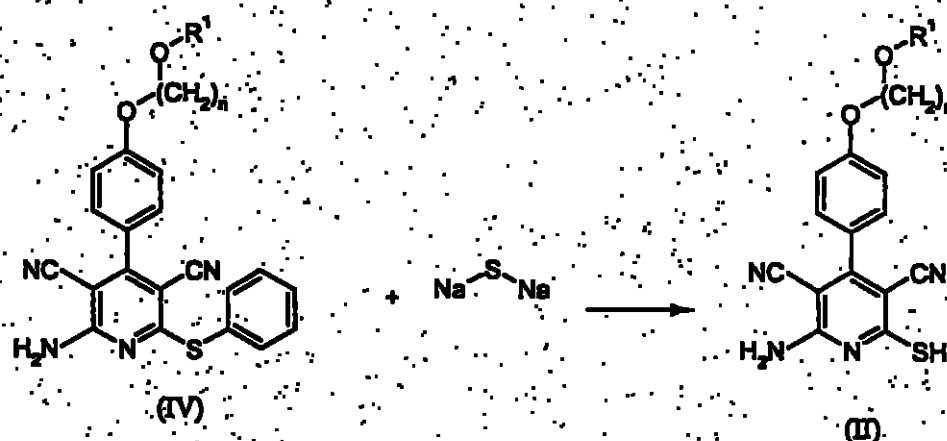
The reaction can be carried out at atmospheric, elevated or reduced pressure (for example in the range from 0.5 to 5 bar). In general, the reaction is carried out at atmospheric pressure.

The compounds of the formula (II) are known per se to the person skilled in the art or can be prepared by customary methods known from the literature, for example by reacting the corresponding benzaldehydes with cyanothioacetamide. Reference may be made in particular to the following publications, the respective content of which is expressly incorporated herein by way of reference:

- *Dyachenko et al.*, Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, pages 1014 to 1017 and Vol. 34, No. 4, 1998, pages 557 to 563;
- *Dyachenko et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2, 1998, pages 188 to 194.

- *Qintela et al.*, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, pages 887 to 897;
- *Kandeel et al.*, Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107 to 111 (1987).

5 Thus, for example, it is also possible to prepare compounds of the formula (II) from compounds of the formula (IV) by reaction with an alkali metal sulphide. This preparation method can be illustrated, by way of example, by the following formula scheme:



10

The alkali metal sulphide used is preferably sodium sulphide in an amount of from 1 to 10 mol, preferably from 1 to 5 mol, in particular from 1 to 4 mol, based on 1 mol of the compounds of the formula (IV).

15

Suitable solvents are all organic solvents which are inert under the reaction conditions. These include, for example, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidinone, pyridine and acetonitrile. Preference is given to N,N-dimethylformamide. It is also possible to use mixtures of the solvents mentioned above.

20

The reaction is generally carried out in a temperature range of from +20°C to +140°C, preferably in the range from +20°C to +120°C, in particular at from +60°C to +100°C.

The reaction can be carried out at atmospheric, elevated or reduced pressure (for example in the range from 0.5 to 5 bar). In general, the reaction is carried out at atmospheric pressure.

- 5 The compounds of the formula (III) are either commercially available or known to the person skilled in the art or can be prepared by customary methods.

The compounds of the formula (IV) are either commercially available or known to the person skilled in the art or can be prepared by customary methods. Reference
10 may be made, in particular, to the following publications, the respective content of which is expressly incorporated herein by way of reference.

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

- 15 The pharmaceutical activity of the compounds of the formula (I) can be explained by their action as selective ligands on adenosine A1 receptors. Here, they act as A1 agonists.

- 20 Surprisingly, the compounds of the formula (I) have an unforeseeable useful pharmacological activity spectrum and are therefore suitable in particular for the prophylaxis and/or treatment of disorders.

- 25 Compared to the prior art, the compounds of the formula (I) according to the invention have improved pharmacokinetic properties, in particular better bioavailability after oral administration.

- 30 The compounds of the formula (I), alone or in combination with one or more other active compounds, are suitable for the prophylaxis and/or treatment of various disorders, i.e. in particular, for example, disorders of the cardiovascular system (cardiovascular disorders). Active compounds suitable for combinations are in particular active compounds for treating coronary heart disease, such as, for example, in particular nitrates, beta blockers, calcium antagonists or diuretics.

In the context of the present invention, cardiovascular disorders are to be understood as meaning, in particular, for example the following disorders: coronary restenosis, such as, for example, restenosis after balloon dilation of peripheral blood vessels, tachycardia, arrhythmias; peripheral and cardiovascular disorders, stable and unstable angina pectoris, atrial and ventricular fibrillation.

The compounds of the formula (I) are furthermore also particularly suitable for example for reducing the size of myocardial area affected by an infarct.

The compounds of the formula (I) are furthermore particularly suitable, for example, for the prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders and ischaemias, such as myocardial infarction, stroke and transitory ischaemic attacks.

Further areas of indication for which the compounds of the formula (I) are particularly suitable are, for example, the prophylaxis and/or treatment of disorders of the urogenital region, such as, for example, irritable bladder, erectile dysfunction and female sexual dysfunction, and additionally also the prophylaxis and/or treatment of inflammatory disorders, such as, for example, asthma and inflammable dermatoses, of neuroinflammatory disorders of the central nervous system, such as, for example, conditions after cerebral infarction, Alzheimer's disease, furthermore also neurodegenerative disorders, as well as pain, and cancer.

A further particular area of indication is, for example, the prophylaxis and/or treatment of disorders of the respiratory tract, such as, for example, asthma, chronic bronchitis, pulmonary emphysema, bronchiectases, cystic fibrosis (mucoviscidosis) and pulmonary hypertension.

Finally, the compounds of the formula (I) are in particular also suitable, for example, for the prophylaxis and/or treatment of diabetes, in particular diabetes mellitus.

The present invention also relates to the use of the compounds of the formula (I) for preparing medicaments for the prophylaxis and/or treatment of the clinical pictures mentioned above.

- 5 The present invention furthermore relates to a method for the prophylaxis and/or treatment of the clinical pictures mentioned above using the compounds of the formula (I).

- 10 The subject-matter of the present invention furthermore includes medicaments comprising at least one compound of the formula (I), preferably together with one or more pharmacologically acceptable auxiliaries or carriers, and their use for the purposes mentioned above.

- 15 Suitable for administering the compounds of the formula (I) are all customary administration forms, i.e. oral, parenteral, inhalative, nasal, sublingual, rectal, local, such as, for example, in the case of implants or stents, or external, such as, for example, transdermal. In the case of parenteral administration, particular mention may be made of intravenous, intramuscular and subcutaneous administration, for example as a subcutaneous depot. Preference is given to oral or parenteral
20 administration. Particular preference is given to oral administration.

- Here, the active compounds can be administered on their own or in the form of preparations. Suitable preparations for oral administration are inter alia tablets, capsules, pellets, sugar-coated tablets, pills, granules, solid and liquid aerosols,
25 syrups, emulsions, suspensions and solutions. Here, the active compound has to be present in such a quantity that a therapeutic effect is obtained. In general, the active compound can be present in a concentration of from 0.1 to 100% by weight, in particular from 0.5 to 90% by weight, preferably from 5 to 80% by weight. In particular, the concentration of the active compound should be from 0.5 to 90% by
30 weight, i.e. the active compound should be present in quantities sufficient to achieve the dosage range mentioned.

To this end, the active compounds can be converted in a manner known per se to the customary preparations. This is achieved using inert nontoxic pharmaceutically suitable carriers, auxiliaries, solvents, vehicles, emulsifiers and/or dispersants.

- 5 Auxiliaries which may be mentioned are, for example: water, nontoxic organic solvents, such as, for example, paraffins, vegetable oils (for example sesame oil), alcohols (for example ethanol, glycerol), glycols (for example polyethylene glycol), solid carriers, such as natural or synthetic ground minerals (for example talc or silicates), sugars (for example lactose), emulsifiers, dispersants (for example
10 polyvinylpyrrolidone) and glidants (for example magnesium sulphate).

In the case of oral administration, tablets may, of course, also contain additives such as sodium citrate, together with adjuvants such as starch, gelatin and the like.

- Aqueous preparations for oral administration may furthermore be admixed with
15 flavour enhancers or colorants.

- In general, it has been found to be advantageous to administer, in the case of parenteral administration, quantities of from about 0.1 to about 10 000 $\mu\text{g/kg}$, preferably from about 1 to about 1000 $\mu\text{g/kg}$, in particular from about 1 $\mu\text{g/kg}$ to
20 about 100 $\mu\text{g/kg}$, of body weight, to obtain effective results. In the case of oral administration, the quantity is from about 0.05 to about 5 mg/kg, preferably from about 0.1 to about 5 mg/kg, in particular from about 0.1 to about 1 mg/kg, of body weight.

- 25 In spite of this, it may still be required, depending on body weight, administration route, individual response to the active compound, the type of preparation and the time or interval at which administration takes place, to deviate from the quantities mentioned.

- 30 The present invention is illustrated by the following non-limiting preferred examples, which do not restrict the invention in any way.

In the examples below, the percentages are, unless indicated otherwise, in each case based on weight; parts are parts by weight.

A. Assessing the physiological activity

5

I. Detecting the cardiovascular effect

After the thorax has been opened, the heart is rapidly removed from anaesthetized rats and introduced into a conventional Langendorff apparatus. The coronary arteries are perfused at constant volume (10 ml/min), and the resulting perfusion pressure is recorded by way of an appropriate pressure sensor. In this set-up, a decrease in the perfusion pressure corresponds to a relaxation of the coronary arteries. At the same time, the pressure which the heart develops during each contraction is measured by way of a balloon, which has been introduced into the left ventricle, and a second pressure sensor. The frequency of the heart, which is beating in isolation, is calculated from the number of contractions per time unit.

In this experimental set-up, the following values were obtained for the reduction in heart rate (the stated percentage refers to the reduction of the heart rate in per cent at the concentration in question):

Compound of Example	Reduction of the heart rate in per cent at a concentration of	
	10^{-7} g/ml	10^{-6} g/ml
1	15.0%	17.5%
6	15.5%	20.0%

II. Determining the adenosine A1, A2a, A2b and A3 agonism

a) Determining the adenosine agonism indirectly by way of gene expression

5 Cells of the CHO (Chinese Hamster Ovary) permanent cell line are transfected stably with the cDNA for the adenosine receptor subtypes A1, A2a and A2b. The adenosine A1 receptors are coupled to the adenylate cyclase by way of Gi proteins, while the adenosine A2a and A2b receptors are coupled by way of Gs proteins. In
10 correspondence with this, the formation of cAMP in the cell is inhibited or stimulated, respectively. After that, expression of the luciferase is modulated by way of a cAMP-dependent promoter. The luciferase test is optimized, with the aim of high sensitivity and reproducibility, low variance and good suitability for
15 implementation on a robot system, by varying several test parameters, such as cell density, duration of the growth phase and the test incubation, forskolin concentration and medium composition. The following test protocol is used for pharmacologically characterizing cells and for the robot-assisted substance test screening:

The stock cultures are grown, at 37°C and under 5% CO₂, in DMEM/F12 medium containing 10% FCS (foetal calf serum) and in each case split 1:10 after 2-3 days.
20 The test cultures are seeded in 384-well plates at the rate of from 1 000 to 3 000 cells per well and grown at 37°C for approx. 48 hours. The medium is then replaced with a physiological sodium chloride solution (130 mM sodium chloride, 5 mM potassium chloride, 2 mM calcium chloride, 20 mM HEPES, 1 mM magnesium chloride 6H₂O, 5 mM NaHCO₃, pH 7.4). The substances, which are dissolved in DMSO, are diluted
25 1:10 three times with this physiological sodium chloride solution and pipetted into the test cultures (maximum final concentration of DMSO in the test mixture: 0.5%). In this way, final substance concentrations of, for example, from 5 µM to 5 nM are obtained. 10 minutes later, forskolin is added to the A1 cells and all the cultures are subsequently incubated at 37°C for four hours. After that, 35 µl of a solution which
30 is composed of 50% lysis reagent (30 mM disodium hydrogenphosphate, 10% glycerol, 3% TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM dithiothreitol (DTT), pH 7.8) and 50% luciferase substrate solution (2.5 mM ATP, 0.5 mM luciferin, 0.1 mM coenzyme A, 10 mM tricine, 1.35 mM magnesium sulphate, 15 mM DTT, pH 7.8)

are added to the test cultures, the plates are shaken for approx. 1 minute and the luciferase activity is measured using a camera system. The adenosine-analogous compound NECA (5-N-ethylcarboxamido-adenosine), which binds to all adenosine receptor subtypes with high affinity and possesses an agonistic effect, is used in these experiments as the reference compound (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).

- 10 The following Table 1 gives the values which were obtained for the stimulation of different adenosine receptor subtypes by different concentrations of the compound from Examples 1 and 6.

15 Table 1: Stimulation of adenosine receptors by different concentrations of the compound from Examples 1 and 6

Receptor subtype	Example 1			Example 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

- 20 The table gives the % values of the corresponding reference stimulus. The measured values for the A2a and A2b receptors are values in per cent of the maximum stimulation achieved by NECA; the measured values for the A1 receptor are values in per cent following direct prestimulation of the adenylate cyclase with 1 μ molar forskolin (corresponds to the 100% value). A1 agonists accordingly exhibit a decrease in the activity of the luciferase (measured value less than 100%).

b) Determining the adenosine agonism directly by way of detecting cAMP

Cells of the CHO (Chinese Hamster Ovary) permanent cell line are transfected stably with the cDNA for the adenosine receptor subtypes A1, A2a, A2b and A3. The binding of the substances to the A2a or A2b receptor subtypes is determined by measuring the intracellular cAMP content in these cells using a conventional radioimmunological assay (cAMP RIA, IBL GmbH, Hamburg, Germany).

When the substances act as agonists, the binding of the substances is expressed as an increase in the intracellular content of cAMP. The adenosine-analogous compound NECA (5-N-ethylcarboxamido-adenosine), which binds all adenosine receptor subtypes with high affinity but not selectively and possesses an agonistic effect, is used as the reference compound in these experiments (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).

The adenosine receptors A1 and A3 are coupled to a G_i protein, i.e. stimulation of these receptors leads to inhibition of the adenylate cyclase and consequently to a lowering of the intracellular cAMP level. In order to identify A1/A3 receptor agonists, the adenylate cyclase is stimulated with forskolin. However, an additional stimulation of the A1/A3 receptors inhibits the adenylate cyclase, which means that A1/A3 receptor agonists can be detected by a comparatively low content of cAMP in the cell.

In order to detect an antagonistic effect on adenosine receptors, the recombinant cells which are transfected with the corresponding receptor are prestimulated with NECA and the effect of the substances on reducing the intracellular content of cAMP occasioned by this prestimulation is investigated. XAC (xanthine amine congener), which binds to all adenosine receptor subtypes with high affinity and possesses an antagonistic effect, is used as the reference compound in these experiments.

(Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996) 501-530).

III. Pharmacokinetic investigations

5

Pharmacokinetic data were determined after administering various substances i.v. or p.o. as solutions to mice, rats and dogs. For this, blood samples were collected up to 24 hours after administration. The concentrations of the unaltered substance were determined by bioanalytical methods (HPLC or HPLC-MS) in the plasma samples which were obtained from the blood samples. Pharmacokinetic parameters were subsequently ascertained from the plasma concentration time courses which had been obtained in this way. The following Table 2 gives the bioavailability in the different species.

10

15 Table 2: Bioavailabilities following oral administration

	Mouse	Rat	Dog
Example 22 in WO 00/125210	not possible to determine* (at 3 mg/kg p.o.)	not possible to determine* (at 10 mg/kg p.o.)	1.47% (at 1 mg/kg p.o.)
Compound from Example 1	31.5% (at 1 mg/kg p.o.)	5.0% (at 3 mg/kg p.o.)	32.6% (at 3 mg/kg p.o.)
Compound from Example 6	41.3% (at 3mg/kg p.o.)	42.3% (at 3 mg/kg p.o.)	28.5% (at 1 mg/kg p.o.)

* Plasma levels at all measurement time points were below the determination limit (<1 µg/l)

20

B. Working examples

Abbreviations used:

DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DMF	dimethylformamide
ESI	electrospray ionization (for MS)
HEPES	2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazino]ethanesulphonic acid
HPLC	high pressure, high performance liquid chromatography
b.p.	boiling point
MS	mass spectroscopy
NMR	nuclear magnetic resonance spectroscopy
p.a.	pro analysi
RT	room temperature
Tris	2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol

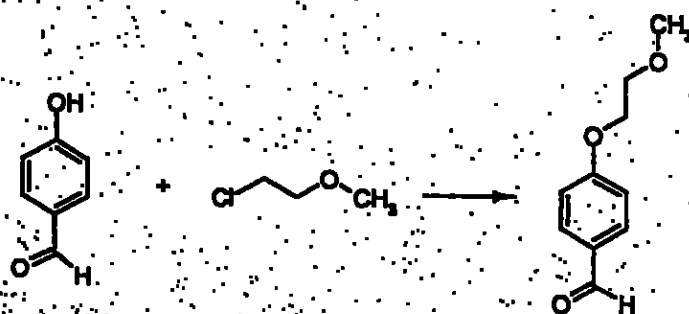
Preparation Examples

Example 1

- 5 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(3-pyridinylmethyl)sulphonyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile

Step 1:

- 10 4-(2-Methoxyethoxy)benzaldehyde



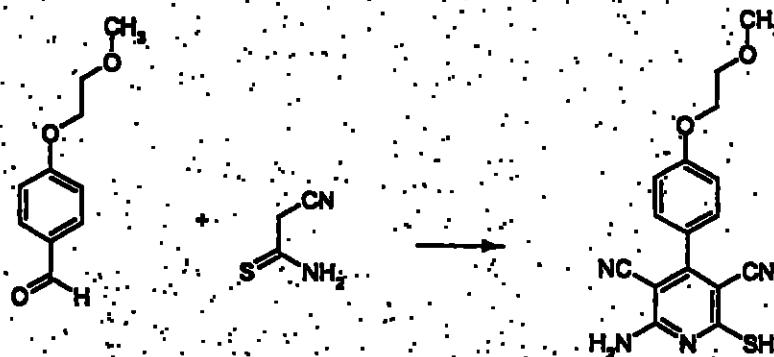
- 146.5 g (1.2 mol) of 4-hydroxybenzaldehyde are dissolved in DMF, and 20 g
 15 (0.12 mol) of potassium iodide, 134.6 g (1.2 mol) of potassium tert-butoxide and
 170.2 g (1.8 mol) of 2-chloroethyl methyl ether are added. The reaction mixture is
 stirred at 80°C for 16 h. For work-up, the reaction mixture is concentrated under
 reduced pressure. The residue is taken up in 1 l of ethyl acetate and extracted with
 0.5 l of 1N aqueous sodium hydroxide solution. The ethyl acetate phase is dried
 20 using magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue
 obtained after concentration is distilled under high vacuum (b.p. = 100°C at
 0.45 mbar). This gives 184.2 g (85% of theory) of product.

MS (ESIpos): m/z = 181 (M+H)⁺

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.5 (s, 3H); 3.8 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 7.0 (d, 2H);
 7.8 (d, 1H); 9.9 (s, 1H).

Step 2:

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphonylpyridine-3,5-dicarbonitrile



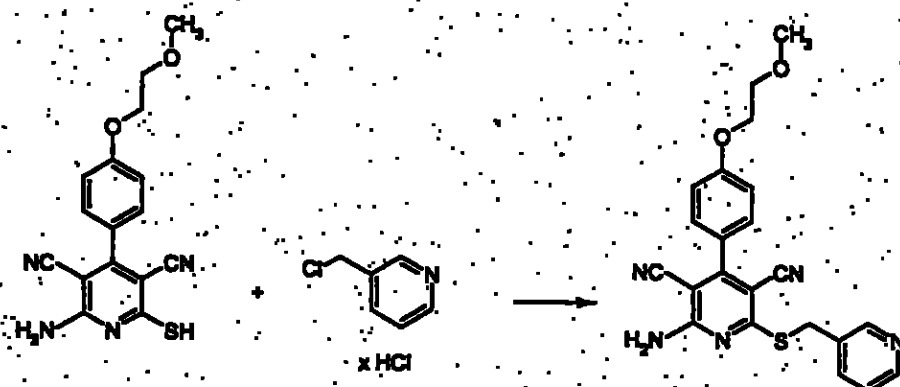
18 g (100 mmol) of 4-(2-methoxyethoxy)benzaldehyde, 10 g (200 mmol) of cyanothioacetamide and 20.2 g (200 mmol) of N-methylmorpholine in 100 ml of ethanol are heated under reflux for 3 h. After cooling, the precipitated crystals are filtered off with suction, washed with a little ethanol and dried under reduced pressure. This gives 12 g (31% of theory) of product which contains 0.5 mol equivalent of N-methylmorpholine.

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

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.8$ (tr, 4H, N-methylmorpholine signal); 3.3 (s, 3H); 3.7 (m, 2H + 4H N-methylmorpholine signal); 4.2 (tr, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.6 (s, broad, 2H).

Step 3:

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(3-pyridinylmethyl)sulphonyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile



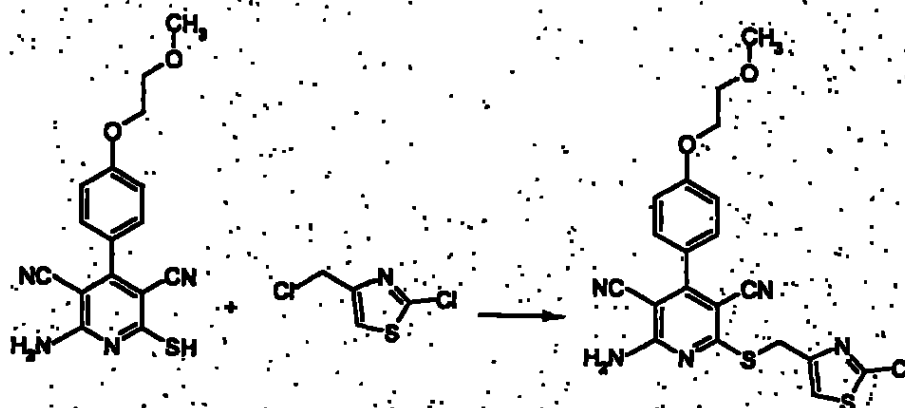
4.28 g (11.36 mmol; the starting material contained 0.5 mol equivalent of N-methylmorpholine; accordingly, the purity was 86.6%) of 2-amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphonylpyridine-3,5-carbonitrile are dissolved in 40 ml of DMF p.a. 3.34 g (39.75 mmol) of sodium bicarbonate and 2.48 g (15.1 mmol) of 3-picolyl chloride hydrochloride are then added. The suspension is stirred at RT overnight, 40 ml of ethanol are added and the mixture is then heated to about 40°C. 19 ml of water are then added dropwise. The precipitate is filtered off with suction and dried under reduced pressure. This gives 3.70 g (78% of theory) of product.

MS (ESIpos): $m/z = 418 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3 \text{ (s, 3H)}$; 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, broad, 2H); 8.45 (dd, 1H); 8.75 (d, 1H).

Example 2

2-Amino-6-[(2-chloro-1,3-thiazol-4-yl)methylsulphonyl]-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile



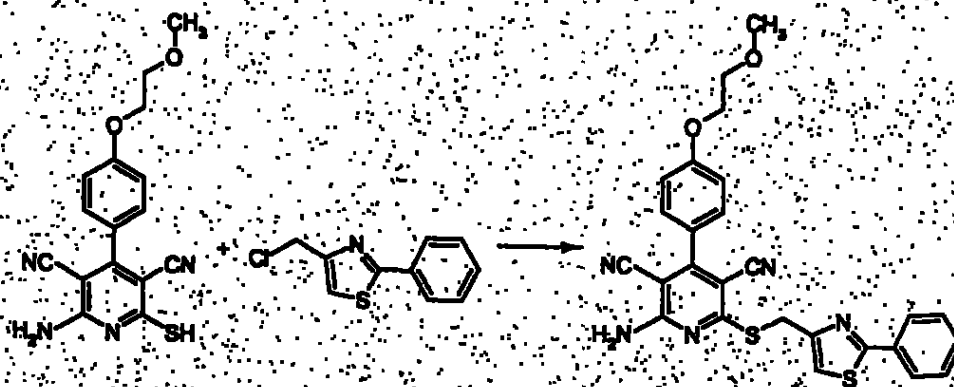
100 mg (0.31 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpuridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 1 ml of DMF. 103 mg (1.23 mmol) of sodium bicarbonate and 77.2 mg (0.46 mmol) of 4-chloromethyl-2-chloro-1,3-thiazole are then added. The suspension is shaken at RT overnight, and water is added. The precipitate is filtered off with suction, washed with ethanol and diethyl ether and dried at 40°C under reduced pressure. This gives 123 mg (88% of theory) of product.

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

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (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, broad, 2H).

Example 3.

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulphanylpuridine-3,5-dicarbonitrile



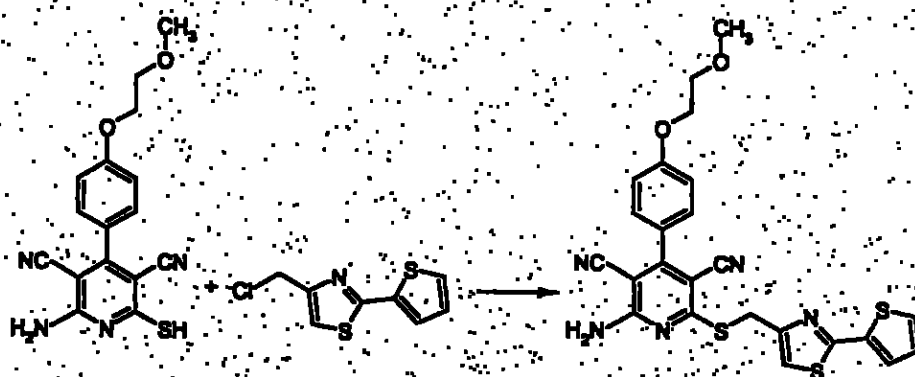
100 mg (0.31 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpyridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 1 ml of DMF. 103 mg (1.23 mmol) of sodium bicarbonate and 96.4 mg (0.46 mmol) of 4-chloromethyl-2-phenyl-1,3-thiazole are then added. The suspension is shaken at RT overnight, and water is added. The precipitate is filtered off with suction, washed with ethanol and diethyl ether and dried at 40°C under reduced pressure. This gives 149 mg (97% of theory) of product.

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

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (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, broad, 2H).

Example 4

15 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-thiophen-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-methylsulphanylpyridine-3,5-dicarbonitrile



100 mg (0.31 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpyridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 1 ml of DMF. 103 mg (1.23 mmol) of sodium bicarbonate and 96.4 mg (0.46 mmol) of 4-chloromethyl-2-(thiophen-2-yl)-1,3-thiazole are then added. The suspension is shaken at RT overnight, and water is added. The precipitate is filtered off with suction, washed with ethanol and diethyl ether and dried at 40°C under reduced pressure. This gives 146 mg (84% of theory) of product.

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

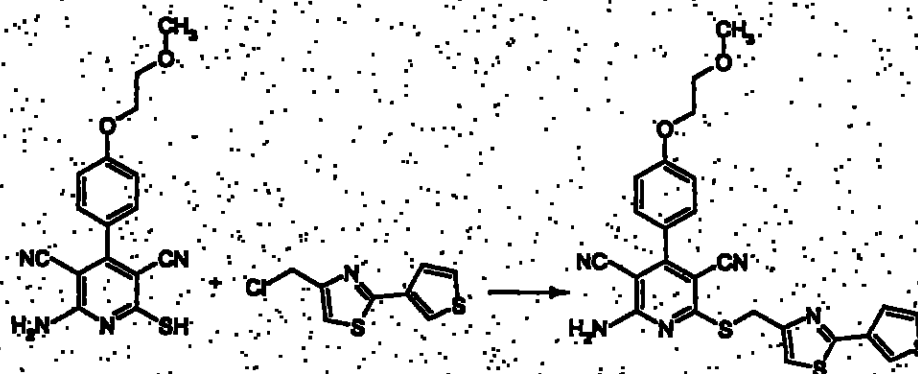
^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (m, 3H); 7.5 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, broad, 2H).

5

Example 5

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-(thiophen-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl)-methylsulphonyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile

10



100 mg (0.31 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphonylpyridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 1 ml of DMF. 103 mg (1.23 mmol) of sodium bicarbonate and 96.4 mg (0.46 mmol) of 4-chloromethyl-2-(thiophen-3-yl)-1,3-thiazole are then added. The suspension is shaken at RT overnight, and water is added. The precipitate is filtered off with suction, washed with ethanol and diethyl ether and dried at 40°C under reduced pressure. This gives 141 mg (82% of theory) of product.

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

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.7 (dd, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, broad, 2H); 8.15 (d, 1H).

25

Example 6

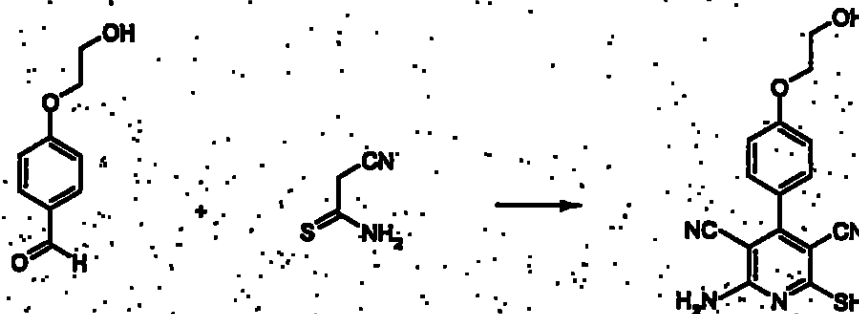
2-Amino-6-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}sulphanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile

5

Route 1

1st step:

10 2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpuridine-3,5-dicarbonitrile



12.46 g (75 mmol) of 4-(2-hydroxyethoxy)benzaldehyde, 15.02 g (150 mmol) of
 15 cyanothioacetamide and 15.15 g (150 mmol) of N-methylmorpholine are initially
 charged in 75 ml of ethanol and heated under reflux for 3 h. After cooling, the
 reaction solution is concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in
 1N aqueous sodium hydroxide solution and washed twice with ethyl acetate. The
 aqueous sodium hydroxide phase is acidified with 1N hydrochloric acid and the
 20 precipitated crystals are filtered off with suction and dried under reduced pressure at
 45°C. This gives 12.05 g (51% of theory) of product.

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

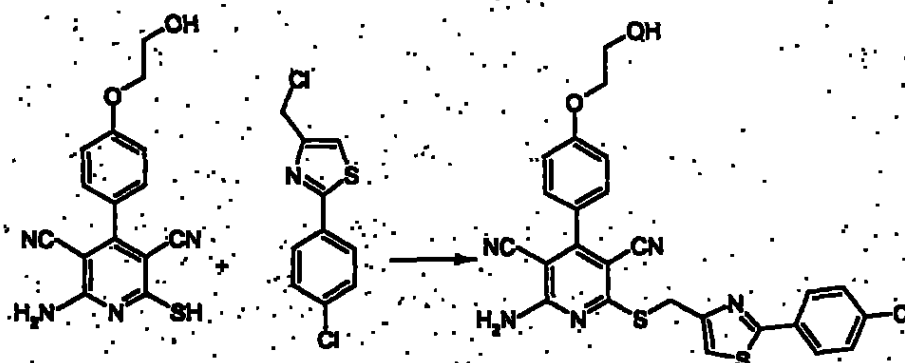
¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.7$ (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H);
 8.0 (br s, 2H).

25

2nd Step:

2-Amino-6-({[2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl} sulphanyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile

5



6.91 g (22.12 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpyridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 150 ml of DMF. 7.44 g (66.35 mmol) of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene and 10.8 g (44.24 mmol) of 4-chloromethyl-2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazole are then added. The suspension is stirred at RT overnight, 50 g of silica gel are added and the mixture is concentrated under reduced pressure. The substance mixture on the silica gel is purified by chromatography on silica gel (mobile phase: toluene to toluene/ethyl acetate, 1:1 mixture). This gives 5.5 g (47% of theory) of product.

15

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

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.7$ (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 (br s, 2H).

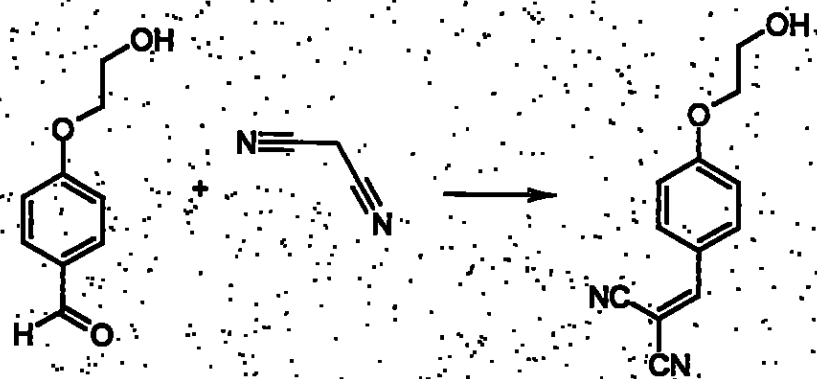
20

Route 2:

Alternatively, the product can also be prepared without isolating 2-amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulphonyl-3,5-pyridinedicarbonitrile by reacting 2-[4-(2-hydroxyethoxy)-benzylidene]malononitrile with 2-cyanothioacetamide and 4-chloromethyl-2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazole:

1st step:

10 2-[4-(2-Hydroxyethoxy)-benzylidene]malononitrile



1000 g (5.85 mol) of 4-(2-hydroxyethoxy)benzaldehyde and 425 g (6.43 mol) of malonodinitrile are dissolved in 5000 ml of isopropyl alcohol and 5 g (0.059 mol) of piperidine are added. The mixture is heated to 80°C for 16 hours and then cooled to 3°C in order to isolate the product. The product is filtered off and washed with 400 ml of ice-cold isopropyl alcohol. Then it is dried in vacuo (40 mbar) at 50°C for 45 hours.

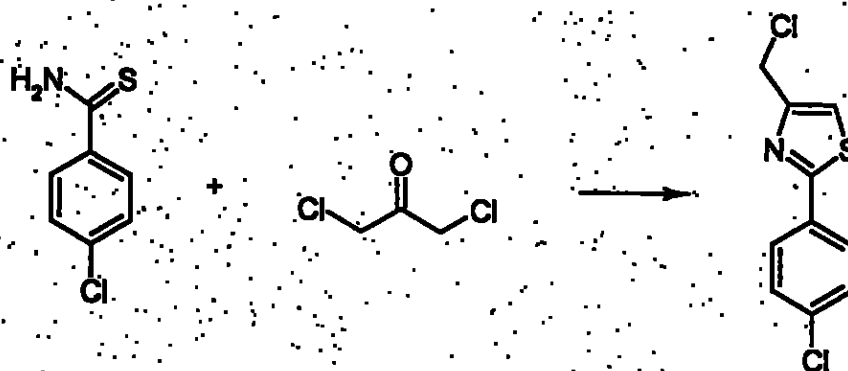
Yield: 1206 g (94.6 % of theory) of slightly yellow crystals

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).

2nd step:

4-Chloromethyl-2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazole

87 86



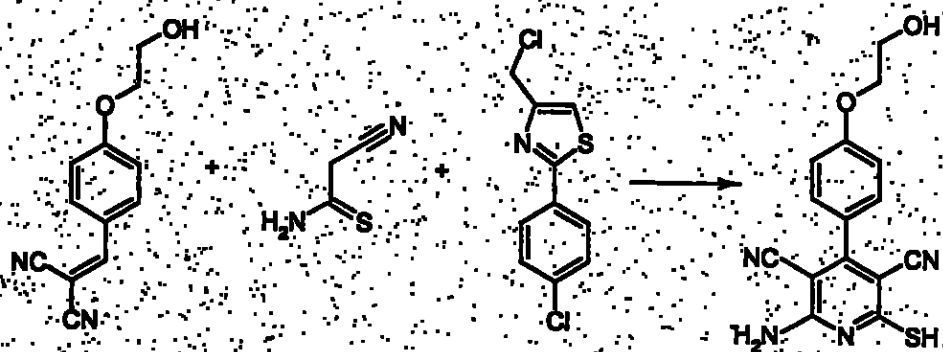
171.65 g (1.0 mol) of 4-chlorothiobenzamide are dissolved in 550 ml of isopropyl alcohol and 133.3 g (1.05 mol) of 1,3-dichloroacetone are added at a temperature of a maximum of 30°C over a period of 3 hours. The mixture is subsequently stirred at 40°C for 5.5 hours and at 20°C for 10 hours. In order to complete the reaction the mixture is then heated to 55°C for 7.5 hours. The product is isolated by cooling to 10°C and adding 950 ml of water. The pH value is adjusted to 4 to 5 using sodium hydroxide solution and the product is filtered off with suction.

Yield: 220.9 g (91 % of theory) of white to slightly yellow crystals.

¹H (400 MHz, CDCl₃): 4.90 (s, 2H, CH₂), 7.5 - 7.55 (m, 2H), 7.85 (s, 1H, thiazole), 7.9 - 7.95 (m, 2H)

3rd step:

2-Amino-6-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulphonyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-3,5-pyridinedicarbonitrile



428.4 g (2.0 mol) of 2-[4-(2-hydroxyethoxy)-benzylidene]malononitrile, 108.4 g (1.05 mol) of 2-cyanothioacetamide and 244.1 g (1.0 mol) of 4-chloromethyl-2-(4-

chlorophenyl)-1,3-thiazole are suspended in 3.4 litres of methanol and 556.1 g (3.0 mol) of tributylamine are added over a period of 60 minutes. The mixture is subsequently stirred for 20 hours at room temperature and the product is filtered off. After drying in vacuo, the crude product (360.8 g, crude yield: 70 % of theory) is suspended in 3 litres of dichloromethane and stirred for 2 hours at 35°C. The product is filtered off and dried in a high vacuum. The crystals, which are now white, can be purified further by recrystallization from tetrahydrofuran/water (1:1).

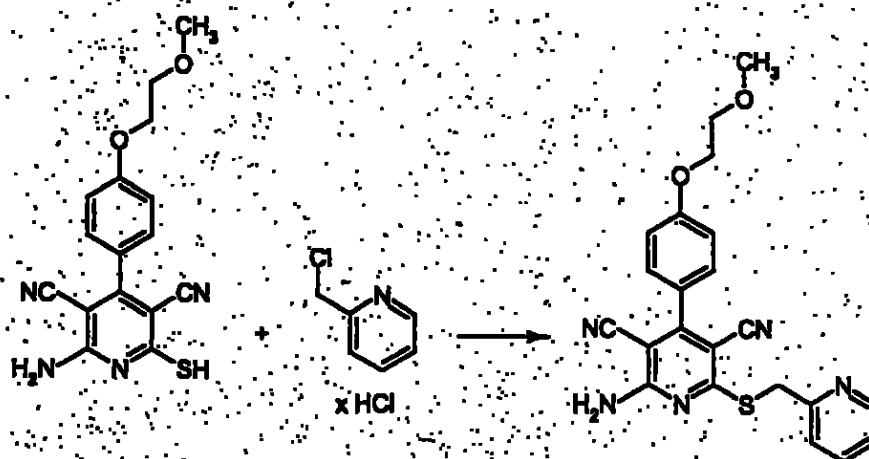
Yield: 353.5 g (68 % of theory) of white crystals

MS(EI): $m/z = 520.00$

10

Example 7

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-pyridinylmethyl)sulphanyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile



15

100 mg (0.31 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpuridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 1 ml of DMF. 103 mg (1.23 mmol) of sodium bicarbonate and 75.4 mg (0.46 mmol) of 2-picolyl chloride hydrochloride are then added. The suspension is shaken at RT overnight, and water is added. The precipitate is filtered off with suction, washed with ethanol and diethyl ether and dried at 40°C under reduced pressure. This gives 104 mg (81% of theory) of product. MS (ESIpos): $m/z = 418 (M+H)^+$

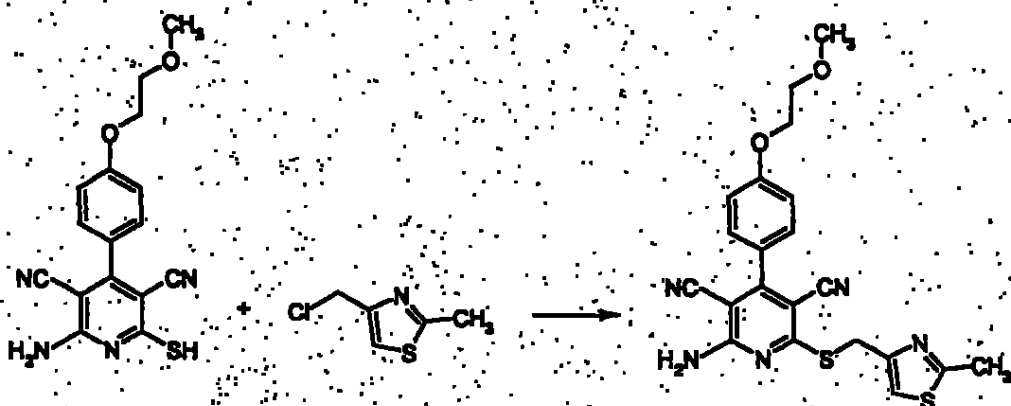
20

89

¹H=NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 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, broad, 2H); 8.5 (d, 1H).

5 **Example 8**

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methylsulphanyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile



10

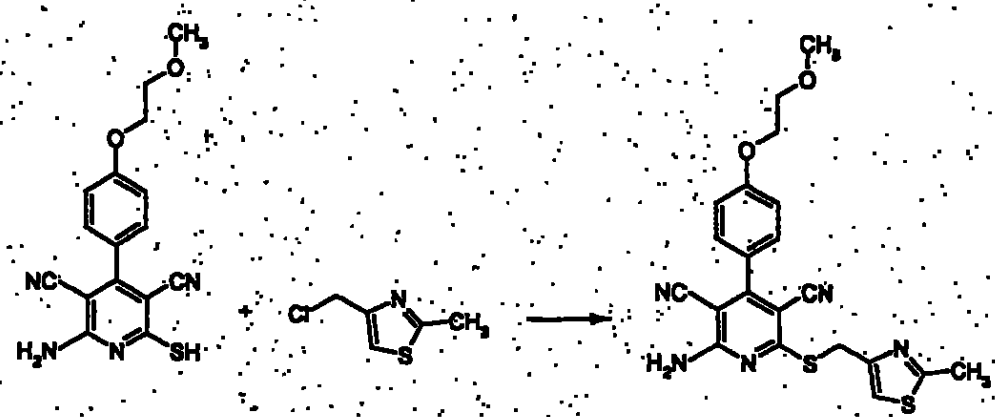
100 mg (0.31 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpuridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 1 ml of DMF. 103 mg (1.23 mmol) of sodium bicarbonate and 90.5 mg (0.61 mmol) of 4-chloromethyl-2-methyl-1,3-thiazole are then added. The suspension is shaken at RT overnight, and water is added. The precipitate is filtered off with suction and dried at 40°C under reduced pressure. This gives 88.8 mg (66.2% of theory) of product.

15

MS (ESIpos): m/z = 438 (M+H)⁺

20 **Example 9**

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)methylsulphanyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile

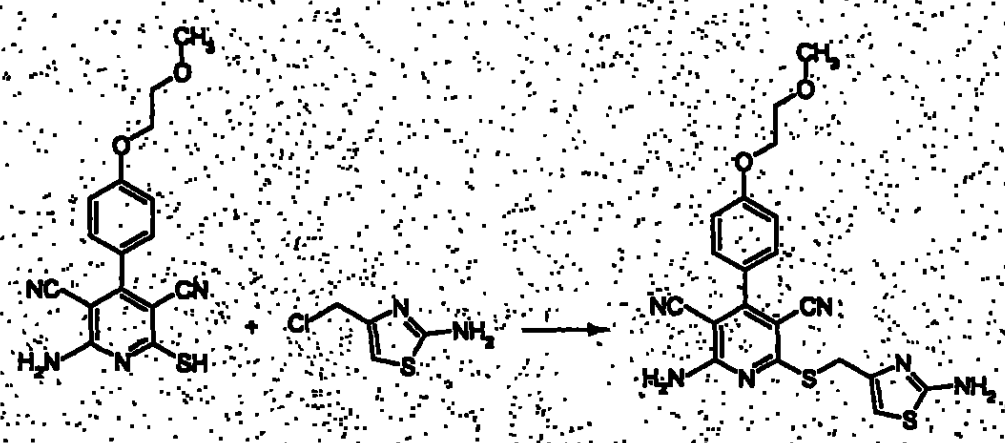


100 mg (0.31 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpyridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 1 ml of DMF. 103 mg (1.23 mmol) of sodium bicarbonate and 68.3 mg (0.46 mmol) of 4-chloromethyl-2-amino-1,3-thiazole are then added. The suspension is shaken at RT overnight, and water is added. The precipitate is filtered off with suction, washed with ethanol and diethyl ether and dried at 40°C under reduced pressure. This gives 115.9 mg (86.2% of theory) of product.

10 MS (ESIpos): $m/z = 439 (M+H)^+$

Example 10

15 2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-[(2-(2-pyridyl)-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulphanylpyridine-3,5-dicarbonitrile

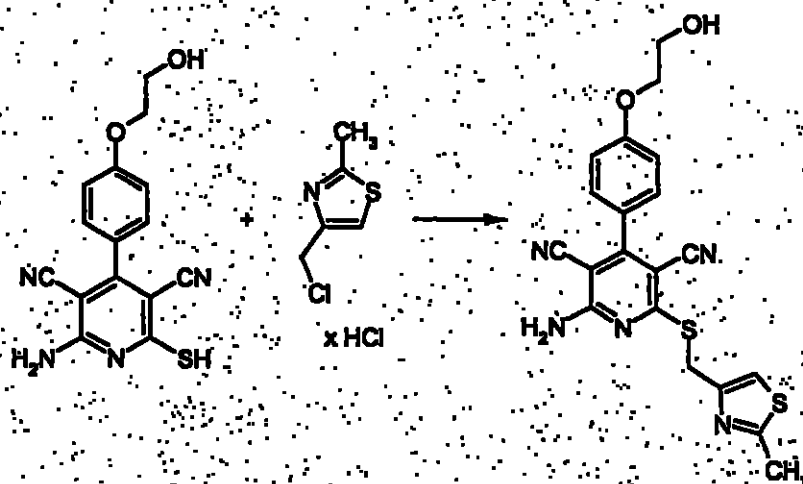


50 mg (0.15 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpyridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 1 ml of DMF. 51.5 mg (0.61 mmol) of sodium bicarbonate and 58.6 mg (0.23 mmol) of 4-chloromethyl-2-(2-pyridyl)-1,3-thiazole are then added. The suspension is shaken at RT overnight, and water is added. The precipitate is filtered off with suction, washed with ethanol and diethyl ether and dried at 40°C under reduced pressure. This gives 67.4 mg (87.9% of theory) of product.

MS (ESIpos): $m/z = 501 (M+H)^+$

10 Example 11

2-Amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-[[[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]-sulphanyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile



15

31.2 mg (0.1 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpyridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 0.3 ml of DMF. 33.6 mg (0.4 mmol) of sodium bicarbonate and 26.7 mg (0.15 mmol) of 4-methyl-2-chloro-1,3-thiazole hydrochloride are then added. The suspension is shaken at RT overnight, filtered, and purified by preparative HPLC [column: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm; flow rate: 25 ml/min; gradient (A = acetonitrile, B = water + 0.3% trifluoroacetic acid): 0 min 10% A; 2.0 min 10% A; 6.0 min 90% A;

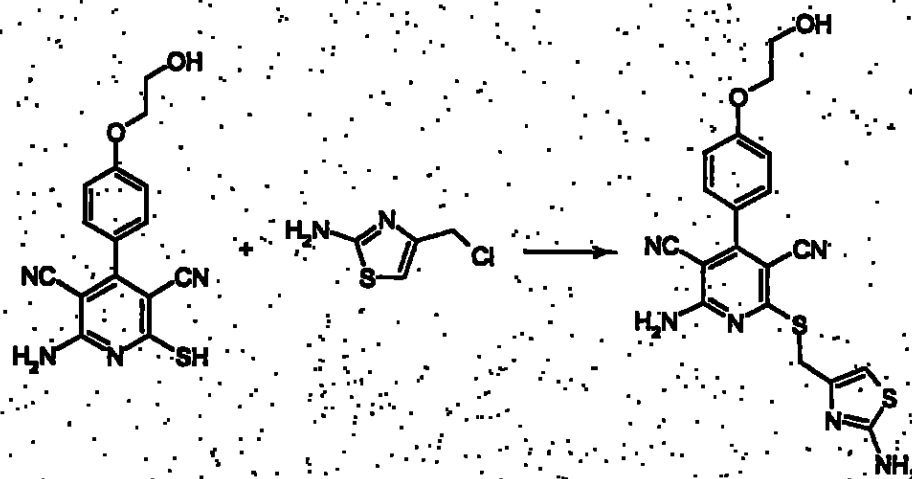
20

7.0 min 90% A; 7.1 min 10% A; 8.0 min 10% A; detection: 220 nm]. Concentration of the appropriate fraction gives 20.2 mg (47.7% of theory) of product.

MS (ESIpos): $m/z = 424$ ($M+H$)⁺

5 Example 12

2-Amino-6-[[[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulphonyl]-4-[4-(2-hydroxyethoxy)-phenyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile



10

31.2 mg (0.1 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]-6-sulphonylpyridine-3,5-dicarbonitrile are dissolved in 0.3 ml of DMF. 33.6 mg (0.4 mmol) of sodium bicarbonate and 22.3 mg (0.15 mmol) of 4-amino-2-chloro-1,3-thiazole are then added. The suspension is shaken at RT overnight, filtered, and purified by preparative HPLC [column: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm; flow rate: 25 ml/min; gradient (A = acetonitrile, B = water + 0.3% trifluoroacetic acid): 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; detection: 220 nm]. Concentration of the appropriate fraction gives 35.7 mg (84.1% of theory) of product.

20

MS (ESIpos): $m/z = 425$ ($M+H$)⁺

Example 13

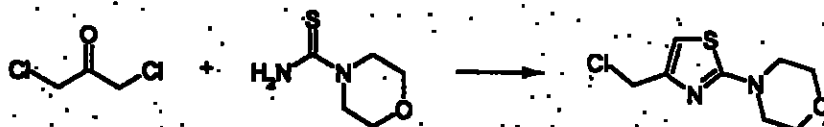
92
93

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-({[2-(4-morpholinyl)-1,3-thiazol-4-yl]-methyl}sulphanyl)pyridine-3,5-dicarbonitrile

Step 1:

5

4-[4-(Chloromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]morpholine

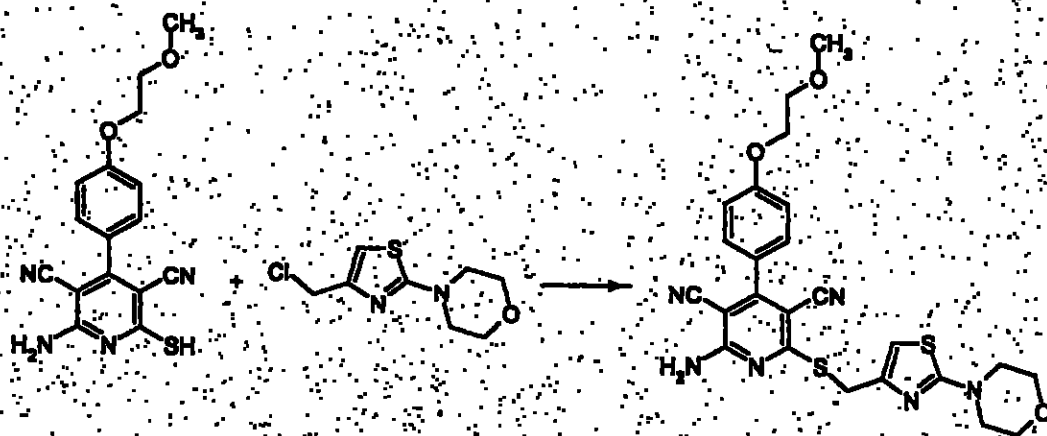


10 11.51 g (78.76 mmol) of 4-morpholinecarbothioamide and 10.00 g (78.76 mmol) of dichloroacetone in 100 ml of ethanol are heated under reflux for one hour. The colourless solid which precipitates from the pink solution is, after cooling, filtered off with suction and washed twice with ethanol. This gives 12.96 g (75% of theory) of product.

15 MS (ESIpos): $m/z = 219 (M+H)^+$

Step 2:

2-Amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-({[2-(4-morpholinyl)-1,3-thiazol-4-yl]-methyl}sulphanyl)pyridine-3,5-dicarbonitrile



20

2 g (6.13 mmol) of 2-amino-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-6-sulphanylpyridine-3,5-dicarbonitrile and 2.68 g (12.26 mmol) of 4-(4-(chloromethyl)-1,3-thiazol-2-yl)-

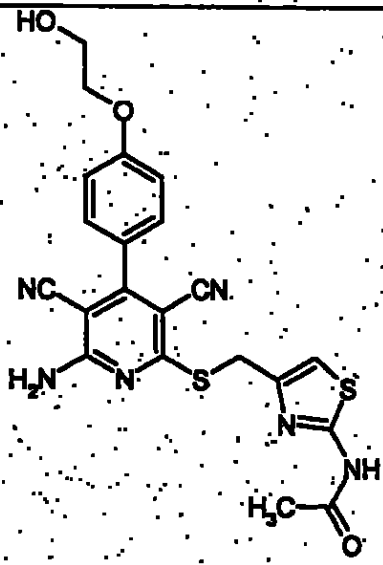
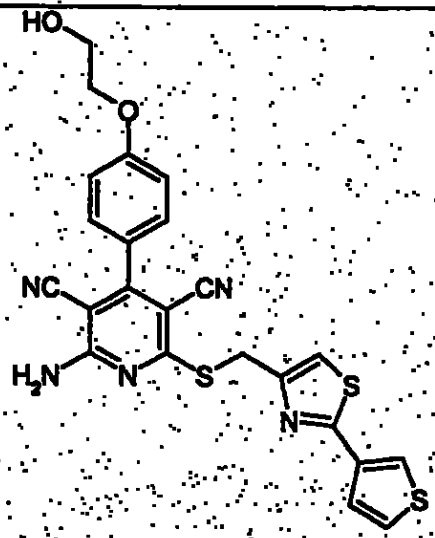
morpholine are dissolved in dry DMF (50 ml), and 1.83 ml (12.26 mmol) of DBU are added. After 3 hours of stirring at RT, the solvent is removed using a rotary evaporator and the residue is purified by preparative HPLC (column: Kromasil 100 C18 250 x 20 mm, 10 μ m; acetonitrile/water gradient: 3 minutes of 10% acetonitrile which is then, over a period of 30 minutes, increased to 80% acetonitrile; flow rate: 25 ml/min). This gives 1.70 g (55% of theory) of product.

MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H)⁺

¹H-NMR (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, broad, 2H).

The examples listed in Table 3 were prepared analogously to Example 13. The chloromethylthiazoles used as starting materials are either commercially available or can be prepared analogously to step 1 in Example 13.

Table 3:

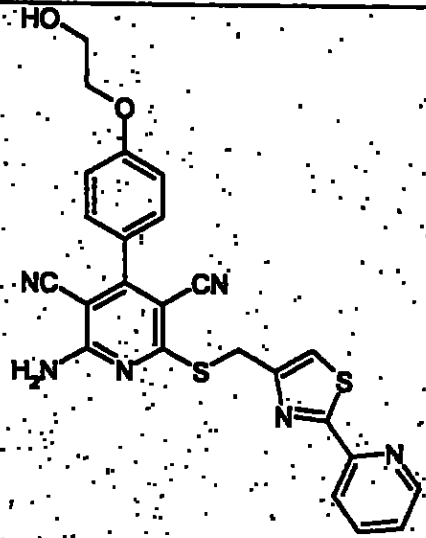
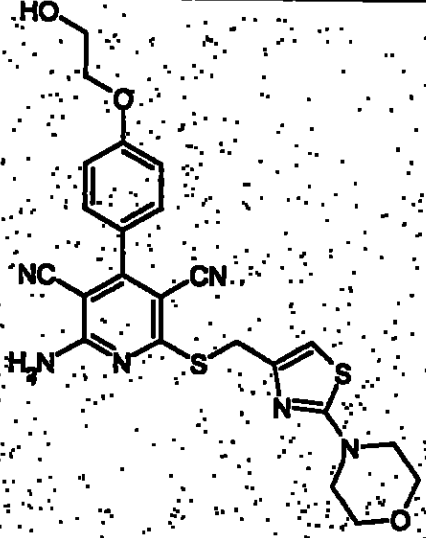
Example No.	Structure	Expected molar mass	$[M+H]^+$ found
14	 <chem>CC(=O)Nc1nc(CSC2=CN=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OCCO)C(=NC4=CC=CC=C4OC5=CC=CC=C5)N=C4</chem>	467	468
15	 <chem>C1=CC=C(C=C1)S2=CN=C(CSC3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4OC5=CC=CC=C5OC6=CC=CC=C6)N=C3C(=NC7=CC=CC=C7OC8=CC=CC=C8)N=C3</chem>	492	493

96 ~~95~~

Le A 35 640-FC

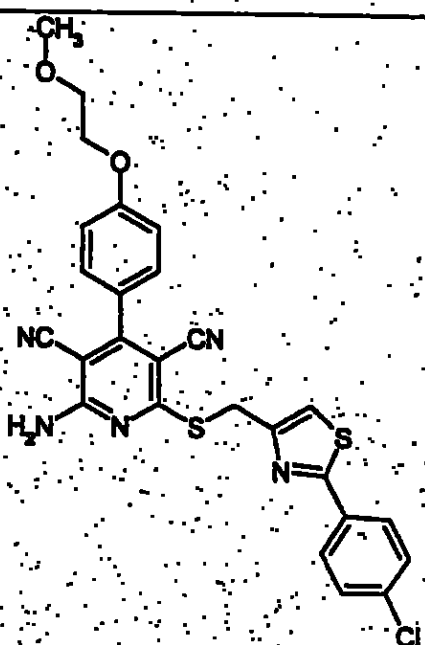
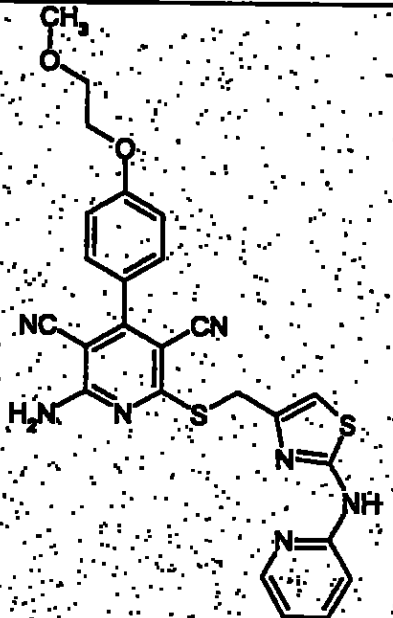
- 40 -

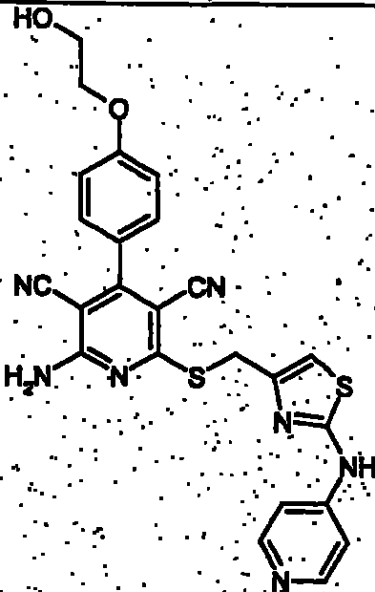
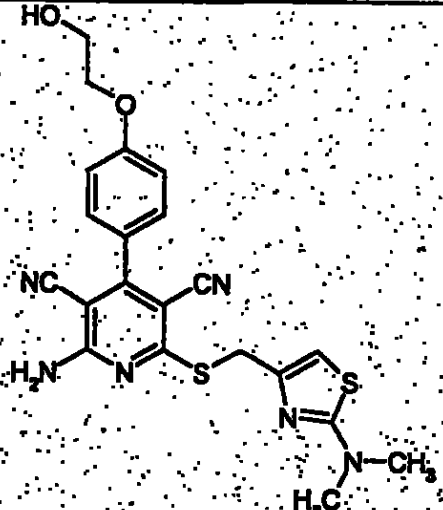
Example No.	Structure	Expected molar mass	[M+H] ⁺ found
16	<chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c(SCC2=CN=C(N)S2)c1-c3ccc(OCC)cc3</chem>	467	468
17	<chem>Nc1nc(C#N)c(C#N)c(SCC2=NC(=S)N=C2Cl)c1-c3ccc(OCC)cc3</chem>	444	445

Example No.	Structure	Expected molar mass	[M+H] ⁺ found
18		487	488
19		495	496

Le A 35 640-FC

- 42 -

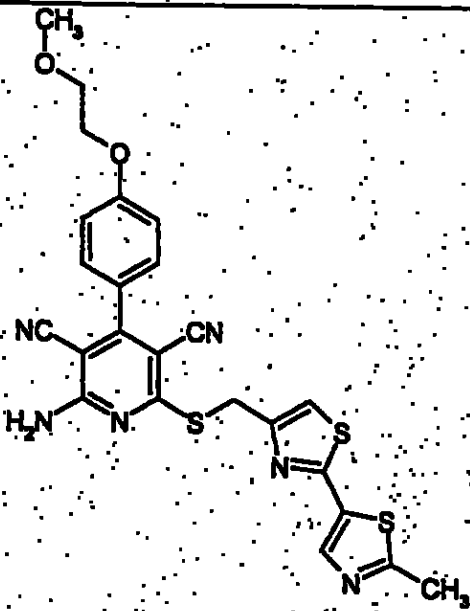
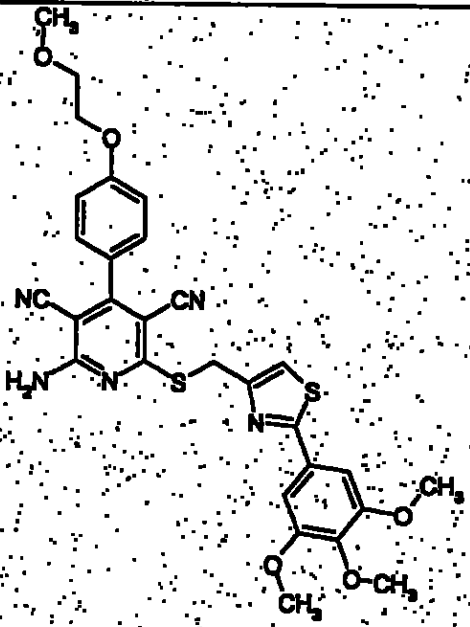
Example No.	Structure	Expected molar mass	[M+H] ⁺ found
20		534	535
21		516	517

Example No.	Structure	Expected molar mass	$[M+H]^+$ found
22	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)nc(SCC3=CN=C(NC4=CC=CC=N4)S3)c2C#N</chem>	502	503
23	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)nc(SCC3=CN=C(N(C)C)S3)c2C#N</chem>	453	454

100 95

Le A 35 640-FC

- 44 -

Example No.	Structure	Expected molar mass	[M+H] ⁺ found
24		521	522
25		590	591

106 100

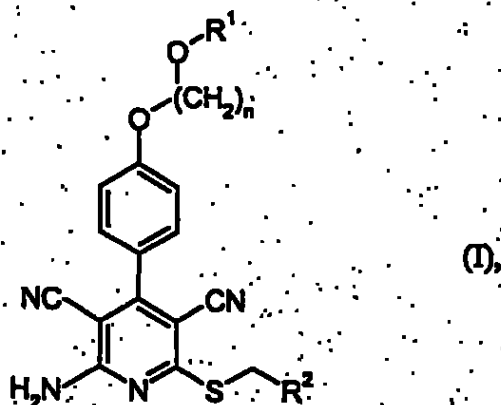
Le A 35 640-FC

- 45 -

Example No.	Structure	Expected molar mass	[M+H] ⁺ found
26		576	577
27		467	468

Patent Claims

1. Compounds of the formula (I)



in which

n represents a number 2, 3 or 4,

R¹ represents hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl

and

R² represents pyridyl or thiazolyl which for its part may be substituted by (C₁-C₄)-alkyl, halogen, amino, dimethylamino, acetylamino, guanidino, pyridylamino, thienyl, furyl, imidazolyl, pyridyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, N-(C₁-C₄)-alkylpiperazinyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, optionally (C₁-C₄)-alkyl-substituted thiazolyl or phenyl which is optionally substituted up to three times by halogen, (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkoxy,

and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

103 102

2. Compounds of the formula (I) according to Claim 1,

in which

5 n represents the number 2,

R¹ represents hydrogen, methyl or ethyl,

and

10

R² represents pyridyl or thiazolyl which for its part may be substituted by methyl, ethyl, fluorine, chlorine, amino, dimethylamino, acetylamino, guanidino, 2-pyridylamino, 4-pyridylamino, thienyl, pyridyl, morpholinyl, piperidinyl, optionally methyl-substituted thiazolyl or
15 phenyl which is optionally substituted up to three times by chlorine or methoxy,

and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

20 3. Compounds of the formula (I) according to Claim 1,

in which

25 n represents the number 2,

R¹ represents hydrogen or methyl

and

30

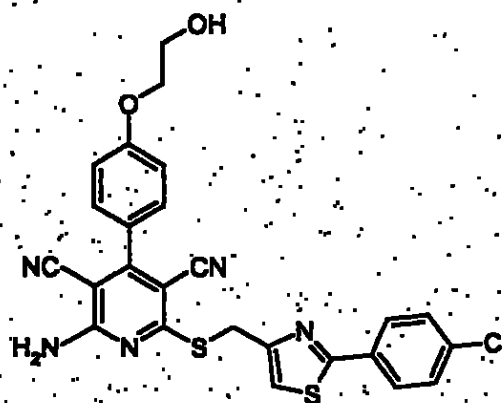
R² represents pyridyl or thiazolyl which for its part may be substituted by methyl, chlorine, amino, dimethylamino, acetylamino, guanidino, 2-pyridylamino, 4-pyridylamino, thienyl, pyridyl, morpholinyl, 2-

methylthiazol-5-yl, phenyl, 4-chlorophenyl or 3,4,5-trimethoxyphenyl,

and their salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

5

4. Compound according to any of Claims 1 to 3 having the following structure

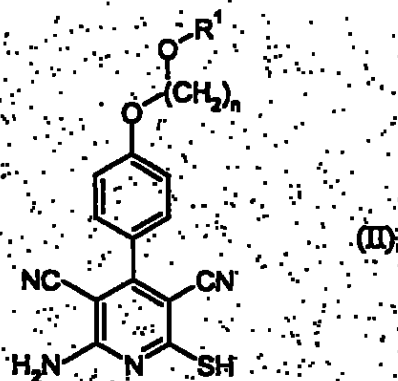


10

and its salts, hydrates, hydrates of the salts and solvates.

5

5. Process for preparing compounds of the formula (I) as defined in Claim 1, characterized in that compounds of the formula (II)



(II)

15

in which

n and R¹ are as defined in Claim 1,

are reacted with compounds of the formula (III)



in which

R^2 is as defined in Claim 1 and X represents a leaving group.

6. Compounds of the formula (I) as defined in Claim 1 for the prophylaxis and/or treatment of disorders.
7. Medicaments, comprising at least one compound of the formula (I) as defined in Claim 1 and at least one auxiliary.
8. Medicaments, comprising at least one compound of the formula (I) as defined in Claim 1 and at least one further active compound.
9. Use of compounds of the formula (I) as defined in Claim 1 for preparing medicaments for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the cardiovascular system.
10. Use of compounds of the formula (I) as defined in Claim 1 for preparing medicaments for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the urogenital region and cancer.
11. Use of compounds of the formula (I) as defined in Claim 1 for preparing medicaments for the prophylaxis and/or treatment of inflammatory and neuroinflammatory disorders, neurodegenerative disorders and pain.

106 105

Le A 35 640-FC

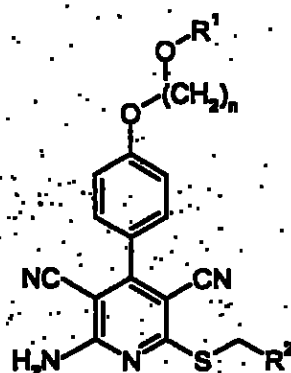
- 50 -

Substituted 2-thio-3,4-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridines and their use

Abstract

5

Compounds of the formula (I)



(I)

10 a process for their preparation and their use as medicaments are described.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

107 1004

Applicant's or agent's file reference LEA35640-WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP02/13432	International filing date (day/month/year) 28 November 2002 (28.11.02)	Priority date (day/month/year) 11 December 2001 (11.12.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/4418		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 June 2003 (13.06.03)	Date of completion of this report 15 October 2003 (15.10.2003)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/13432

107
108

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

108
109

Referencia del expediente del agente o solicitante LE A 35840-WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/13432	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28 de noviembre de 2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11 de diciembre de 2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61k 31/4418		
Solicitante BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de una total de 2 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 11 de junio de 2003	Fecha de terminación de este reporte 15 de octubre de 2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar	Funcionario Autorizado Teléfono No.

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (julio 1998)

107
110

I. Base del informe

La base del informe de examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en por lo menos algunas de las reivindicaciones no parece cumplir con los criterios mencionados en el artículo 33(1) del PCT, es decir, no parece ser novedosa y/o constituir un nivel inventivo (ver informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados con X y/o Y y las reivindicaciones correspondientes citadas).

**2-TIO-3,5-DICIANO-4-FENIL-6-AMINOPIRIDINAS SUBSTITUIDAS Y SU
EMPLEO.**

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

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

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

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 dramática bajo condiciones isquémicas o bien de tipo
20 oxigenación. De este modo se sabe, por ejemplo, que la adenosina inhibe la agregación de los trombocitos y que bloquea el riego sanguíneo de los vasos coronarios. Además tiene una acción sobre la frecuencia cardiaca, sobre la segregación de neurotransmisores y sobre la diferenciación de los linfocitos.

Estos efectos de la adenosina tienen como finalidad aumentar la
25 oferta en oxígeno de los órganos correspondientes o bien bloquear 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.

El efecto de la adenosina es transmitido a través de receptores
5 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 del producto mensajero cAMP. En el caso del enlace de la adenosina sobre los receptores A2a o A2b se produce un aumento del cAMP intracelular mediante una activación de la
10 adenilatociclasa por el lado de la membrana, mientras que, el enlace de la adenosina sobre los receptores A1 o A3, provoca una disminución del contenido en cAMP intracelular por medio de una inhibición del adenilatociclasa.

Como "ligandos selectivos de los receptores de la adenosina" se
15 designarán, según la invención, aquellas sustancias que se enlacen sobre 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 pueden bloquear su efecto (antagonistas de la adenosina).

En el ámbito de la presente invención se denominarán como
20 "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
25 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.

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 enlazan, selectivamente, sobre los receptores A1 o sobre los receptores A2 de la adenosina, en el caso de estos últimos incluso, por ejemplo, aquellos que se enlazan selectivamente sobre los receptores a 2a o sobre los receptores a 2b de la adenosina. También son posibles ligandos de los receptores de la adenosina, que se enlacen, de manera selectiva, sobre varios subtipos de los receptores de la adenosina, tales como por ejemplo ligandos que se enlazan selectivamente sobre los receptores de la adenosina A1 y sobre los receptores de la adenosina A2, sin embargo no se enlazan sobre los receptores de la adenosina A3.

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 cDNA 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).

El efecto de las sustancias sobre tales líneas celulares puede detectarse por medio de la medida bioquímica del producto mensajero

intracelular cAMP (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 Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 357 (1998) páginas 1-9, cuya divulgación queda incluida en este caso en toda su extensión como referencia).

En el caso de los agonistas A1 (copulación preferente a través de la proteína G_i) se observa una disminución del contenido intracelular en cAMP (preferentemente tras estimulación previa directa de la adenilato ciclasa mediante forskolina), en el caso de los antagonistas A1 se observa un aumento del contenido intracelular en cAMP (preferentemente después de una estimulación previa con adenosina o con sustancias similares a la adenosina más estimulación previa directa de la adenilato ciclasa mediante forskolina). 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 cAMP de las células. En el caso de los receptores A2 no ayuda de mucho una estimulación previa directa de la adenilato ciclasa mediante forskolina.

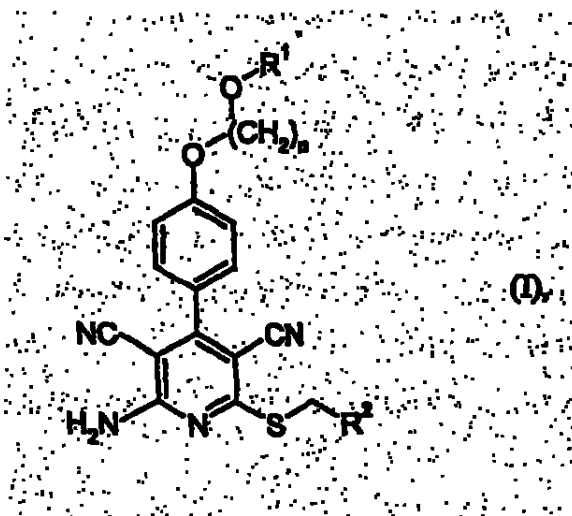
En el caso de los ligandos, conocidos por el estado de la técnica, considerados como "específicos de los receptores de la adenosina" se trata, preponderantemente, de derivados a base de adenosina natural (S.-A. Poulsen y R. J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" en *Bioorganic 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 aplicación oral, únicamente tienen una actividad muy débil. Por lo tanto se han empleado, preponderantemente, tan solo para finalidades experimentales.

5 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.

10 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)



15

en la que

n significa un número 2, 3 o 4,

R¹ significa hidrógeno o alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono)

y

R² significa piridilo o tiazolilo, que, por su parte, puede estar substituido por alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por halógeno, por amino, por dimetilamino, por acetilamino, por guanidino, por piridilamino, por tienilo, por furilo, por imidazolilo, por pirídilo, por morfolinilo, por tiomorfolinilo, por piperidinilo, por piperazinilo, por N-(con 1 a 4 átomos de carbono)-alquilpiperazinilo, por pirrolidinilo, por oxazolilo, por isoxazolilo, por pirimidinilo, por pirazinilo, por tiazolilo substituido, en caso dado, por alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono) o por fenilo substituido, en caso dado, hasta tres veces por halógeno, por alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono) o por alcoxi (con 1 a 4 átomos de carbono),

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

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir, en función del cuadro de substitución, 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, con ácido bromhídrico, con ácido sulfúrico, con ácido fosfórico, con ácido metanosulfónico, con ácido etanosulfónico, con ácido toluenosulfónico, con ácido bencenosulfónico, con ácido naftalindisulfónico, con ácido trifluoracético, con
5 ácido acético, con ácido propiónico, con ácido láctico, con ácido tartárico, con ácido cítrico, con ácido fumárico, con ácido maléico o con ácido benzóico.

Como sales pueden citarse también sales con bases usuales, tales como por ejemplo sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio o
10 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, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina.

15 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
20 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 prodrogas de los compuestos según la invención. Como prodrogas se denominan según la invención aquellas formas de los compuestos de la fórmula (I), que en sí mismas
25 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 substituyentes tienen, en tanto en cuanto no se diga otra cosa, el significado siguiente:

5 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 (con 1 a 4 átomos de carbono) significa un resto alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 hasta 4 átomos de
10 carbono. De manera ejemplificativa pueden citarse: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo y terc.-butilo.

En general, alcoxi (con 1 a 4 átomos de carbono) 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,
15 isopropoxi, n-butoxi, sec.-butoxi, isobutoxi y terc.-butoxi.

Son preferentes los compuestos de la fórmula (I)

en la que

n significa el número 2,

R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo

20 y

R² significa piridilo o tiazolilo, que, por su parte, puede estar substituido por metilo, por etilo, por flúor, por cloro, por amino, por dimetilamino, por acetilamino, por guanidino, por 2-piridilamino, por 4-piridilamino, por tienilo, por piridilo, por morfolinilo, por piperidinilo, por tiazolilo
25 substituido, en caso dado, por metilo o por fenilo substituido, en caso

dado, hasta tres veces, por cloro o por metoxi,
y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

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

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

n significa el número 2,

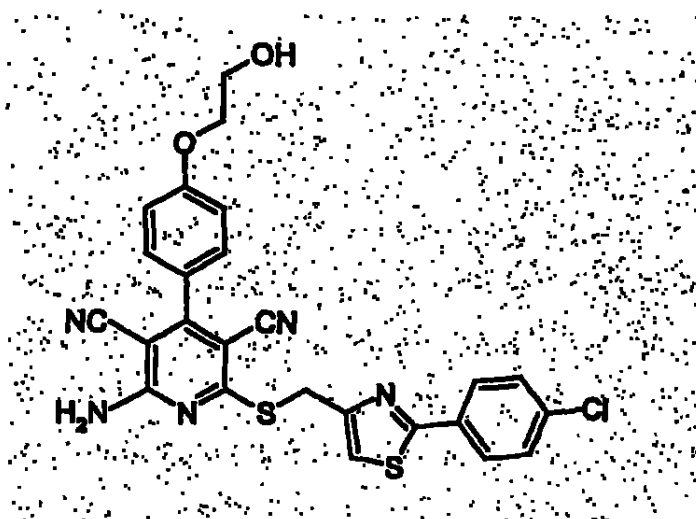
R¹ significa hidrógeno o metilo

y

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

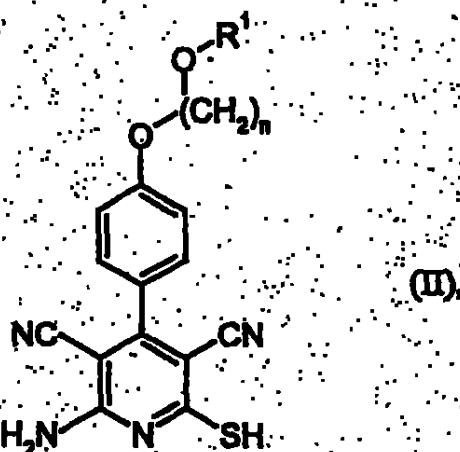
15 y sus sales, hidratos, hidratos de las sales y solvatos.

Es muy especialmente preferente el empleo del compuesto del ejemplo 6 con la siguiente estructura



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

El objeto de la presente invención es también un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (II)



5

en la que

n y R¹ tienen el significado anteriormente indicado,
con compuestos de la fórmula (III)



10 en la que

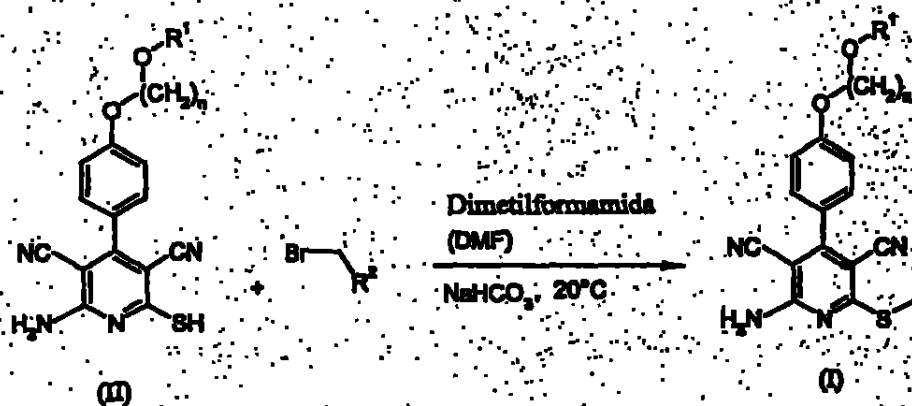
R² tiene el significado anteriormente indicado, y X significa un grupo disociable adecuado, por ejemplo y, preferentemente, significa halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, o significa mesilato, tosilato, triflato o 1-imidazolilo,

15 en caso dado en presencia de una base.

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



121



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 tetrahydrofurano, 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 a modo de disolvente. Es preferente la dimetilformamida. Del mismo modo es posible emplear mezclas de los disolventes citados precedentemente.

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 hidrógenocarbonatos alcalinos tales como hidrógenocarbonato 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
5 aminas tales como trietilamina y piridina. Son preferentes los carbonatos e hidrógenocarbonatos alcalinos.

La base puede emplearse, en este caso, 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).

10 La reacción se lleva a cabo, en general, en un intervalo de temperaturas desde -78°C hasta $+140^{\circ}\text{C}$, preferentemente en el intervalo desde -78°C hasta $+40^{\circ}\text{C}$, 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 0,5
15 hasta 5 bares). En general se trabaja a presión normal.

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
20 siguientes publicaciones, cuyo contenido correspondiente queda incluido como referencia:

- *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;
- 25 • *Dyachenko et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No.

2, 1998, páginas 188 hasta 194;

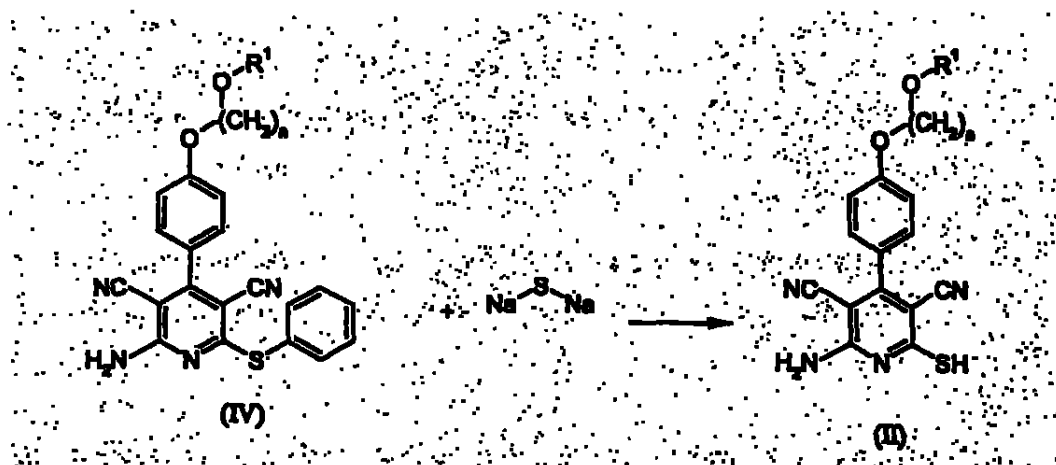
- Quintela et al., European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, páginas 887 hasta 897;

- Kandeel et al., Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107 hasta 111 (1987).

5

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

10 siguiente:



Como sulfuro alcalino se empleará, 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).

15

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

123
124

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.

5 La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, a presión más elevada o a presión más reducida (por ejemplo en el intervalo desde 0,5 hasta 5 bares). 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
10 según métodos usuales.

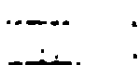
Los compuestos de la fórmula (IV) o bien pueden ser obtenidos en el comercio, son conocidos por el técnico en la materia o pueden prepararse según métodos usuales. Especialmente puede hacerse referencia a las siguientes publicaciones, cuyo contenido correspondiente se incluye como
15 referencia:

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

La actividad farmacéutica de los compuestos de la fórmula (I) puede explicarse por medio de su efecto como ligando selectivo sobre los
20 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, o previsible y por lo tanto, son adecuados especialmente para la profilaxis y/o para el tratamiento de enfermedades.

25 Los compuestos de la fórmula (I), según la invención disponen, frente



125

al estado de la técnica, de propiedades farmacocinéticas mejoradas, especialmente presentan una biodisponibilidad mejorada tras aplicación oral.

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

En el sentido de la presente invención deben 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
15 balón de vasos sanguíneos periféricos, taquicardias, arritmias; enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, angina pectoris estable e inestable y fibrilación auricular y ventricular.

Además los compuestos de la fórmula (I) son adecuados, por ejemplo, especialmente también para la reducción de la zona del miocardio afectada
20 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.

25 Otros campos de indicación para los que son adecuados los



125
126

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 neurosis vesical, 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 cística (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 empleo de los compuestos de la fórmula (I), para la obtención 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 con medicamentos, que contengan, al menos, un compuesto de la fórmula (I), preferentemente junto con uno o varios productos auxiliares o aditivos



126
127

farmacológicamente aceptables, así como su empleo para las finalidades anteriormente citadas.

Para la aplicación de los compuestos de la fórmula (I) entran en consideración todas las formas de aplicación usuales, es decir por lo tanto
5 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 transdermal. En el caso de la aplicación parenteral deben citarse, especialmente, la aplicación intravenosa, intramuscular, subcutánea, por ejemplo a modo de depósito subcutáneo. Es preferente la aplicación oral
10 o parenteral. Es especialmente preferente la aplicación oral.

En este caso pueden administrarse los productos activos solos o en forma de preparaciones. Para la aplicación oral son adecuadas como preparaciones, entre otras, tabletas, cápsulas, pellets, grageas, píldoras, granulados, aerosoles sólidos y líquidos, jarabes, emulsiones, suspensiones
15 y soluciones. En este caso tiene que presentarse el producto activo en una cantidad tal, que se alcance un efecto terapéutico. En general puede estar presente el producto 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 producto activo
20 debería ser desde 0,5 hasta 90 % en peso, es decir que el producto activo debe estar presente en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

Para esta finalidad pueden transformarse los productos activos, en forma en sí conocida, en las preparaciones usuales. Esto se lleva a cabo
25 mediante el empleo de excipientes, productos auxiliares, disolventes,



124
128

vehículos, emulsionantes y/o dispersantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

Como productos auxiliares pueden indicarse, por ejemplo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como por ejemplo parafinas, aceites
5 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).

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

15 En general se ha revelado como conveniente, en el caso de la aplicación parenteral, la administración de cantidades desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10.000 $\mu\text{g/kg}$, preferentemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1.000 $\mu\text{g/kg}$, especialmente desde aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ hasta
20 aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal, para conseguir resultados eficaces. En el caso de la aplicación oral, la cantidad supone 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
25 1 mg/kg de peso corporal.

128
129

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

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
10 son partes en peso.

A. Evaluación de la actividad fisiológica.

I. Demostración del efecto cardiovascular.

Se retira rápidamente el corazón de ratas narcotizadas, tras apertura de la caja torácica y se introduce en un aparato convencional de
15 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
20 presión por medio de un balón introducido en el ventrículo izquierdo del corazón y por medio de otro captador de presión, que se desarrolla por el corazón durante cada contracción. 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

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

129
130

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):

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 %

5 II. Determinación del agonismo a la adenosina A1, A2a, A2b y A3.

a) Determinación Indirecta del agonismo de la adenosina a través de expresión genética.

Se transfieren células de la línea permanente CHO (Chinese Hamster Ovary), de forma estable, con el cDNA para los subtipos de los receptores de la adenosina A1, A2a, A2b. Los receptores de la adenosina A1 están acoplados sobre la adenilatociclasa mediante la proteína G_i y los receptores de la adenosina A2a y A2b a través de la proteína G_s. De manera correspondiente se inhibe o bien se estimula el enlace cAMP en la célula. A través de un promotor, dependiente de cAMP se modula, a continuación, la expresión de la luciferasa. El ensayo con la luciferasa se optima 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:

- 5 Los cultivos madre se cultivan en DMEM/ medio de 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
- 10 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
- 15 (concentración final máxima de DMSO en la carga 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 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,
- 20 constituida en un 50 % por reactivo de Lyser (30 mM de hidrógenofosfato disódico, 10 % de glicerina, 3 % de TritonX100, 24 mM de TrisHCl, 2 mM de ditiotretitol (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
- 25 sacude aproximadamente durante 1 minuto y se mide la actividad de la

131
132

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 enlaza con mayor afinidad en 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 Schmiedeberg Arch. Pharmacol, 357(1998), 1-9).

En la tabla 1 siguiente se han indicado 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 reductores de la 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 han dado 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 adenilatociclase por medio de

forscolina 1 μ molar (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 %).

5 **b) Determinación directa del agonismo de la adenosina mediante la demostración de cAMP.**

Se transfieren células de la línea permanente Linie CHO (Chinese Hamster Ovary), de manera estable, con la cDNA para los subtipos de los receptores de la adenosina A1, A2a, A2b y A3. El enlace de las sustancias sobre los subtipos de los receptores A2a o A2b se determina por la medida
10 del contenido intracelular en cAMP 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 del enlace de las sustancias, un aumento del contenido
15 intracelular en cAMP. Como compuesto de referencia sirve en este experimento el compuesto análogo a la adenosina NECA (5-N-etilcarboxi-amido-adenosina), que se enlaza de forma no selectiva, pero con mayor afinidad sobre todos los tipos de los receptores de la adenosina y tiene un efecto agonista (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B.,
20 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 de la adenosina A1 y A3 están acoplados sobre una
25 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 cAMP. Para la identificación de los agonistas 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 cAMP comparativamente pequeño.

Para la demostración 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 cAMP mediante esta estimulación previa. En este experimento sirve como compuesto de referencia el XAC (xanthine amine congener), que se enlaza con mayor afinidad que todos los subtipos de los 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 farmacológicos.

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 acumularon muestras de sangre hasta 24 horas tras a aplicación. 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-MS). A continuación se determinaron parámetros farmacocinéticos a

135 134

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)

5

* 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:

- 10
- DBU

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DMF

dimetilformamida
- ESI

electrospray-ionización (a MS)
- HEPES

ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazino]etanosulfónico
- HPLC

cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
- 15
- Kp.

punto de ebullición
- MS

espectroscopía de masas
- NMR

espectroscopía de resonancia nuclear
- p.A.

para análisis



136 + 25

RT temperatura ambiente
i.V. en vacío
d.Th de la teoría (en rendimientos)
Tris 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol.

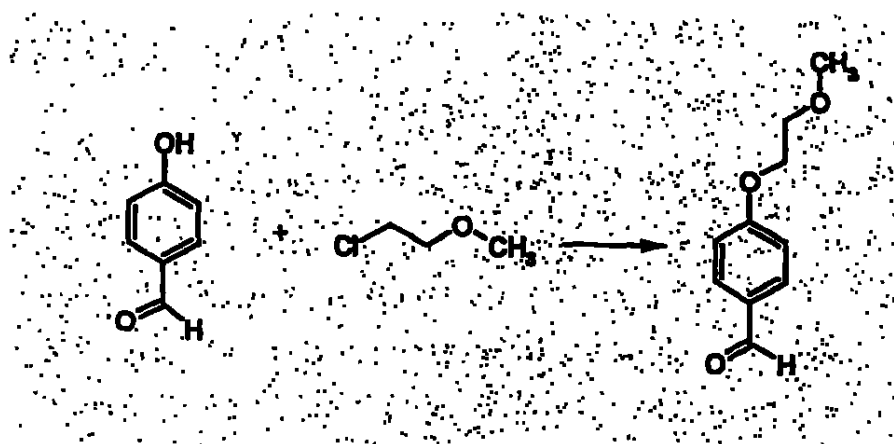
5 Ejemplos de obtención.

Ejemplo 1.

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

Primera etapa:

10 4-(2-Metoxietoxi)benzaldehído.



Se disuelven 148,5 g (1,2 moles) de 4-hidroxibenzaldehído en DMF y se combinan 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-
15 éter. La mezcla de la reacción se agita durante 16 horas a 80°C. Para la elaboración se concentra por evaporación 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

137 136

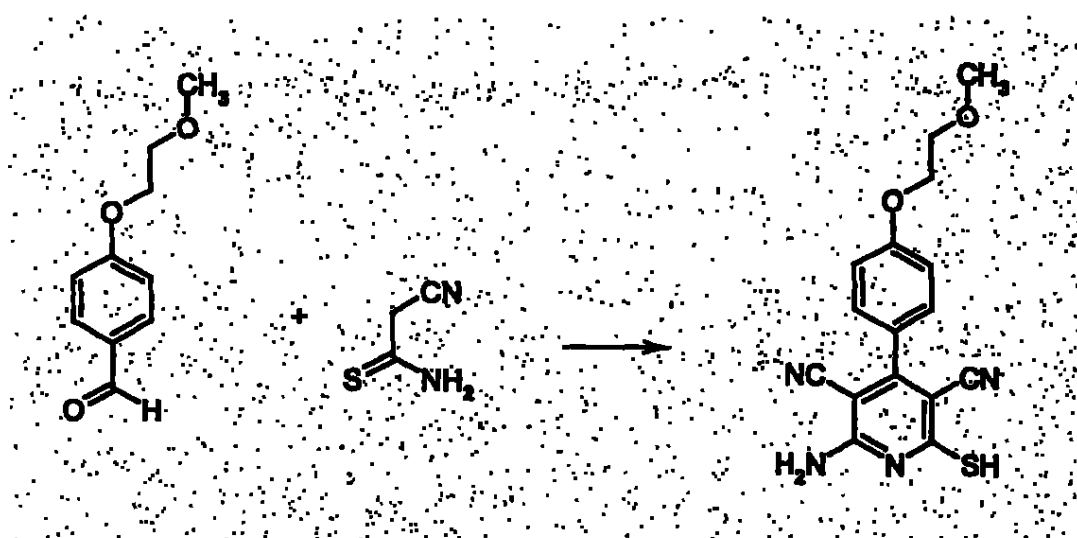
concentración por evaporación se destila en alto vacío (Kp. = 100°C a 0,45 mbar). Se obtienen 184,2 g (85 % d. Th.) de producto.

MS (ESIpos): m/z = 181 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,5 (s, 3H); 3,8 (tr, 2H); 4,2 (tr, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 9,9 (s, 1H).

Segunda etapa:

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



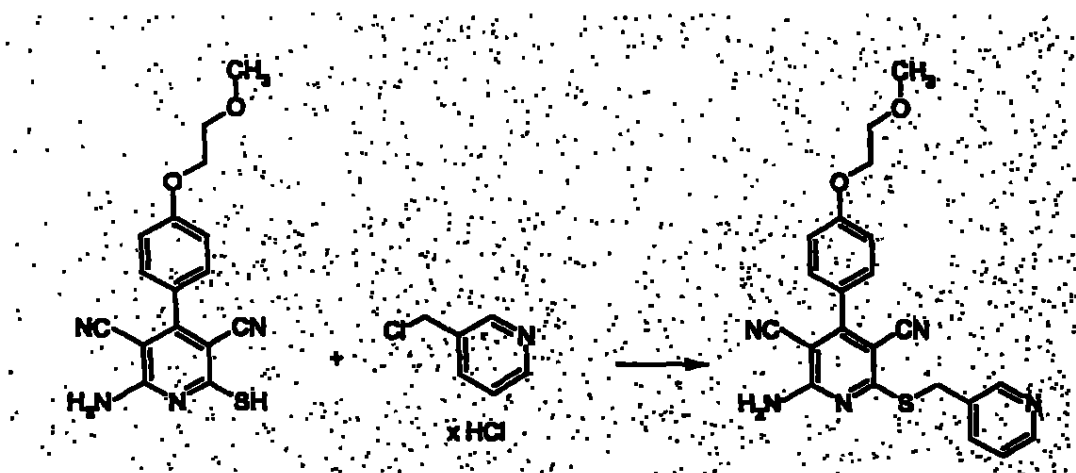
Se calientan durante 3 horas a reflujo 18 g (100 mmoles) de 4-(2-metoxietoxi)benzaldehído, 10 g (200 mmoles) de cianotioacetamida y 20,2 g (200 mmoles) de N-metilmorfolina en 100 ml de etanol. Tras refrigeración se separan los cristales formados mediante filtración por succión, se lavan con un poco de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

MS (ESIpos): m/z = 327 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 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).

Tercera etapa:

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



5 Se disuelven 4,28 g (11,36 mmoles); el educto 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-piridincarbonitrilo 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 hidrocloreuro de

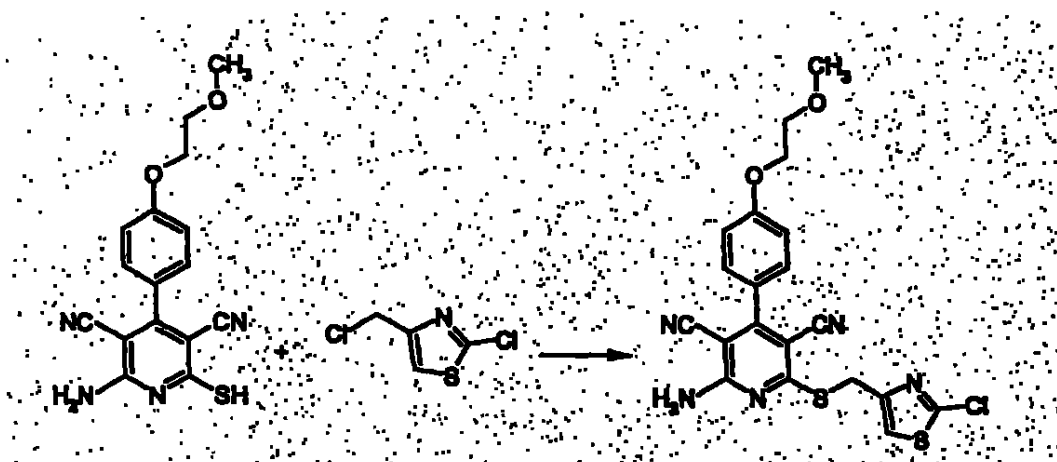
10 cloruro de 3-picolilo. La suspensión se agita durante la noche a RT, se combina con 40 ml de etanol y se calienta a 40°C aproximadamente. A continuación se añaden, gota a gota, 19 ml de agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión y se seca i.V. Se obtienen 3,70 g (78 % d. Th.) de producto.

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

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,3$ (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.



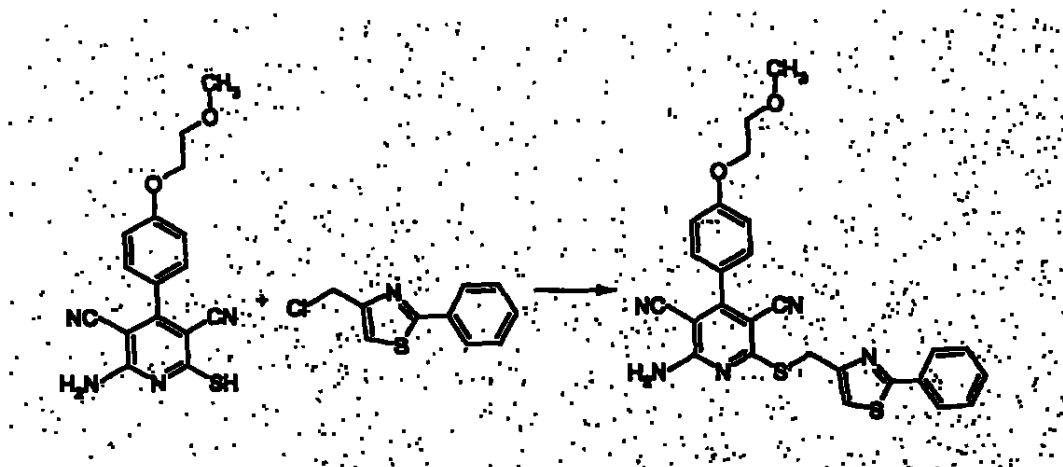
Se disuelven 100 mg (0,31 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-
 5 fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se
 añaden 103 mg (1,23 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio y 77,2 mg
 (0,46 mmoles) de 4-clorometil-2-cloro-1,3-tiazol. La suspensión se sacude
 durante la noche a RT y se combina con agua. El precipitado se separa
 mediante filtración por succión, se lava con etanol y con dietiléter y se seca a
 10 40°C i.V. Se obtienen 123 mg (88 % d. Th.) de producto.

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

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,3$ (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.

15 2-Amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil-
 sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo.



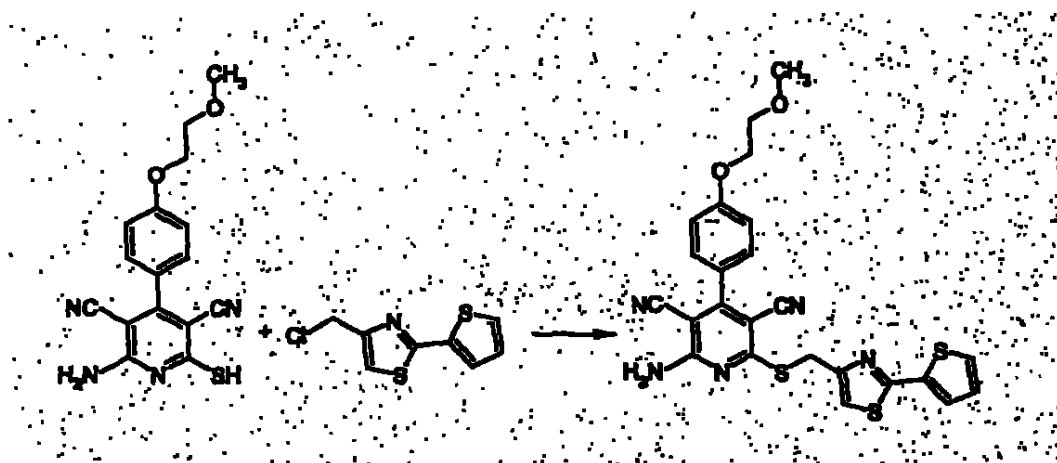
Se disuelven 100 mg (0,31 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-
fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se
añaden 103 mg (1,23 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio y 98,4 mg
5 (0,46 mmoles) de 4-clorometil-2-fenil-1,3-tiazol. La suspensión se sacude
durante la noche a RT y se combina 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. Th.) de producto. .

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

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 3,3$ (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.



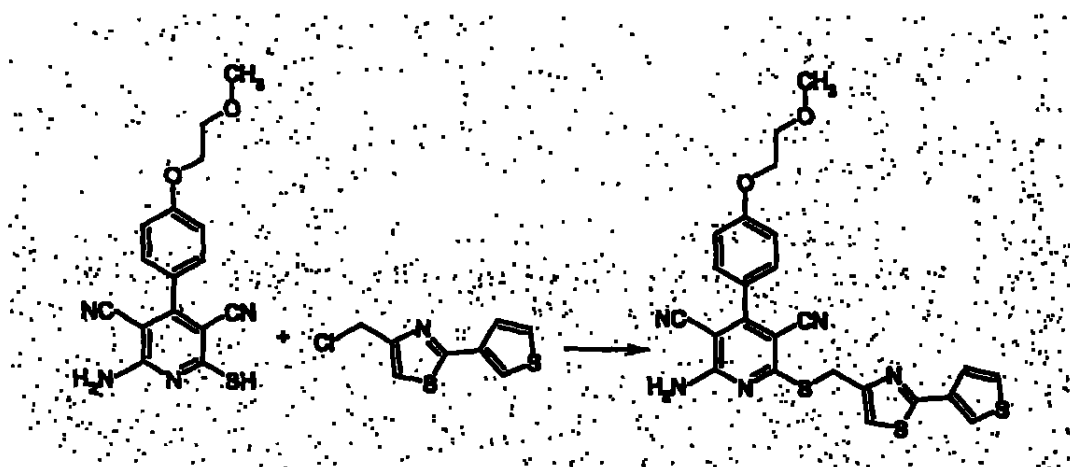
Se disuelven 100 mg (0,31 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)-
fenil]-6-sulfanil-3,5-pirindindicarbonitrilo en 1 ml de DMF. A continuación se
añaden 103 mg (1,23 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio y 96,4 mg
5 (0,46 mmoles) de 4-clorometil-2-(tiofen-2-il)-1,3-tiazol. La suspensión se
sacude durante la noche a RT y se combina 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. Th.) de producto.

MS (ESIpos): $m/z = 506$ (M+H)⁺

10 ¹H-NMR (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).

Ejemplo 5.

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



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 hidrógenocarbonato de sodio y 96,4 mg
 5 (0,46 mmoles) de 4-clorometil-2-(tiofen-3-il)-1,3-tiazol. La suspensión se sacude durante la noche a RT y se combina 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 141 mg (82 % d. Th.) de producto.

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

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,3$ (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).

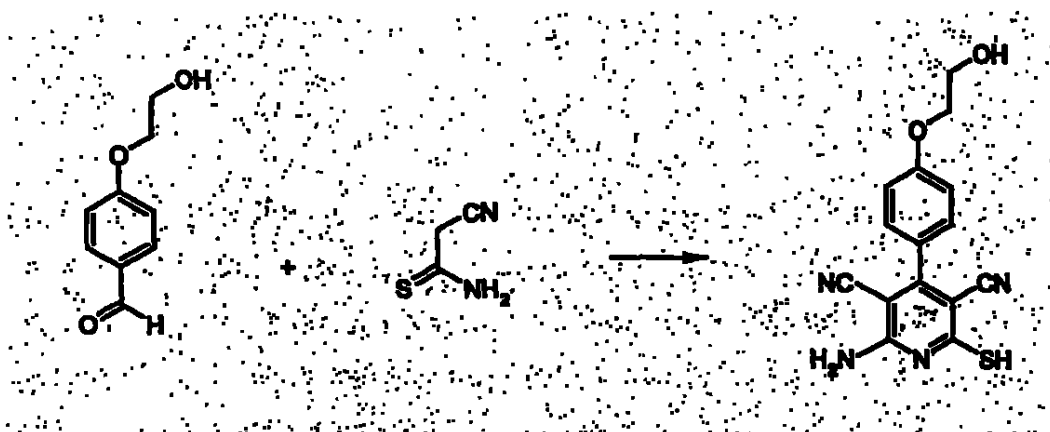
Ejemplo 6.

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

Primera vía:

Primera etapa:

2-Amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo.



Se disponen 12,46 g (75 mmoles) de 4-(2-hidroxietoxi)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. Th.) de producto.

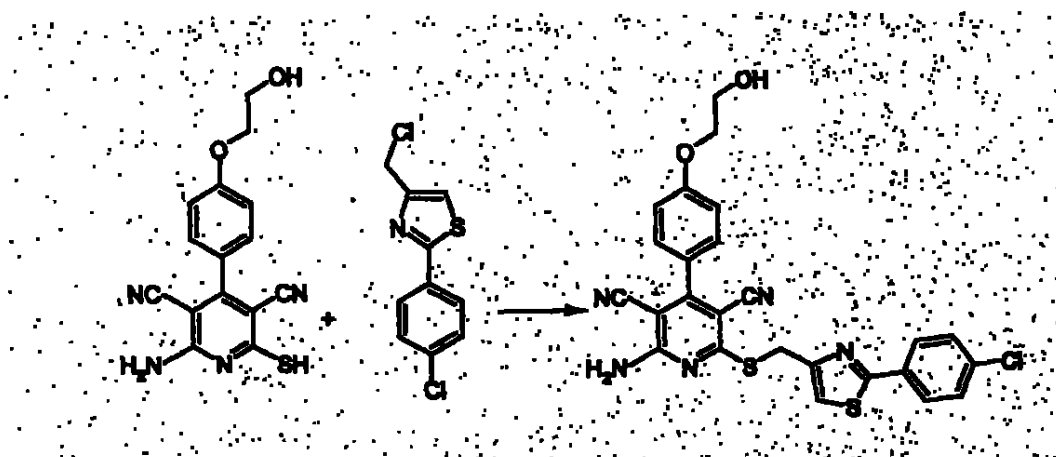
MS (ESIpos): $m/z = 313 (M+H)^+$, $330 (M+NH_4)^+$

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,7$ (t, 2H); 4,1 (t, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 8,0 (br s, 2H).

Segunda etapa.

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

143
144



Se disuelven 6,91 g (22,12 mmoles) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)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 RT, se combina con 50 g de gel de sílice y se concentra por evaporación i.V. La mezcla de substancia, 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. Th.) de producto.

MS (ESIpos): $m/z \approx 521$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 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 (br s, 2H).

Segunda vía

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

Primera etapa:

145

2-[4-(2-Hidroxietoxi)-benciliden]malonitrilo



Se disuelven 1.000 mg (5,85 moles) de 4-(2-hidroxietoxi)benzaldehído y 425 g (6,43 moles) de malodinitrilo en 5.000 ml de alcohol isopropílico y se combinan 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.

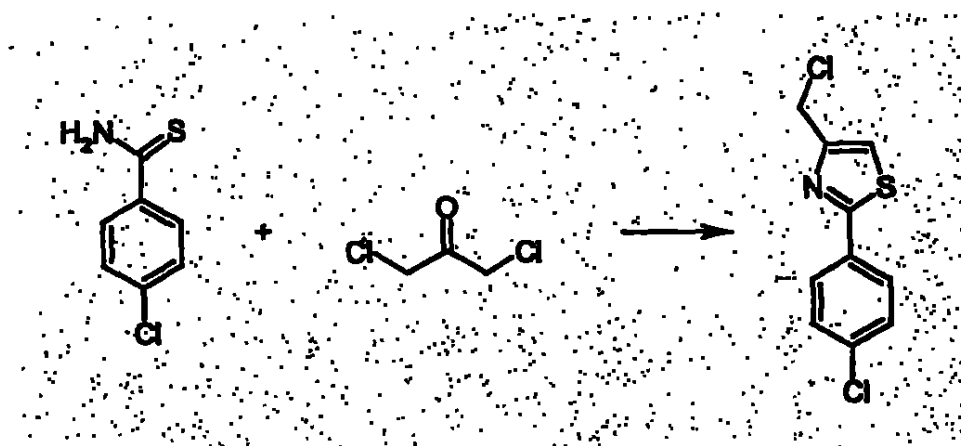
10 Rendimiento: 1206 g (94,6 % d. Th.), cristales ligeramente amarillos.

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).

Segunda etapa.

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

146

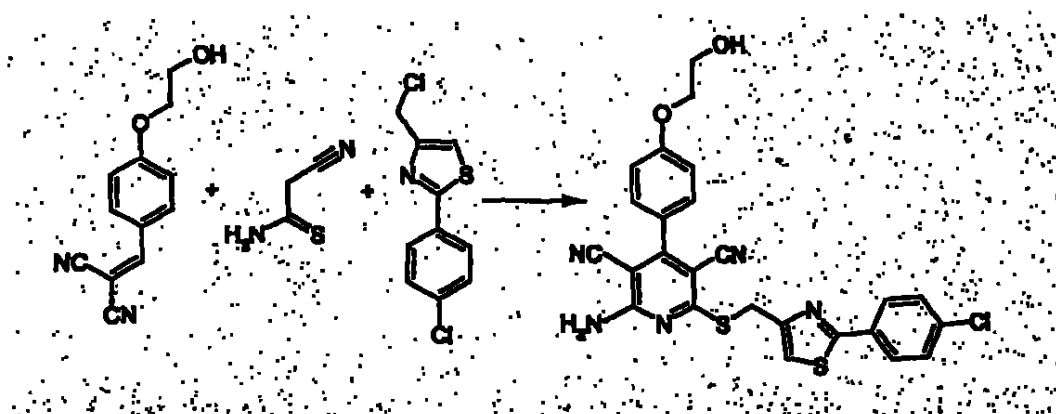


- Se disuelven 171,65 g (1,0 moles) de 4-clorotiobenzamida y 550 ml de alcohol isopropilico y se combinan, en el transcurso de 3 horas, a 30°C como máximo, con 133,3 g (1,05 moles) de 1,3-dicloroacetona. Se agita durante 5,5 horas a 40°C y durante otras 10 horas a 20°C. Para completar la reacción se calienta ahora durante 7,5 horas a 55°C. Para el aislamiento del producto se refrigera a 10°C y se combina 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.
- 10 Rendimiento: 220,9 g (91 % d. Th.) cristales blancos hasta ligeramente amarillos.
- ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4,90 (s, 2H, CH₂), 7,5 – 7,55 (m, 2H), 7,85 (s, 1H, tiazol), 7,9-7,95 (m, 2H).

Tercera etapa:

- 15 2-Amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)métil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3,5-piridindicarbonitrilo.

146
147



Se suspenden 428,4 g (2,0 moles) de 2-[4-(2-hidroxietoxi)-benciliden]-malonitrilo, 108,4 g (1,05 moles) de 2-cianotioacetamida y 244,1 g (1,0 moles) de 4-clorometil-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol en 3,4 litros de metanol y se combinan, 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. Th.) 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 elaboración ulterior.

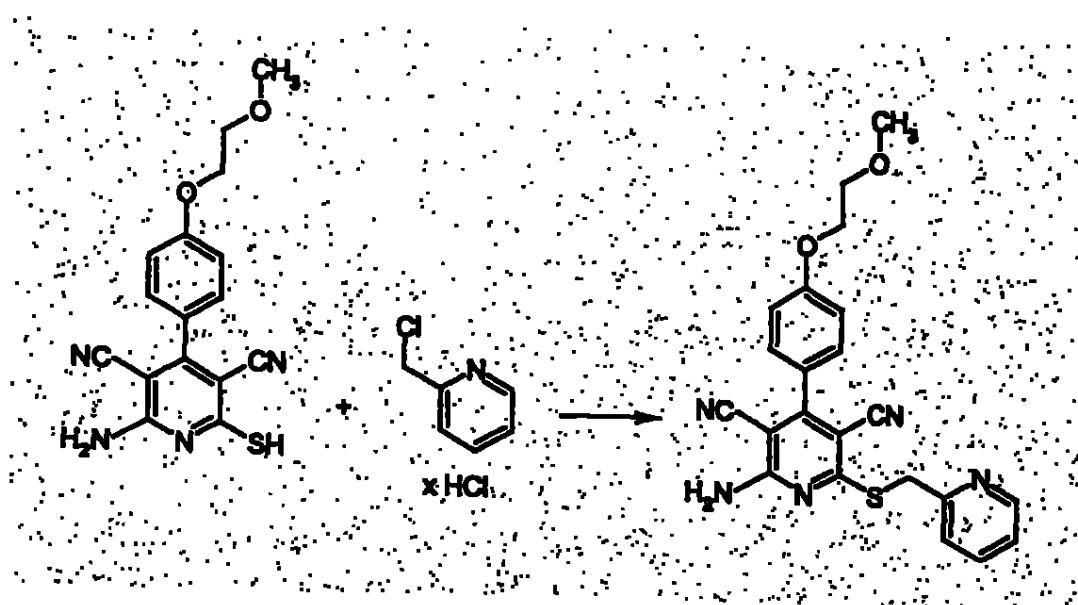
Rendimiento: 353,5 g(68 % d. Th.) cristales blancos.

MS (EI): m/z = 520.000

Ejemplo 7.

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

148



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 hidrógenocarbonato de sodio y 75,4 mg
5 (0,46 mmoles) de hidrocloreuro de 2-picolilo. La suspensión se sacude
durante la noche a RT y se combina 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. Th.) de producto.

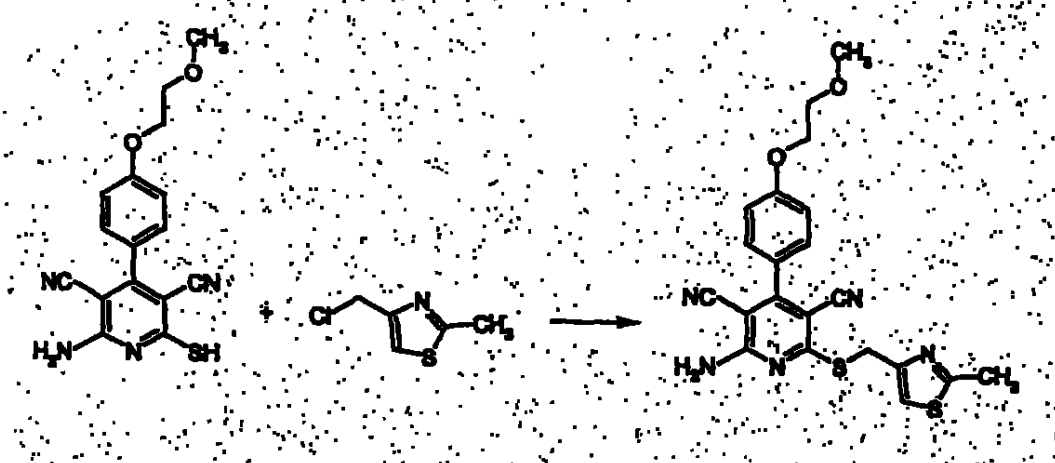
MS (ESIpos): $m/z = 418 (M+H)^+$

10 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,3$ (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-
15 sulfanil]-3,5-piridindicarbonitrilo

~~148~~
149



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 hidrógenocarbonato de sodio y 90,5 mg (0,61 mmoles) de 4-clorometil-2-metil-1,3-tiazol. La suspensión se sacude durante la noche a RT y se combina con agua. El precipitado se separa mediante filtración por succión y se seca a 40°C i.V.

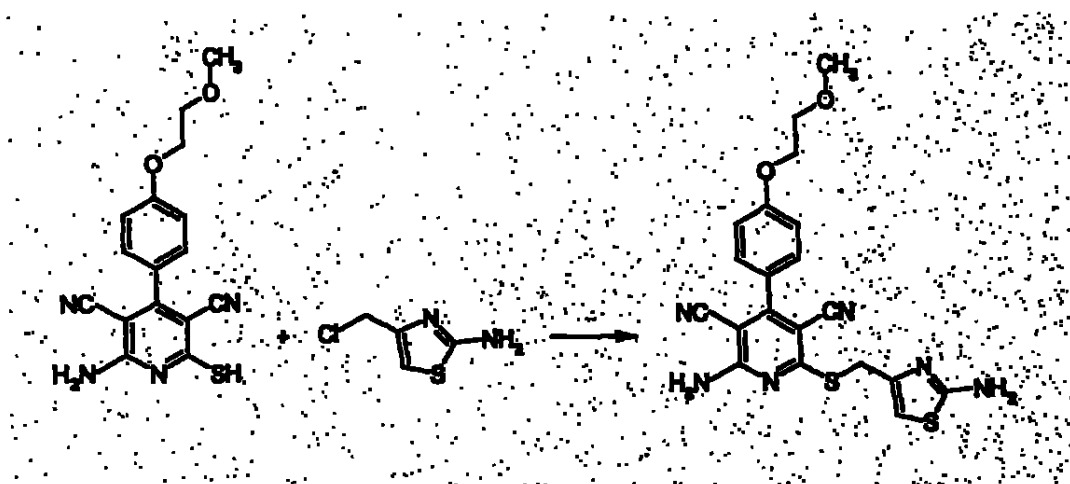
Se obtienen 88,8 mg (66,2 % d. Th.) de producto

MS (ESIpos): $m/z = 438$ (M+H)⁺.

10 Ejemplo 9.

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

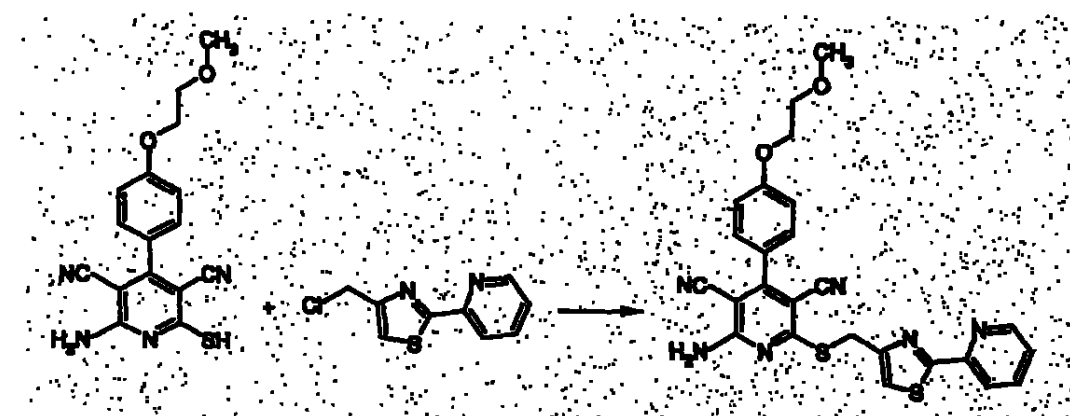
187
150



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 hidrógenocarbonato de sodio y 68,3 mg (0,46 mmoles) de 4-clorometil-2-amino-1,3-tiazol. La suspensión se sacude durante la noche a RT y se combina 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. Th.) de producto MS (ESIpos): m/z = 439 (M+H)⁺.

10 **Elemplo 10.**

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

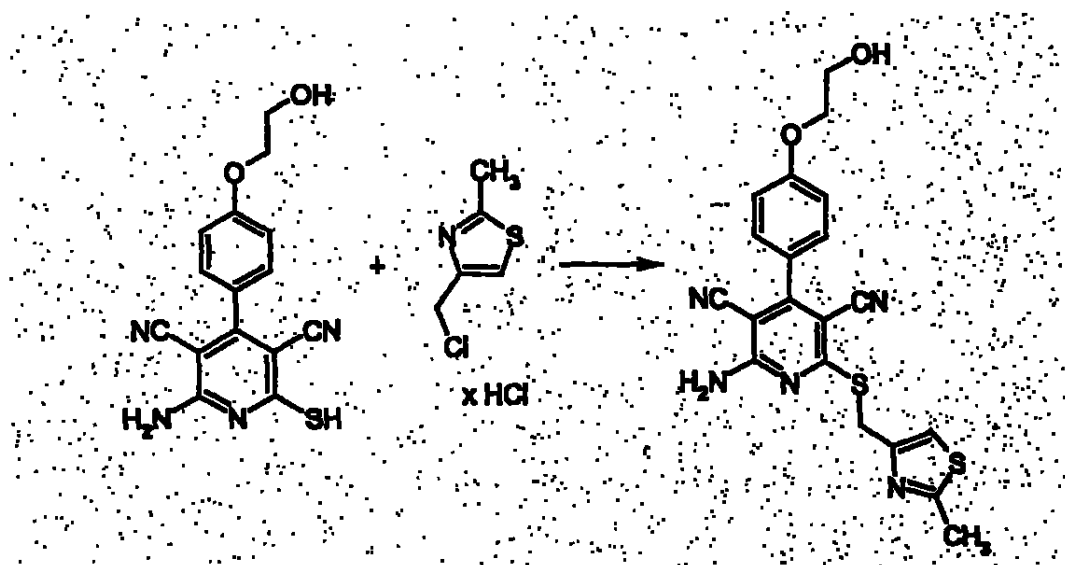


750
151

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 hidrógenocarbonato de sodio y 58,3 mg (0,23 mmoles) de 4-clorometil-2-(2-piridil)-1,3-tiazol. La suspensión se sacude durante la noche a RT y se combina 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. Th.) de producto MS (ESIpos): m/z = 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 11.

10 2-Amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo.



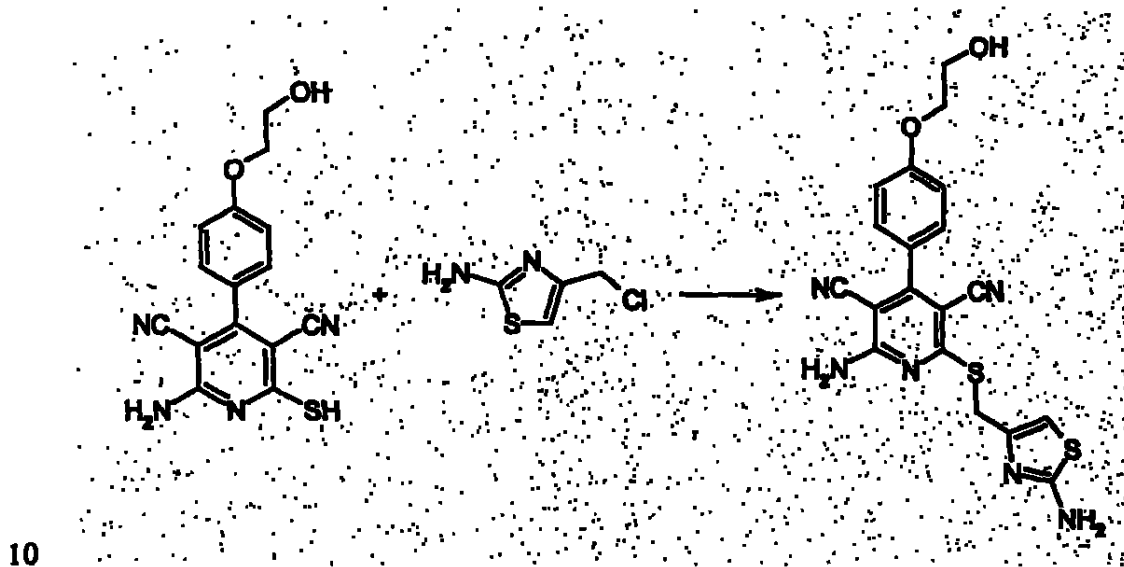
Se disuelven 31,2 mg (0,1 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 0,3 ml de DMF. A continuación se añaden 33,6 mg (0,4 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio y 27,6 mg (0,15 mmoles) de hidrocloreuro de 4-metil-2-cloro-1,3-tiazol. La suspensión se sacude durante la noche a RT, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa [columna: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil

152

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 mm 10 % A; detección; 220 nm]. Tras concentración por evaporación de la fracción
5 correspondiente se obtienen 20,2 mg (47,7 % d. Th.) de producto.
MS (ESIpos): m/z = 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 12.

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



Se disuelven 31,2 mg (0,1 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-sulfanil-3,5-piridindicarbonitrilo en 0,3 ml de DMF. A continuación se añaden 33,6 mg (0,4 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio y 22,3 mg (0,15 mmoles) de 4-amino-2-cloro-1,3-tiazol. La suspensión
15 se sacude durante la noche a RT, 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 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 35,7 mg (84,1 % d. Th.) de producto.

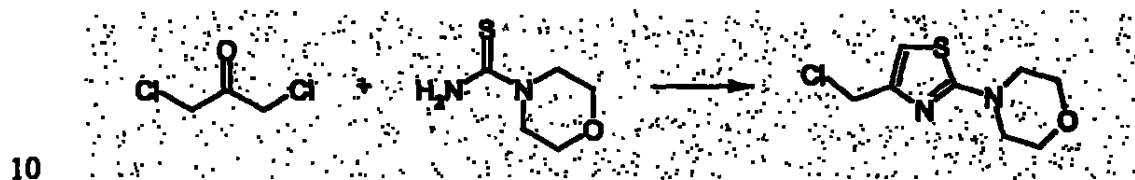
MS (ESIpos): $m/z = 425 (M+H)^+$.

5 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:

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

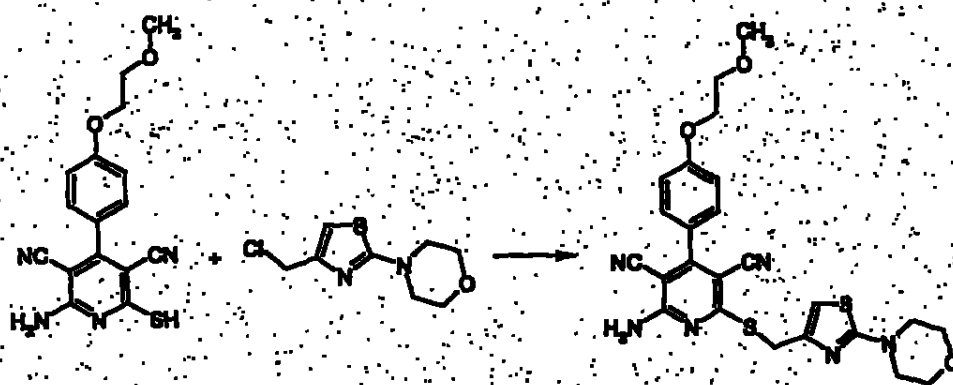


Se calientan 11,51 g (78,76 mmoles) de 4-morfolincarbotoamida y 10,00 g (78,76 mmoles) de dicloroacetona en 100 ml de etanol durante una hora a reflujo. El producto sólido incoloro, que precipita a partir de la solución de color rosado, se separa mediante filtración por succión tras refrigeración y se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

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

Segunda etapa:

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



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 anhidra (50 ml) y se combinan con 1,83 ml (12,26 mmoles) de DBU. Al cabo de 3 horas de agitación a RT 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 μ m; 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).

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

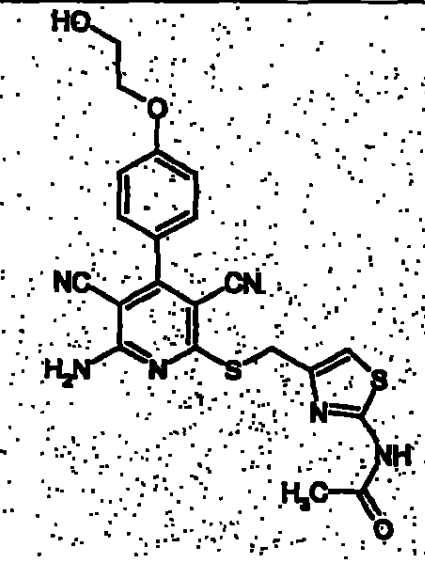
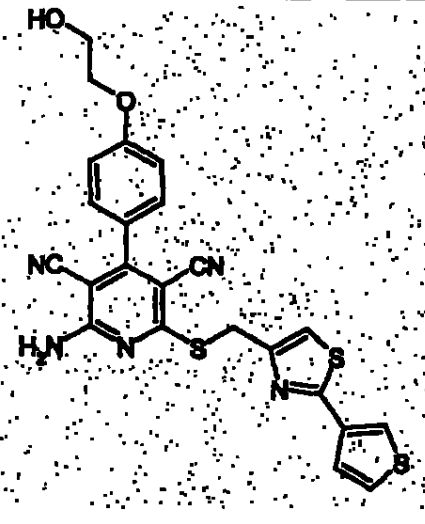
MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H)⁺

¹H-NMR (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).

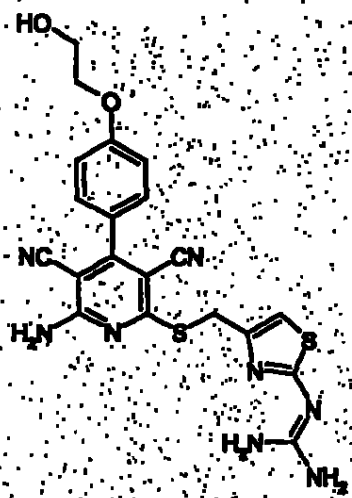
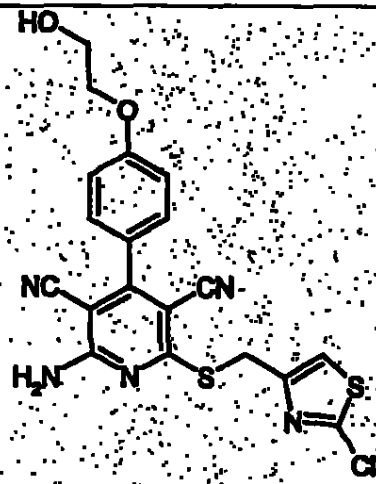
De manera análoga a la del ejemplo 13 se prepararon los ejemplos indicados en la tabla 3. Los clorometiltiazoles, empleados como materias de partida, pueden obtenerse en el comercio o pueden prepararse de manera análoga a la de la etapa 1 del ejemplo 13.

~~152~~
155

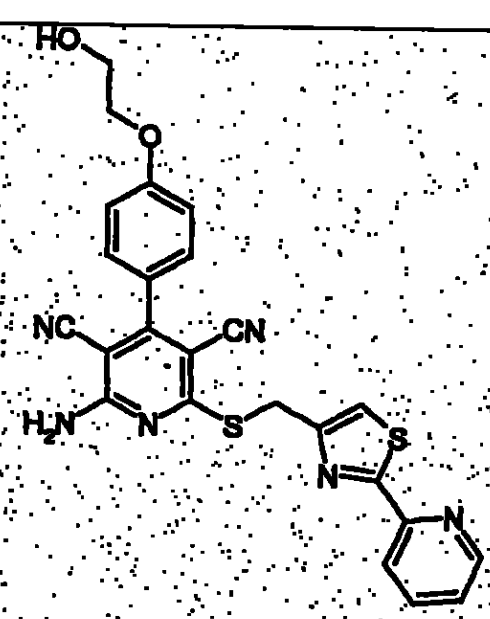
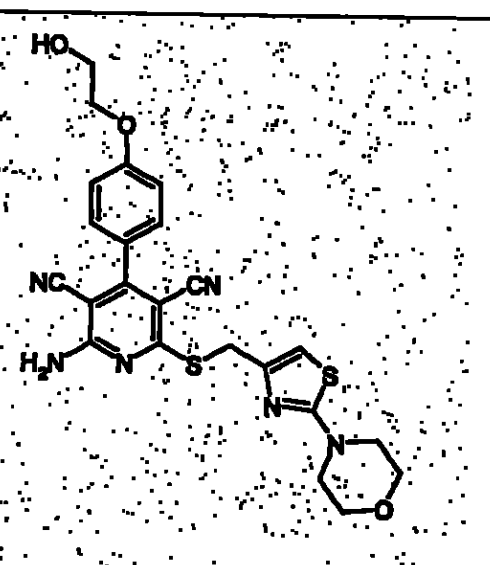
Tabla 3.

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
14	 <chem>COCCOc1ccc(cc1)c2c(C#N)c(N)c(nc2SCC3=CN(C(=O)C)S3)C#N</chem>	467	468
15	 <chem>COCCOc1ccc(cc1)c2c(C#N)c(N)c(nc2SCC3=CN(C4=CC=CC=C4S4)S3)C#N</chem>	492	493

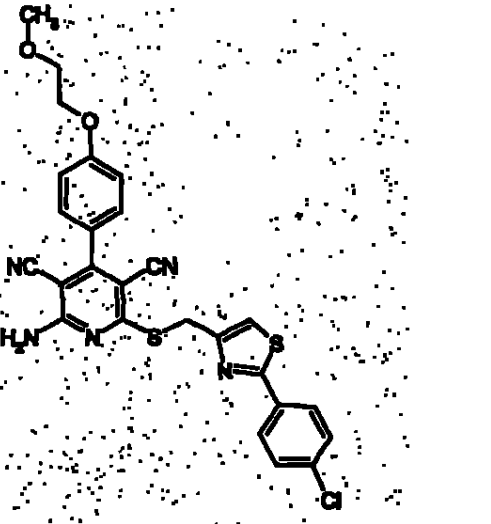
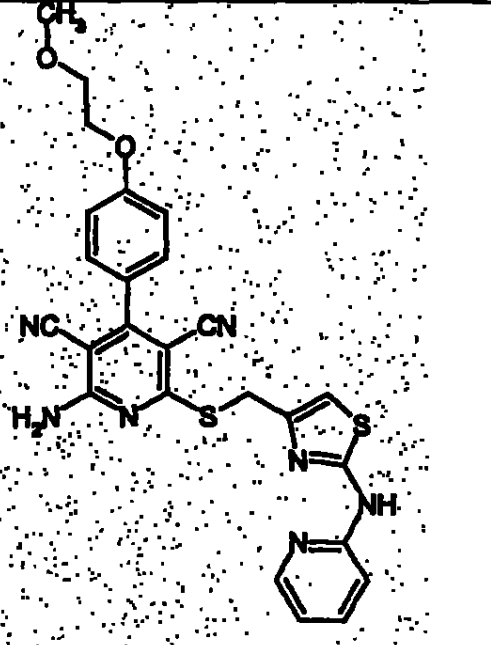
156

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecula r buscado	Encontrado [M+H] ⁺
16		467	468
17		444	445

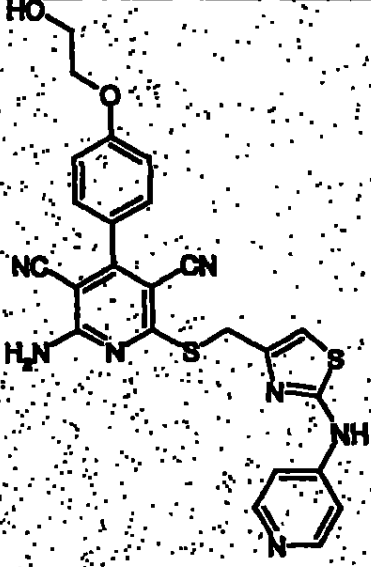
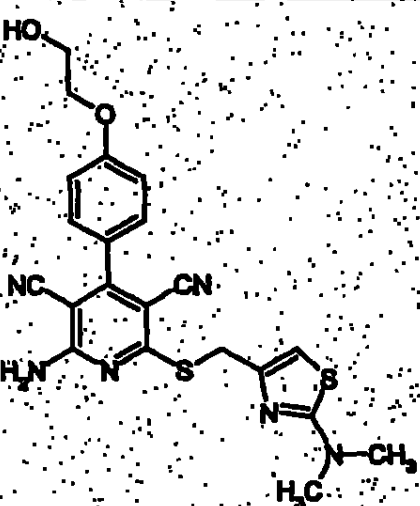
~~150~~
157

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
18	 <chem>COCCOc1ccc(cc1)c2c(C#N)c(N)nc(SCC3=CN=C(S3)c4ccncc4)c2C#N</chem>	487	488
19	 <chem>COCCOc1ccc(cc1)c2c(C#N)c(N)nc(SCC3=CN=C(S3)N4CCOCC4)c2C#N</chem>	495	496

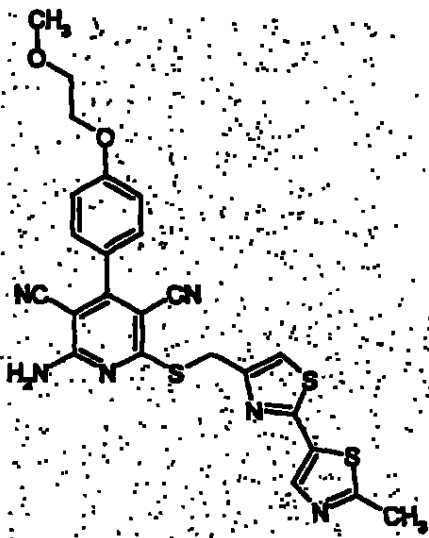
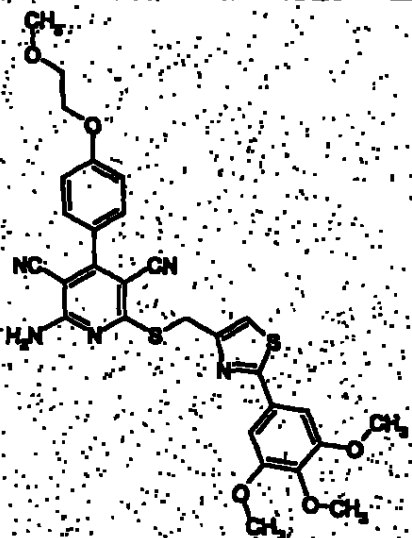
158

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
20		534	535
21		516	517

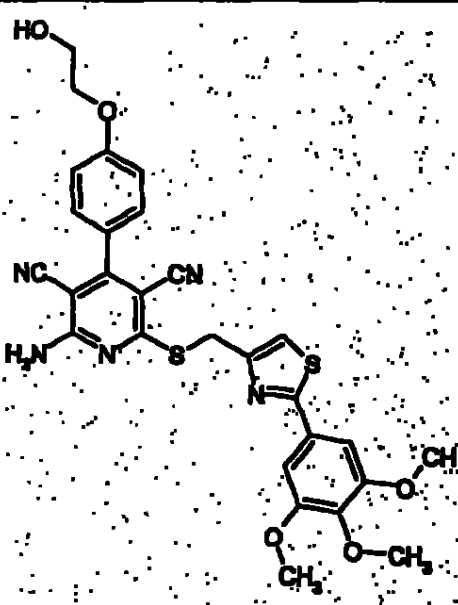
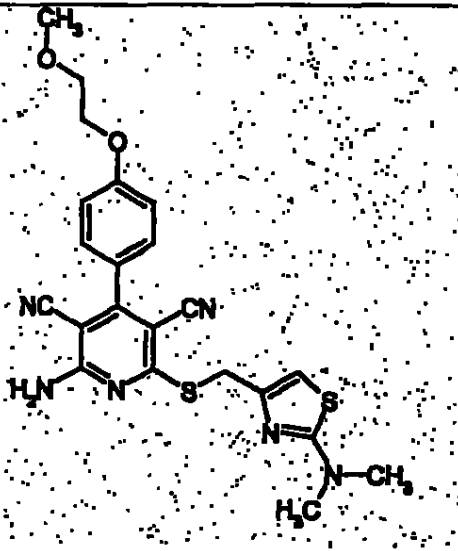
158
159

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrad [M+H] ⁺
22		502	503
23		453	454

~~18~~
160

Ejemplo N°	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
24		521	522
25		590	591

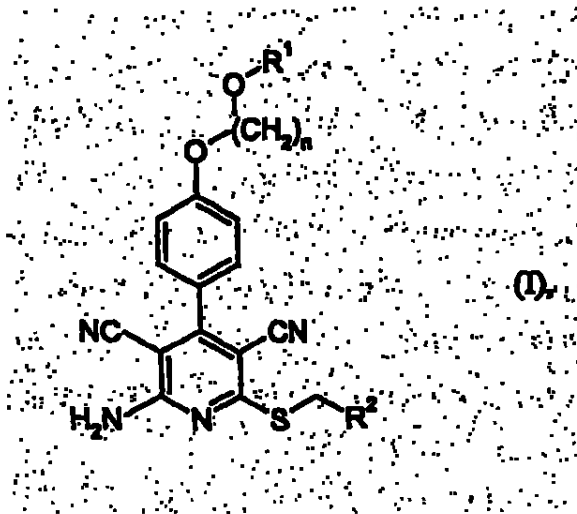
~~160~~
161

Ejemplo Nº	Estructura	Peso molecular buscado	Encontrado [M+H] ⁺
26	 <chem>COCCOc1ccc(cc1)c2c(C#N)c(N)nc(SCC3C=CN(C3)c4cc(OC)c(OC)c(OC)c4)c2</chem>	576	577
27	 <chem>COCCOc1ccc(cc1)c2c(C#N)c(N)nc(SCC3C=CN(C3)N(C)C)c2</chem>	467	468

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula (I)



5

en la que

n significa un número 2, 3 o 4,

R¹ significa hidrógeno o alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono)

y

10 R² significa piridilo o tiazolilo, que, por su parte, puede estar substituido por alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por halógeno, por amino, por dimetilamino, por acetilamino, por guanidino, por piridilamino, por tienilo, por furilo, por imidazolilo, por piridilo, por morfolinilo, por tiomorfolinilo, por piperidinilo, por piperazinilo, por N-(con 1 a 4
15 átomos de carbono)-alquilpiperazinilo, por pirrolidinilo, por oxazolilo, por isoxazolilo, por pirimidinilo, por pirazinilo, por tiazolilo substituido, en caso dado, por alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono) o por fenilo substituido, en caso dado, hasta tres veces por halógeno, por alquilo



162
163

(con 1 a 4 átomos de carbono) o por alcoxi (con 1 a 4 átomos de carbono),

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

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

5 donde

n significa el número 2,

R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo

y

10 R² significa piridilo o tiazolilo, que, por su parte, puede estar substituido por metilo, por etilo, por flúor, por cloro, por amino, por dimetilamino, por acetilamino, por guanidino, por 2-piridilamino, por 4-piridilamino, por tienilo, por piridilo, por morfolinilo, por piperidinilo, por tiazolilo substituido en caso dado por metilo o por fenilo substituido en caso dado, hasta tres veces, por cloro o por metoxi,

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

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

n significa el número 2,

R¹ significa hidrógeno o metilo

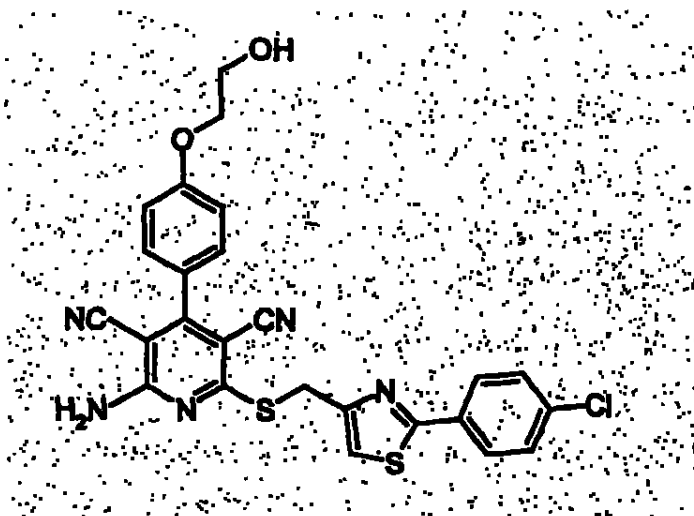
y

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

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

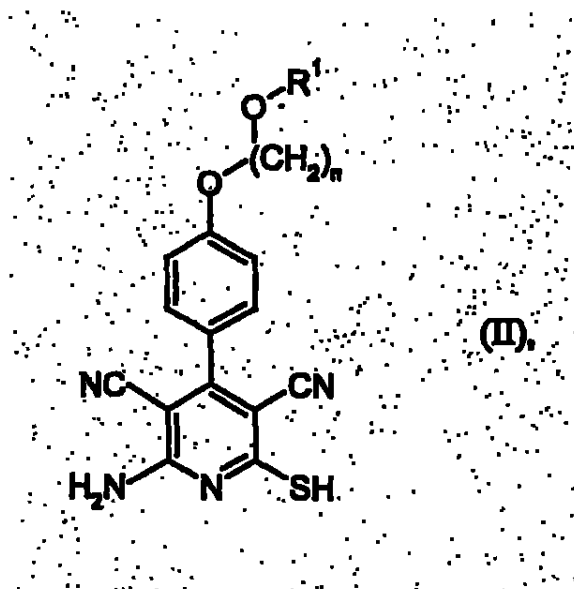
163
164

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 5.- Procedimiento para la obtención 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)



en la que

- 10 n y R¹ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, con compuestos de la fórmula (III)



165



donde

R^2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y X significa un grupo dissociable.

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

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

10 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 producto activo.

9.- Empleo de compuestos de la fórmula (I), tal como se ha definido en la reivindicación 1, para la obtención de medicamentos para la profilaxis
15 y/o el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio del corazón.

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

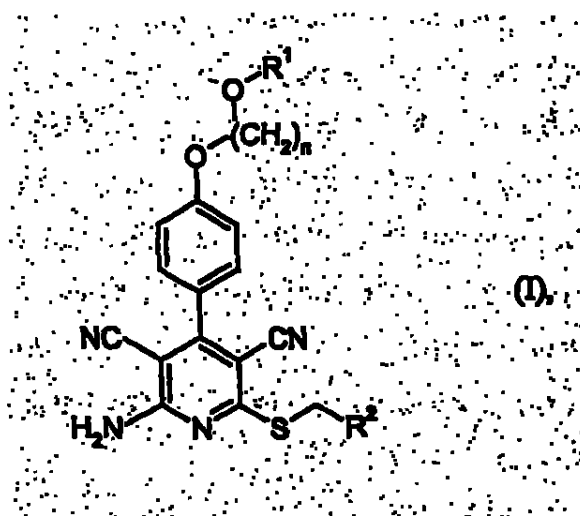
11.- Empleo de compuestos de la fórmula (I), tal como se ha definido
20 en la reivindicación 1, para la obtención de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias y neuroinflamatorias, enfermedades neurodegenerativas y estados de dolor.



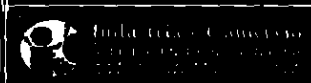
165
166

RESUMEN

Se describen compuestos de la fórmula (I)



un procedimiento para su obtención así como su empleo como
5 medicamentos.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, D.C. - Colombia

167

Expediente No		04-065 404	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	4	7
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

167
168

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47,578
FECHA : JUNIO 15 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84865484 00000000 Folios: 167
Fecha (RSD): 2004-07-09 17:23:22
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	24340347	15/06/2004	43,837,560.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : SP

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14033 841-004-0

168
169

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04065404 00000000 Folios: 167
Fecha (GIR): 2004-07-09 17:23:22
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Claudia Nova

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado
BAYER HEALTHCARE AG.

Oficio N° 08411

ASUNTO:

Radicación N°	04-65404
Solicitud internacional	PCT/EP03/13432
Fecha inicio fase nacional	11/07/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- No obstante la solicitud contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante, ésta se encuentra en idioma extranjero, por tal motivo el solicitante debe anexar la copia de la traducción correspondiente al documento en mención. Folios 27 y 28 (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044

10 SET. 2004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia