



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-20777

54. TÍTULO

FENILAMINOTIAZOLES SUSTITUIDOS Y SU USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

51368 LEVERKUSEN, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. BOGOTÁ, D. C.,

C.C. 438,019 de Usaquén

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-020777- -00000-0000

Fee: 2007-03-01 17:03:55 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEYII
Ene: 375 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION

Folios: 127

ación

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ 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 República Federal de Alemania.Dirección: 51368 Leverkusen,
República Federal de AlemaniaDomicilio: 51368 Leverkusen,
República Federal de Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 38 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@camyp.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

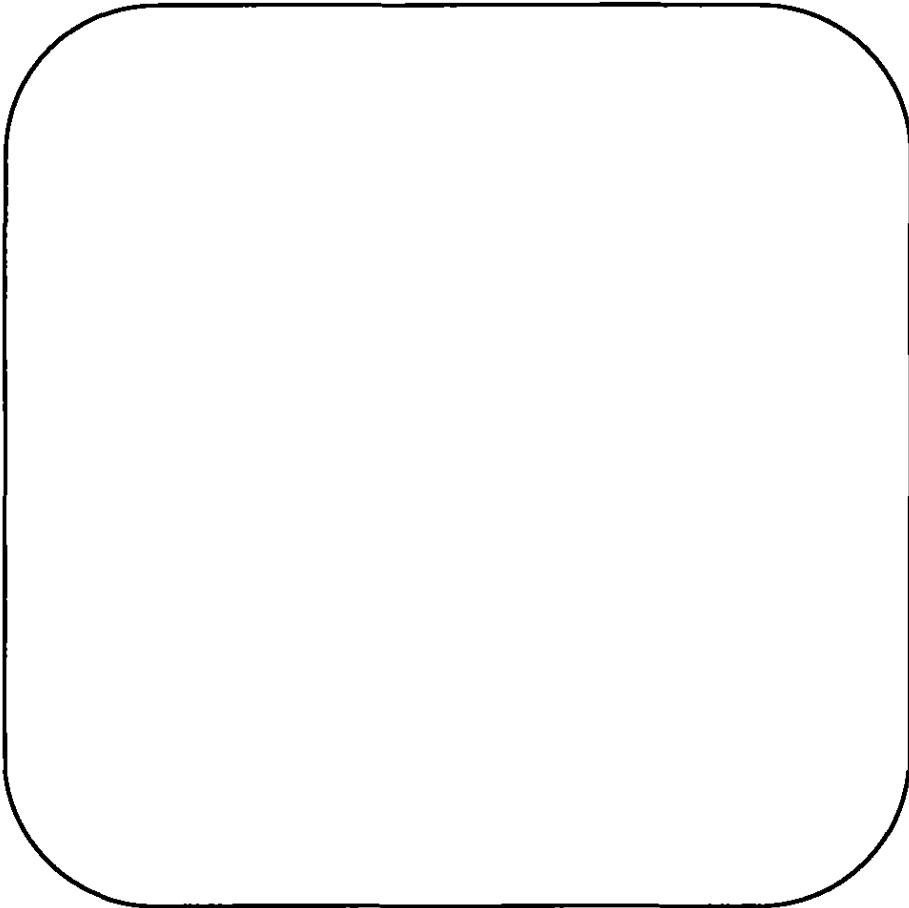
Cual

Número **438.019** T.P **31.929****4****INVENT R (ES)
(72)**1. **Jens-Kerim ERGÜDEN**
Gladloienweg 3,
42489 Wülfrath
República Federal de Alemania3. **Ulrich ROSENTERER**
Obere Rutenbeck 6,
42349 Wuppertal,
República Federal de Alemania5. **Kerstin HENNINGER**
Claudiusweg 7,
42115 Wuppertal,
República Federal de Alemania7. **Nicole DIEDRICHS**
In der Heide 81,
42553 Velbert,
República Federal de Alemania9. **Sabine ARNDT**
Solbergweg 54,
44225 Dortmund,
República Federal de Alemania11. **Andreas KNORR**
Trillser Graben 10,
40899 Erkrath,
República Federal de Alemania13. **Dirk BROHM**
Attenbergstrasse 9,
58313 Herdecke,
República Federal de Alemania2. **Gunter KARIG**
Glerather Strasse 51,
51069 Köln,
República Federal de Alemania4. **Barbara ALBRECHT**
Heidestrasse 9,
42489 Wülfrath,
República Federal de Alemania6. **Joachim HÜTTER**
Teschensudberger Strasse 13,
42349 Wuppertal,
República Federal de Alemania8. **Peter NELL**
Funckstrasse 63,
42115 Wuppertal,
República Federal de Alemania10. **Walter HÜBSCH**
Wildsteig 22,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania12. **Karl-Helmut SCHLEMMER**
Wildsteig 22 a,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/008316</u> Fecha: <u>30 de agosto de 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/027142 A1</u> Fecha: <u>16 de marzo de 2006</u>		
6	TÍTULO (54) <u>FENILAMINOTIAZOLES SUSTITUIDOS Y SU USO</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 417/012</u>		
8	Pri ridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>3 de septiembre de 2004</u>
			(31) Número de Solicitud <u>102004042607.4</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>07-14,522</u> Fecha: <u>19 de febrero de 2007</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00. ☐ 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. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, reivindicaciones) ☒ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/027142 A1**

Descripción:

Páginas 4 en el idioma original

Páginas 101 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**



**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, 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, hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

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 parágrafo 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 la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

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 mere fact or its absence shall not constitute an impediment to the representation by the alternate in their turn shall end at such time as the principal representative or the first or second alternate in their turn ceases.

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

CAVELIER ABOGADOS

WPP0001-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

le A 30 2002-00

o concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de
res de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el
ro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio,
as comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de
inio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su
ovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación
luntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las
iones de competencia desleal, protección del consumidor,
posiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,
ulidad, 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.

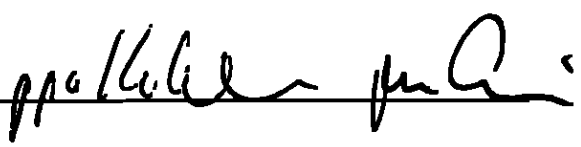
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility
models and industrial designs; the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks, slogans, commercial
names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and
denominations of origin; its renewal, assignment, change 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.

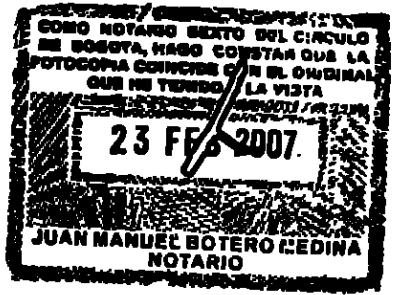
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature





7

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

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 Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

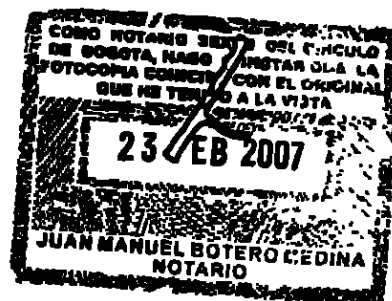
The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the notary Klaus Stiewsky.



URNr. 1085/2005

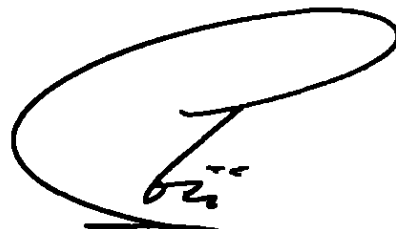
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

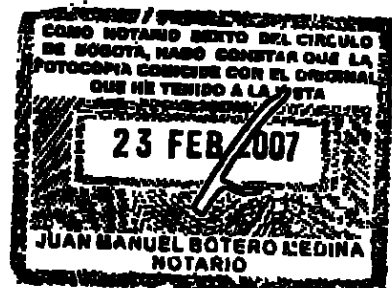
- bekannt -.

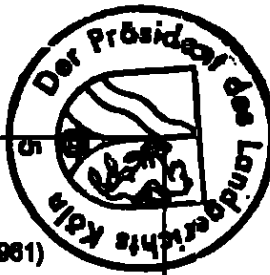
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Klaus Striewald

3. In seiner Eigenschaft als Notar

4. Sie ist versehen mit dem Siegel^{v. Hage} des
Notars Klaus Striewald in Leverkusen

Bestätigt

5. In Köln

6. am 12.07.2005

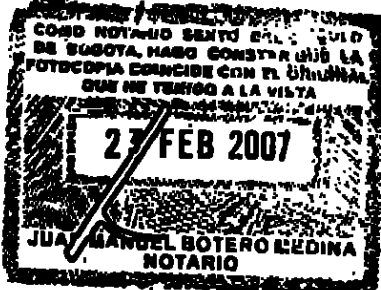
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2507/05

9. Stempel

10. Unterschrift

Kallebe
Kallebe



Kostenberechnung
US 12,1000 Koll.0.

Wert: EUR 4.000,-
Geb. 33,00 (1)
Geb. 33,00
Zus. EUR 38,00
Zus. EUR 38,00

gez.: Striewski, Notar

9

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 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 AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA .831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento. El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial del juzgado de Colonia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa actual y es una persona jurídica actualmente existente.

Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania el 12 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

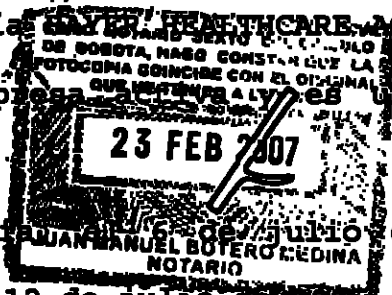
Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

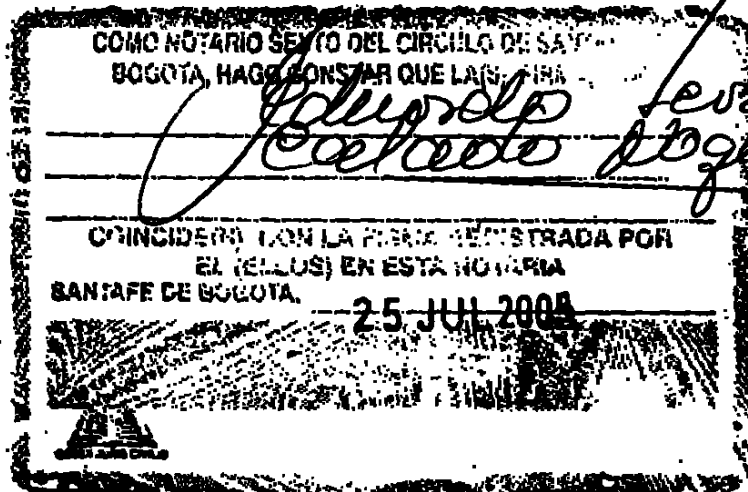
Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
CIB - BNC
Dec. 24. Febrero de 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

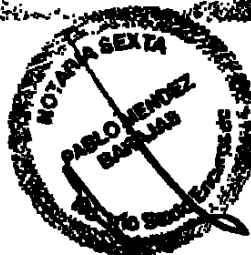
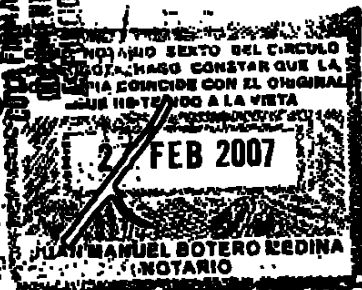
1403
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1371666

Eduardo Cebalado
TODA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPEDIA
CON LAS INDICACIONES INDICADAS



TRADUCCION OFICIAL No. 10859

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

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra 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. Hay dos firmas ilegibles.

Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 08 julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblea notarial.

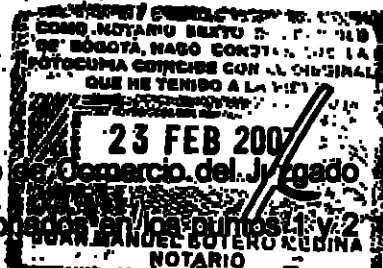
Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-

Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible
Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005
(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: República Federal de Alemania
- 2. Este documento público
- 3. Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski
- 3. Actuando en calidad de notario
- 4. Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

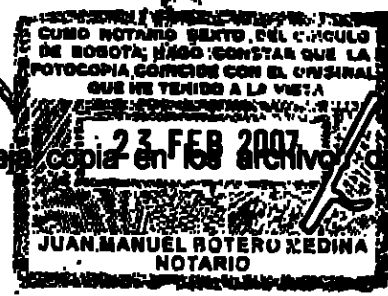
Certificado

- 5. en Colonia
- 6. el 12.07.2005
- 7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia
- 8. bajo el No 2507/05
- 9. Sello
- 10. Firma
- El Presidente del Tribunal Regional de Colonia
- Fdo.: firma ilegible
- Caliebe

Costas
(ilegible)
Total 38,28
Fdo.: Striewski

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

Bogotá, 22 de julio 2005
C.1983



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

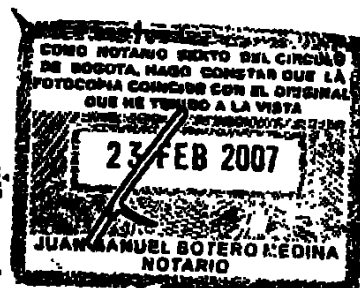
1006
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137175

Amaga
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(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
16. März 2006 (16.03.2006)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/027142 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 417/12 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

Karl-Helms [DE/DE]; Wildsteig 22 a, 42113 Wuppertal
(DE). BROHM, Dirk [DE/DE]; Altenbergstr. 9, 58313
Herdecke (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/009316

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. August 2005 (30.08.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102004042607.4
3. September 2004 (03.09.2004) DE

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ERGÜDEN,
Jens-Kerim [DE/DE]; Gladiolenweg 3, 42489 Wül-
frath (DE). KARIG, Gunter [DE/DE]; Gierather Str. 51,
51069 Köln (DE). ROSENRETER, Ulrich [DE/DE];
Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal (DE). ALBRECHT,
Barbara [DE/DE]; Heidestr. 9, 42489 Wülfrath (DE).
HENNINGER, Kerstin [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115
Wuppertal (DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschen-
südberger Str. 13, 42349 Wuppertal (DE). DIEDRICHS,
Nicole [DE/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE).
NELL, Peter [DE/DE]; Funckstr. 63, 42115 Wuppertal
(DE). ARNDT, Sabine [DE/DE]; Solbergweg 54, 44225
Dortmund (DE). HÜBSCH, Walter [DE/DE]; Wildsteig
22, 42113 Wuppertal (DE). KNORR, Andreas [DE/DE];
Thilker Graben 10, 40699 Erkrath (DE). SCHLEMMER,

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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

(54) Title: SUBSTITUTED PHENYLAMINOTHIAZOLES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PHENYLAMINOTHIAZOLE UND IHRE VERWENDUNG

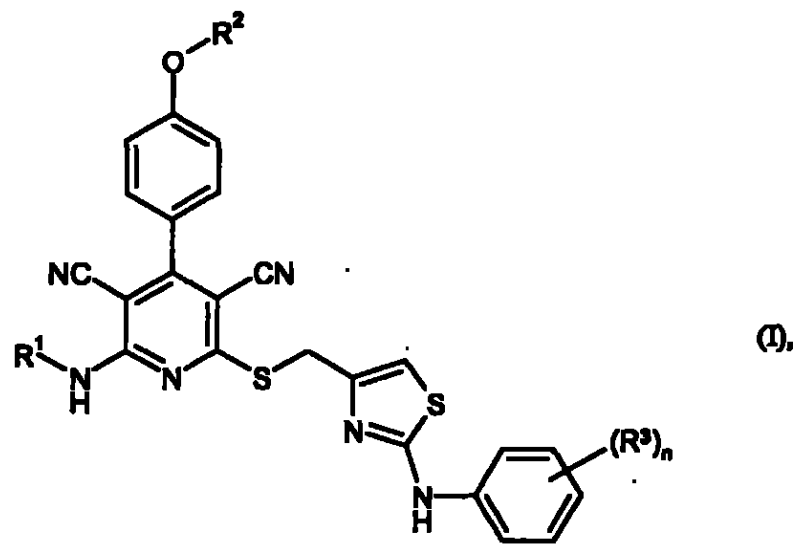
(57) Abstract: The invention relates to novel phenylaminothiazole derivatives, methods for the production thereof, the use thereof
for treating and/or preventing diseases, and the use thereof for producing medicaments used for treating and/or preventing diseases,
preferably hypertension and other cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Phenylaminothiazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung,
ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln
zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention von Hypertonie und
anderen kardiovaskulären Erkrankungen.

WO 2006/027142 A1

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

5 **R¹** für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das durch Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino oder N'-Methylpiperazino substituiert sein kann,

10 **R²** für (C₂-C₆)-Alkyl steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert ist,

15 **R³** für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht,

 worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits jeweils bis zu fünffach mit Fluor substituiert sein können,

und

n für die Zahl 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht,

wobei für den Fall, dass der Substituent **R³** mehrfach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

in welcher

R^1 für Wasserstoff oder für (C_1-C_4) -Alkyl steht, das mit Hydroxy, Amino oder Dimethylamino substituiert sein kann,

R^2 für (C_2-C_4) -Alkyl steht, das ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Hydroxy, Methoxy und Amino substituiert ist,

R^3 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Cyano, Nitro, (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino, Mono- und Di- (C_1-C_4) -alkyl-amino, Carboxyl und (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl steht,

worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits jeweils bis zu dreifach mit Fluor substituiert sein können,

und

n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

wobei für den Fall, dass der Substituent R^3 zweifach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2,

in welcher

R^1 für Wasserstoff steht,

R^2 für Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl steht, die jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, mit Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Hydroxy, Methoxy und Amino substituiert sind,

R^3 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino,

Mono- und Dimethylamino, Carboxyl, Methoxycarbonyl und Ethoxycarbonyl steht,

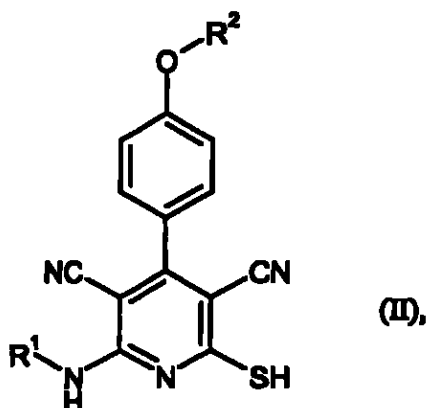
und

n für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

5 wobei für den Fall, dass der Substituent R^3 zweifach auftritt, seine Bedeutungen gleich oder verschieden sein können,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

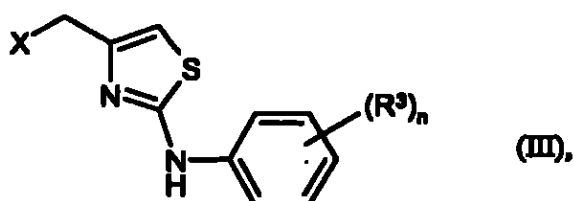
4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



10

worin R^1 und R^2 jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel (III)



15 worin R^3 und n jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben und

X für eine geeignete Abgangsgruppe steht,

umsetzt

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

5. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Hypertonie und anderen Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems.
7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Betablocker, Calcium-Antagonisten, Diuretika, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten und Nitrate.
9. Arzneimittel nach Anspruch 7 oder 8 zur Behandlung und/oder Prävention von Hypertonie und anderen Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems.
10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Hypertonie und anderen Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 7 bis 9 definiert.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CON ARREGLO AL CONVENIO DE COLABORACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación Internacional
16 de Marzo de 2006 (16/03/2006)

(51) Clasificación Internacional de patentes:
C07D 417/12 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) Número de solicitud Internacional:
PCT/EP2005/009318

(22) Fecha de presentación Internacional:
30 de Agosto de 2005 (30/08/2005)

(25) Idioma de presentación:

Alemán

(26) Idioma de publicación:

Alemán

(30) Indicaciones de prioridad:

10 2004 40 42 607.4 3 de Septiembre de 2004
(03/09/2004) DE

(71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de Estados Unidos): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE)

(72) Inventor; e

(75) Inventor/Solicitante (sólo para Estados Unidos):
ERGÜDEN, Jens-Kerim [DE/DE]; Galdiolerweg 3,
42489 Wülfrath (DE). KARIG, Gunter [DE/DE];
Gierather Str. 51, 51089 Colonia (DE).
ROSENRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 8,
42349 Wuppertal (DE). ALBRECHT, Barbara [DE/DE];
Heldestr. 9, 42489 Wülfrath (DE). HENNINGER,
Kerstin [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal
(DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschen -
Sudberger Str. 13, 42349 Wuppertal (DE).
DIEDRICH, Nicole [DE/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103
Wuppertal (DE). NELL, Peter [DE/DE]; Funckstr. 63,
42115 Wuppertal (DE). ARNDT, Sabine [DE/DE];
Solberweg 54, 44225 Dortmund (DE). HÜBSCH,
Walter [DE/DE]; Wildeteig 22, 42113 Wuppertal (DE).
KNORR, Andreas [DE/DE]; Triller Graben 10, 40699
Erkrath (DE). SCHLEMMER, Karl-Helmut [DE/DE];
Wildeteig 22 a, 42113 Wuppertal (DE). BROHM, Dirk
[DE/DE]; Attenbergstr. 9, 58313 Herdecke (DE).

PCT (10) Número de publicación Internacional
WO 2006/027142 A1

(74) Representante común: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE)

(81) Estados designados (mientras que no se indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (mientras que no se indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho de protección nacional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurásico (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europeo (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
Publicado:

- Con Informe de búsqueda de tipo Internacional

- Previa expiración del plazo de validez para cambios de las reivindicaciones; se repite publicación en caso de presentarse cambios

Para la aclaración de los códigos de dos letras y las otras abreviaturas se remite a las declaraciones ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") al comienzo de cada edición regular de la gaceta PCT.

(54) Título: FENILAMINOTIAZOLES SUSTITUIDOS Y SU USO

(57) Resumen: La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de fenilaminotiazol, a procedimientos para su fabricación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

Fenilaminotiazoles sustituidos y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de fenilaminotiazol, a procedimientos para su fabricación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la fabricación de
5 medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

La adenosina, un nucleósido de purina, está presente en todas las células y se libera mediante una pluralidad de estímulos fisiológicos y
10 patofisiológicos. La adenosina se forma intracelularmente en la degradación de 5'-monofosfato de adenosina (AMP) y S-adenosilhomocisteína como producto intermedio, pero puede liberarse también de las células y entonces, mediante la unión a receptores específicos, ejerce funciones como sustancia similar a hormona o neurotransmisor.

15 Entre las condiciones normóxicas está una concentración muy baja de adenosina libre en el espacio extracelular. Sin embargo, la concentración extracelular de adenosina aumenta drásticamente en condiciones isquémicas o hipóxicas en los órganos afectados. Así, es conocido por ejemplo que la adenosina inhibe la agregación de trombocitos y aumenta la circulación de los
20 vasos coronarios. Además, actúa sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca, sobre la liberación de neurotransmisores y sobre la diferenciación de linfocitos.

Estos efectos de la adenosina tienden a aumentar la demanda de oxígeno de los órganos afectados o bien a reducir el metabolismo de estos
25 órganos, para alcanzar así en condiciones isquémicas o hipóxicas una adaptación del metabolismo del órgano a la circulación del órgano.

El efecto de la adenosina está mediado a través de receptores específicos. Son conocidos hasta ahora los subtipos A1, A2a, A2b y A3. Se

designan como "ligandos selectivos de receptor de adenosina" según la invención aquellas sustancias que se unen selectivamente a uno o más subtipos de receptores de adenosina y pueden imitar la actividad de la adenosina (agonistas de adenosina) o bloquear su actividad (antagonistas de adenosina).

Los efectos de estos receptores de adenosina están mediados intracelularmente mediante el mensajero AMPc. En el caso de unión de la adenosina a los receptores A2a o A2b, se llega a un aumento del AMPc intracelular mediante la activación de la adenilatociclase de membrana, mientras que la unión de la adenosina a receptores A1 o A3 efectúa una reducción del contenido de AMPc intracelular mediante la inhibición de la adenilatociclase.

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

En el caso de agonistas de A1 (acoplamiento preferido mediante proteínas G_i), se observa a este respecto una reducción del contenido de AMPc intracelular (preferiblemente después de la preestimulación directa de la adenilatociclase mediante forskolina). Correspondientemente, los agonistas de A2a y A2b (acoplamiento preferido mediante proteínas G_s) conducen a un aumento del contenido de AMPc de las células. En el caso de receptores A2, no es útil una preestimulación directa de la adenilatociclase mediante forskolina.

La activación de receptores A2b mediante adenosina o agonistas A2b específicos conduce a una reducción de la presión sanguínea mediante un

ensanchamiento de los vasos. La reducción de la presión sanguínea está acompañada por un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca. El aumento de la frecuencia cardíaca puede reducirse mediante la activación de receptores A1 mediante agonistas A1 específicos.

5 Por tanto, el efecto combinado de agonistas A1/A2b selectivos sobre el sistema vascular y la frecuencia cardíaca da como resultado una reducción de la presión sanguínea sistémica sin aumento relevante de la frecuencia cardíaca. Con dicho perfil farmacológico, los agonistas A1/A2b duales pueden utilizarse para el tratamiento, por ejemplo, de hipertensión en seres humanos.

10 La selectividad de receptor anteriormente citada puede determinarse mediante la actividad de líneas celulares que expresen los subtipos de receptor respectivos después de transfección estable con los correspondientes ADNc (véase para ello el documento de M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and
15 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 descripción se incluye en la presente como referencia en su totalidad).

Puede determinarse el efecto de las sustancias en dichas líneas
20 celulares mediante la medida bioquímica del mensajero intracelular AMPc (véase para ello el documento de 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
25 (1998), páginas 1-9, cuya descripción se incluye en la presente memoria como referencia en su totalidad).

En los ligandos conocidos en el estado de la técnica considerados como "específicos de receptor de adenosina", se trata principalmente de

derivados basados en adenosina natural [S.-A. Poulsen y R. J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" en Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998), páginas 619-641]. Estos ligandos de adenosina conocidos en el estado de la técnica tienen sin embargo la desventaja de que

5 no actúan de forma realmente específica de receptor, tienen una actividad menor que la adenosina natural o son sólo débilmente activos tras administración oral. Por ello, se usan principalmente sólo con fines experimentales.

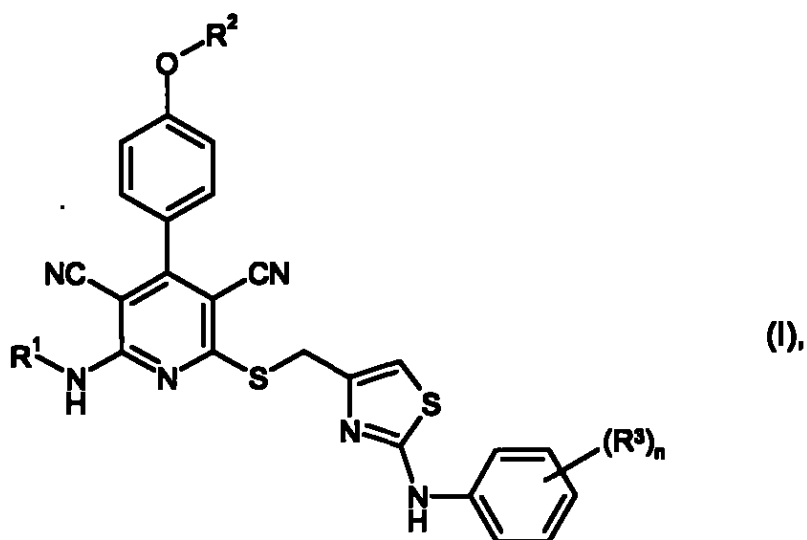
El documento WO 02/06237 da a conocer dicianopiridinas sustituidas

10 con arilo como abridores de canal de potasio dependientes de calcio y su uso en el tratamiento de enfermedades del tracto urogenital. Además, se describen en los documentos WO 01/25210 y WO 02/070485 2-tio-3,5-diciano-4-aril-6-aminopiridinas sustituidas como ligandos de receptor de adenosina para el tratamiento de enfermedades. En el documento 03/053441,

15 se dan a conocer 2-tio-3,5-diciano-4-fenil-6-aminopiridinas sustituidas específicas como ligandos selectivos del receptor A1 de adenosina para el tratamiento especialmente de enfermedades cardiovasculares. En el documento WO 02/50071, se describen derivados de aminotiazol como inhibidores de tirosina quinasa para el tratamiento de distintas enfermedades.

20 Por tanto, es el objetivo de la presente invención la preparación de nuevos compuestos que actúen como agonistas duales selectivos de receptores de adenosina A1 y A2b, y como tales sean adecuados para el tratamiento y/o la prevención especialmente de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

25 Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I)



en la que

R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxí, amino, mono- o dialquil (C₁-C₄)amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o N'-metilpiperazino,

R² representa alquilo (C₂-C₆), que está sustituido una o dos veces de forma igual o distinta con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- y dialquil (C₁-C₄)amino,

R³ representa un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, clano, nitro, alquilo (C₁-C₆), hidroxí, alcoxi (C₁-C₆), amino, mono- y di (C₁-C₆)alquilamino, carboxilo y alcoxi (C₁-C₆)carbonilo,

en la que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta cinco veces con flúor,

y

n representa el número 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,

en la que en el caso de que el sustituyente **R³** aparezca varias veces, sus significados pueden ser iguales o distintos, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son compuestos según la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y

solvatos de las sales, así como los compuestos citados a continuación como ejemplos de realización comprendidos en la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a condición de que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de sales.

Los compuestos según la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros) dependiendo de su estructura. La invención comprende por tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. De dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

En caso de que los compuestos según la invención puedan presentarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Se comprenden también sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas por sí mismas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos según la invención.

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

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la

invención comprenden también sales de bases convencionales, como por ejemplo y preferiblemente sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C, como por ejemplo y preferiblemente etilamina, dietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitohexilamina, dimetilaminoetanol, procalina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

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

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que durante su tiempo de residencia en el cuerpo reaccionan (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente) dando compuestos según la invención.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique otra cosa:

Alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₄) y alquilo (C₂-C₄) representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, 2 a 6, 1 a 4 ó 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 ó 2 a 4 átomos de carbono. Se citan preferiblemente como ejemplos: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y hexilo.

Alcoxi (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₄) representan en el marco de la invención un

resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan preferiblemente como ejemplos: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi.

- 5 Alcoxi (C₁-C₆)carbonilo y alcoxi (C₁-C₄)carbonilo representan en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono que está unido a través de un grupo carbonilo. Se prefiere un resto alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi. Se citan preferiblemente como ejemplos:
- 10 metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y *terc*-butoxycarbonilo.

- Monoalquil (C₁-C₆)amino y monoalquil (C₁-C₄)amino representan en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado que presenta 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto
- 15 monoalquilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan preferiblemente como ejemplos: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y *terc*-butilamino.

- Dialquil (C₁-C₆)amino y dialquil (C₁-C₄)amino representan en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o
- 20 ramificada iguales o distintos, que presentan respectivamente 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino de cadena lineal o ramificada respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan preferiblemente como ejemplos: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N-terc*-butil-
- 25 *N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

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

Cuando los restos en los compuestos según la invención están

sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, a menos que se especifique otra cosa. En el marco de la presente invención es válido que para todos los restos que se presentan varias veces su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres
5 sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o distintos.

Se prefieren en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I),

en la que

10 R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido con hidroxí, amino o dimetilamino,

R^2 representa alquilo (C_2-C_4), que está sustituido una o dos veces de forma igual o distinta con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxí, metoxi y amino,

15 R^3 representa un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), hidroxí, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono- y dialquil (C_1-C_4)amino, carboxilo y alcoxi (C_1-C_4)carbonilo,

en la que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces con flúor,

20 y

n representa el número 0, 1 ó 2,

en la que en el caso de que el sustituyente R^3 aparezca dos veces, sus significados pueden ser iguales o distintos,

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

25 Se prefieren especialmente en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I),

en la que

R^1 representa hidrógeno,

R^2 representa etilo, n-propilo o isopropilo, que están sustituidos respectivamente una o dos veces de forma igual o distinta por sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxilo, metoxi y amino,

R^3 representa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, mono- y dimetilamino, carboxilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo,

y

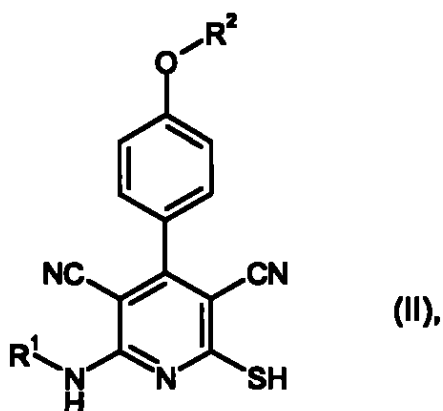
n representa el número 0, 1 ó 2,

10 en la que en el caso de que el sustituyente R^3 aparezca dos veces, sus significados pueden ser iguales o distintos,

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

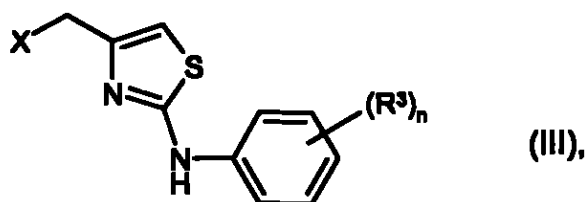
Es otro objeto de la presente invención un procedimiento para la fabricación de los compuestos según la invención de fórmula (I),

15 caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



en la que R^1 y R^2 tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

20 en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



en la que R^3 y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

y

X representa un grupo saliente adecuado, preferiblemente halógeno,

especialmente cloro, bromo o yodo, o mesilato, tosilato o triflato,

y los compuestos de fórmula (I) se hacen reaccionar, dado el caso, con

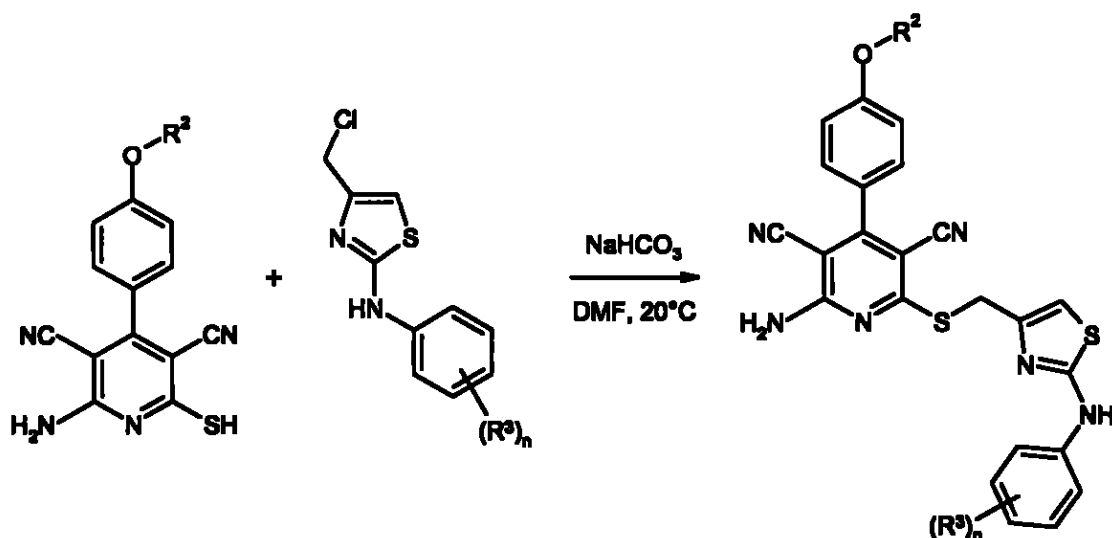
los correspondientes disolventes (i) y/o bases o ácidos (ii) dando sus solvatos,

sales y/o solvatos de las sales.

El procedimiento descrito anteriormente puede ilustrarse, por ejemplo,

mediante el siguiente esquema de fórmulas:

Esquema 1



Como disolventes para el procedimiento según la invención son adecuados todos los disolventes orgánicos que sean inertes en las

condiciones de reacción. A ellos pertenecen alcoholes como metanol, etanol e

isopropanol, cetonas como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y

cíclicos como dietiléter, tetrahidrofurano y dioxano, ésteres como acetato de

etilo o butilato de etilo, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano

o ciclohexano, hidrocarburos clorados como diclorometano o clorobenceno, u otros disolventes como dimetilformamida, acetonitrilo, piridina o dimetilsulfóxido. El agua es igualmente adecuada como disolvente. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente citados.

5 Se prefiere como disolvente la dimetilformamida.

Como bases son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas convencionales. A ellas pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, carbonatos alcalinos como carbonato de sodio, potasio o cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos como
10 hidrogenocarbonato de sodio o potasio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *tert*-butilato de potasio, o amiduros como amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio y diisopropilamiduro de litio, o compuestos metálicos como butil-litio o fenil-litio, o aminas orgánicas como trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-
15 eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefieren carbonatos e hidrogenocarbonatos alcalinos.

La base puede utilizarse en este momento en una cantidad de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, especialmente de 1 a 4 mol, referida a 1 mol del compuesto de fórmula (II).

20 La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -78°C a +140°C, preferiblemente en el intervalo de -20°C a +60°C, especialmente a 0°C a +40°C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

25 Los compuestos de fórmula (II), en la que R¹ representa hidrógeno, son conocidos por el experto o fabricables mediante procedimientos convencionales conocidos en la bibliografía. Especialmente, puede remitirse a los siguientes documentos, cuyos respectivos contenidos se incluyen como

referencia:

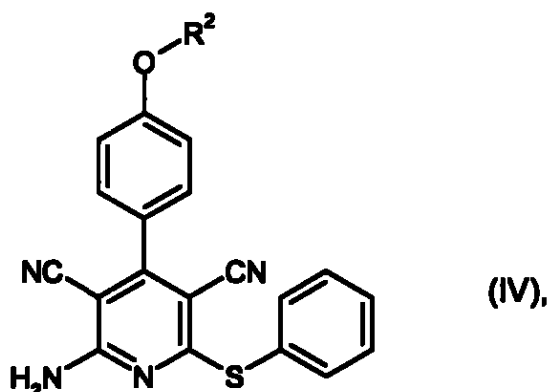
a) Dyachenko *et al.*, Russian Journal of Chemistry **33** (7), 1014-1017 (1997)
y **34** (4), 557-563 (1998);

b) Dyachenko *et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds **34** (2), 188-194
5 (1998);

c) Qintela *et al.*, European Journal of Medicinal Chemistry **33**, 887-897
(1998);

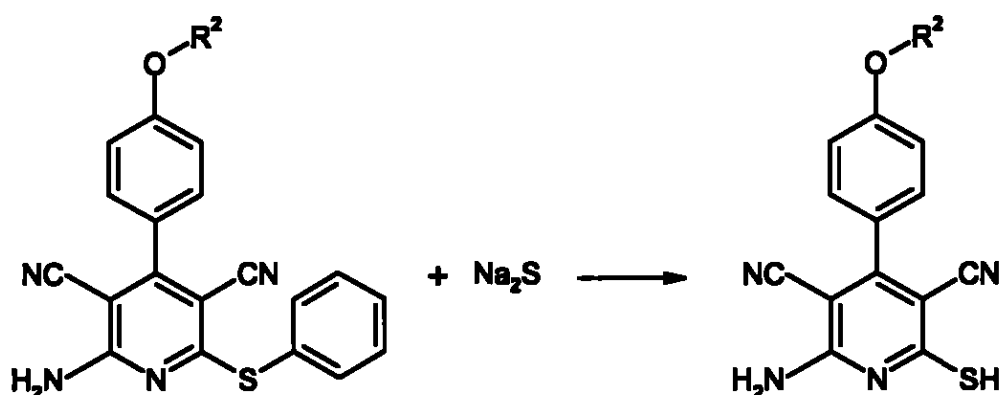
d) Kandeel *et al.*, Zeitschrift für Naturforschung **42b**, 107-111 (1987).

Los compuestos de fórmula (II), en la que R¹ representa hidrógeno,
10 pueden fabricarse también a partir de compuestos de fórmula (IV)



en la que R² tiene el significado dado anteriormente,

mediante reacción con un sulfuro alcalino. Este procedimiento de
fabricación puede ilustrarse, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de
15 fórmulas:

Esquema 2

Como sulfuro alcalino se utiliza preferiblemente sulfuro de sodio en una cantidad de 1 a 10 mol, preferiblemente de 1 a 5 mol, especialmente de 1 a 4 mol, referida a 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

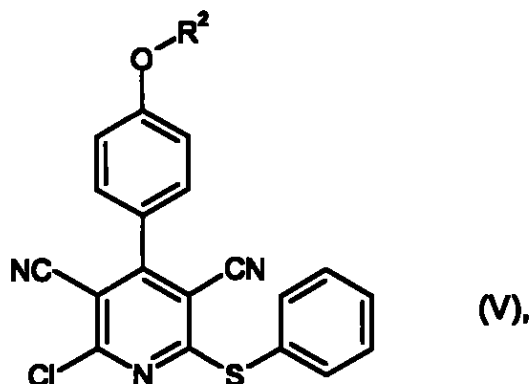
Como disolventes son adecuados todos los disolventes orgánicos que sean inertes en las condiciones de reacción. A ellos pertenecen preferiblemente *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, piridina y acetonitrilo. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente citados. Se prefiere especialmente la *N,N*-dimetilformamida.

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20°C a +140°C, preferiblemente en el intervalo de +20°C a +120°C, especialmente a +60°C a +100°C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden fabricarse análogamente a los compuestos descritos en los siguientes documentos:

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

Los compuestos de fórmula (II), en la que R¹ no representa hidrógeno, pueden fabricarse transformando en primer lugar compuestos de fórmula (IV) con cloruro de cobre (II) y nitrito de isoamilo en un disolvente adecuado en compuestos de fórmula (V)



en la que R^2 tiene el significado dado anteriormente,

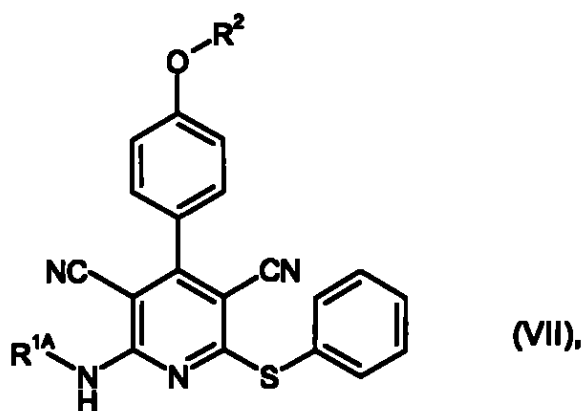
haciendo reaccionar estos a continuación con un compuesto de fórmula (VI)



en la que

R^{1A} tiene el significado dado anteriormente en R^1 , pero no representa hidrógeno,

dando compuestos de fórmula (VII)



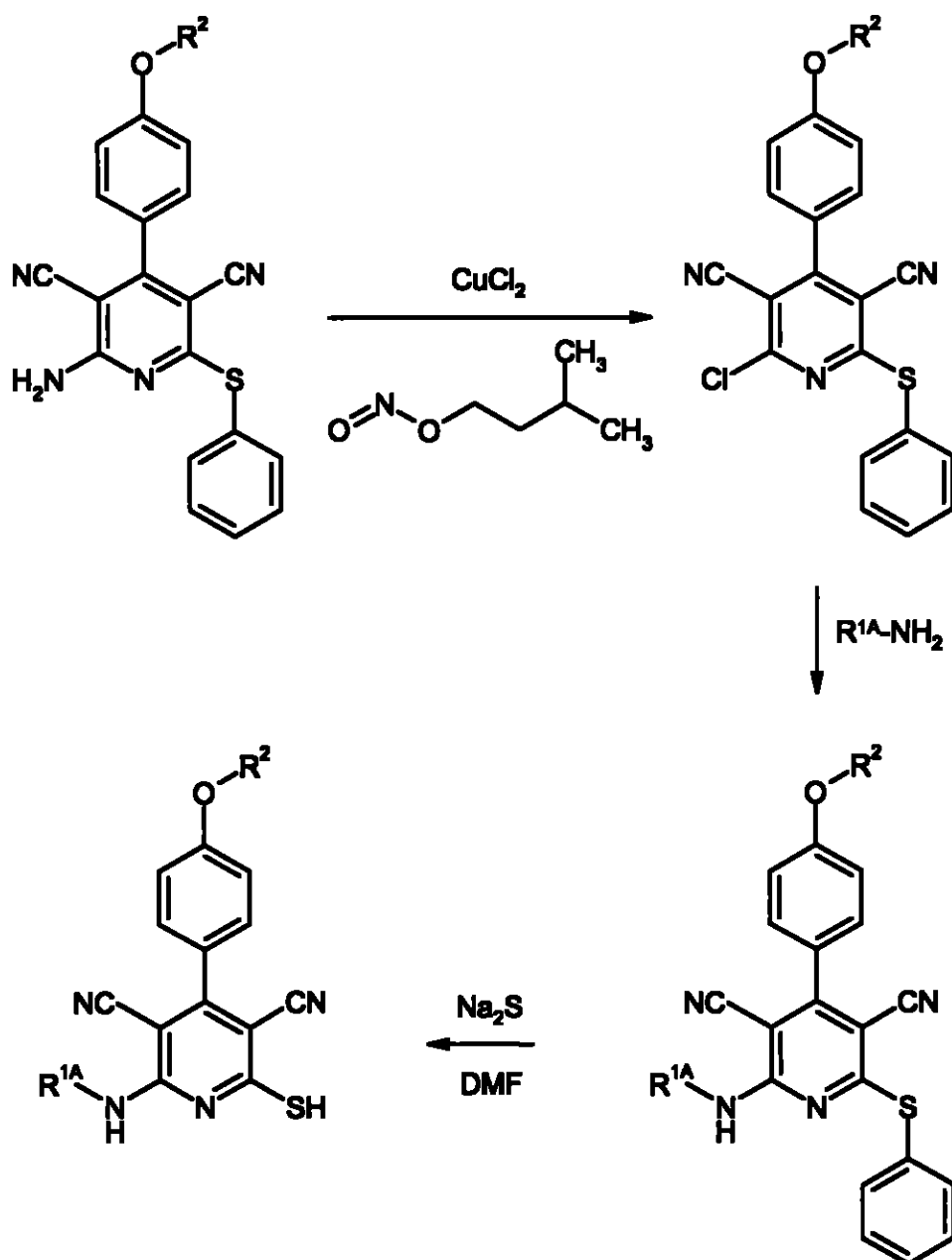
10

en la que R^{1A} y R^2 tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

y finalmente se transforman con sulfuro de sodio en compuestos de fórmula (II).

15 El procedimiento descrito anteriormente puede ilustrarse, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de fórmulas:

Esquema 3



La etapa de procedimiento (IV) $\rightarrow$ (V) se realiza en general a una relación molar de 2 a 12 mol de cloruro de cobre (II) y 2 a 12 mol de nitrito de isoamilo, referida a 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

- 5 Como disolventes para esta etapa de procedimiento son adecuados todos los disolventes orgánicos que sean inertes en las condiciones de reacción. A ellos pertenecen éteres acíclicos y cíclicos como dietiléter y tetrahidrofurano, ésteres como acetato de etilo o butilato de etilo, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano,
- 10 hidrocarburos clorados como diclorometano, dicloroetano o clorobenceno, u otros disolventes como dimetilformamida, acetonitrilo o piridina. Es igualmente

posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente citados. Son disolventes preferidos acetonitrilo y dimetilformamida.

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -78°C a +180°C, preferiblemente en el intervalo de +20°C a +100°C, especialmente a +20°C a +60°C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

La etapa de procedimiento (V) + (VI) → (VII) se realiza en general a una relación molar de 1 a 8 mol del compuesto de fórmula (VI), referida a 1 mol del compuesto de fórmula (V).

Como disolventes para esta etapa de procedimiento son adecuados todos los disolventes orgánicos que sean inertes en las condiciones de reacción. A ellos pertenecen alcoholes como metanol, etanol e isopropanol, cetonas como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos como dietiléter y tetrahidrofurano, ésteres como acetato de etilo o butilato de etilo, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano, hidrocarburos clorados como diclorometano, dicloroetano o clorobenceno, u otros disolventes como dimetilformamida, acetonitrilo o piridina. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente citados. Se prefiere como disolvente la dimetilformamida.

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -78°C a +180°C, preferiblemente en el intervalo de +20°C a +160°C, especialmente a +20 a +40°C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

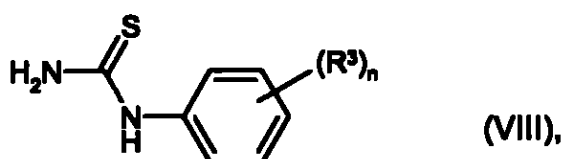
La etapa de procedimiento (VII) → (II) se realiza en general a una relación molar de 1 a 8 mol de sulfuro de sodio, referida a 1 mol del compuesto de fórmula (VII).

Como disolventes para esta etapa de procedimiento son adecuados todos los disolventes orgánicos que sean inertes en las condiciones de reacción. A ellos pertenecen alcoholes como metanol, etanol e isopropanol, cetonas como acetona y metiletilcetona, éteres acíclicos y cíclicos como dietiléter y tetrahidrofurano, ésteres como acetato de etilo o butilato de etilo, 5 hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano, hidrocarburos clorados como diclorometano, dicloroetano o clorobenceno, u otros disolventes como dimetilformamida, acetonitrilo o piridina o dimetilsulfóxido. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes 10 anteriormente citados. Se prefiere como disolvente la dimetilformamida.

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -78°C a +180°C, preferiblemente en el intervalo de +20°C a +160°C, especialmente a +40°C a +100°C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 15 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

Los compuestos de fórmula (VI) son comercialmente obtenibles, conocidos por el experto o fabricables mediante procedimientos convencionales.

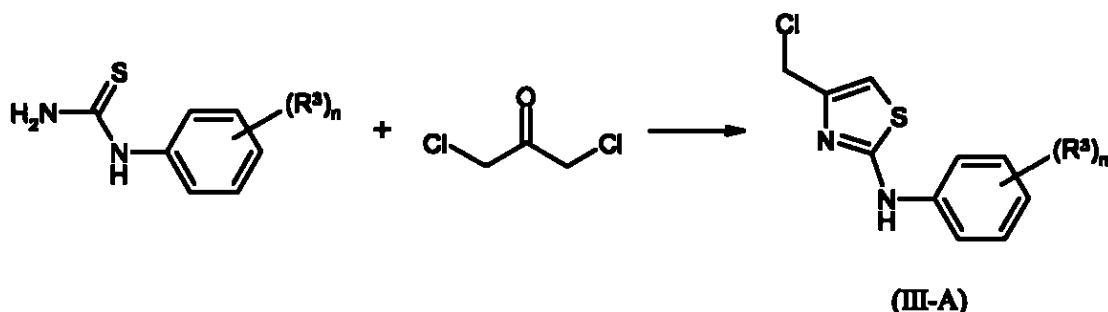
Los compuestos de fórmula (III) pueden fabricarse a partir de 20 compuestos de fórmula (VIII)



en la que R^3 y n tienen el significado dado anteriormente,

mediante reacción con una 1,3-dihalogenoacetona. Este procedimiento de fabricación puede ilustrarse, por ejemplo, mediante el siguiente esquema 25 de fórmulas:

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (III-A) pueden fabricarse y aislarse así análogamente a la bibliografía [I. Simiti *et al.*, Chem. Ber. **95**, 2672-2679 (1962)] o bien pueden formarse *in situ* y hacerse reaccionar directamente con un compuesto de fórmula (II). Preferiblemente, la formación *in situ* es a partir de 1,3-dicloroacetona y un compuesto de fórmula (VIII) en dimetilformamida o etanol. La fabricación se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0°C a +140°C, preferiblemente de +20°C a +120°C, especialmente a +80°C a +100°C.

Los compuestos de fórmula (VIII) son comercialmente obtenibles, conocidos por el experto o fabricables mediante procedimientos convencionales.

Sorprendentemente, los compuestos según la invención muestran un espectro de actividad farmacológica no previsible, y por tanto son especialmente adecuados para a profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades.

La actividad farmacéutica de los compuestos según la invención puede explicarse por su efecto como ligandos selectivos en receptores de adenosina A1 y A2b. Actúan en este momento como agonistas A1/A2b duales.

Se designan como "ligandos selectivos de receptores de adenosina A1 y A2b" en el campo de la presente invención aquellos ligandos de receptor de adenosina en los que se observa por un lado un efecto claro sobre los subtipos de receptor de adenosina A1 y A2b, y por otro lado ningún efecto o uno claramente menor (factor de 10 o mayor) sobre subtipos de receptor de

adenosina A2a y A3, refiriéndose respecto a los procedimientos de ensayo para la selectividad de acción, a los ensayos descritos en el párrafo B-1.

Los compuestos de fórmula (I) son adecuados individualmente o en combinación con uno o varios principios activos distintos para la profilaxis y/o el tratamiento de distintas enfermedades, como por ejemplo especialmente en hipertensión y otras enfermedades del sistema cardiocirculatorio (enfermedades cardiovasculares). Los principios activos adecuados son especialmente principios activos para el tratamiento de hipertensión y/o enfermedades cardíacas coronarias como betabloqueantes, antagonistas de calcio, diuréticos, inhibidores de ECA, antagonistas de AT1 y nitratos.

En el sentido de la presente invención, se entienden por enfermedades del sistema cardiocirculatorio o bien enfermedades cardiovasculares, especialmente además de hipertensión, por ejemplo las siguientes enfermedades: reestenosis coronaria como, por ejemplo, tras dilatación con balón de vasos sanguíneos periféricos, taquicardias, arritmias, enfermedades de vasos periféricos y cardíacos, angina de pecho estable e inestable, fibrilaciones auriculares y ventriculares e insuficiencia cardíaca.

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

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

Otros campos de indicación para los que son especialmente adecuados los compuestos de fórmula (I) son, por ejemplo, la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la zona urogenital como, por ejemplo, inflamación de vejiga, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina, pero

además la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias como, por ejemplo, asma y dermatosis inflamatoria, de enfermedades neuroinflamatorias del sistema nervioso central como, por ejemplo, estados tras infarto cerebral, enfermedad de Alzheimer, y además también de
5 enfermedades neurodegenerativas así como estados de dolor, cáncer y náuseas y vómitos en relación con terapias de cáncer.

Son un campo de indicación adicional, por ejemplo, especialmente la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como, por ejemplo, asma, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, bronquiectasis,
10 fibrosis quística (mucoviscidosis) e hipertensión pulmonar.

Finalmente, se tienen especialmente en cuenta también los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes, especialmente diabetes mellitus, de síndrome metabólico, así como de dislipidemias.

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

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

Son un objetivo adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, convencionalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines citados anteriormente.

25 Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Con este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o en forma de implante o

prótesis endovascular.

Para estos modos de administración pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

Para administración oral, son adecuadas las formas de administración
5 funcionales según el estado de la técnica de liberación rápida y/o modificada
de los compuestos según la invención que contienen los compuestos según la
invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo,
comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con
recubrimiento gastrorresistente o de disolución retardada o insolubles que
10 controlan la liberación de los compuestos según la invención), comprimidos o
películas/oblas de degradación rápida en la cavidad oral,
películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o
blanda), grageas, gránulos, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones,
aerosoles o disoluciones.

15 La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de
resorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o
intralumbar) o añadiendo una resorción (por ejemplo, intramuscular,
subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la
administración parenteral, son adecuados como formas de administración,
20 entre otros, preparados de inyección e infusión en forma de disoluciones,
suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para las demás vías de administración son adecuadas, por ejemplo,
formas farmacéuticas para inhalación (entre otras, inhaladores de polvo,
nebulizadores), gotas, disoluciones o pulverizadores nasales, comprimidos,
25 películas/oblas o cápsulas para administración lingual sublingual o bucal,
supositorios, preparaciones auriculares u oculares, cápsulas vaginales,
suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas,
pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo,

emplastos), leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral.

- 5 Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración citadas. Esto puede realizarse de modo conocido mediante el mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes se cuentan, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol),
10 disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o reticulantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo
15 óxidos de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

En general, se ha mostrado ventajoso administrar en administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación asciende
20 aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente aproximadamente a 0,01 a 20 mg/kg, y de forma muy especialmente preferida de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

A pesar de ello, puede ser necesario apartarse de las cantidades citadas, y por supuesto dependiendo del peso corporal, la vía de
25 administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparado y el punto temporal o bien el intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima citada anteriormente, mientras que en otros casos debe

superarse el límite superior citado. En caso de administración de cantidades grandes, puede ser recomendable repartir éstas en varias dosis individuales a lo largo del día.

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

Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al
10 volumen.



A. Ejemplos**Abreviaturas usadas:**

Ej.	Ejemplo
TLC	Cromatografía en capa fina
DCI	Ionización química directa (en EM)
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
d. t.	del teórico (en el rendimiento)
AcOEt	Acetato de etilo
EI	Ionización por chorro de electrones (en EM)
ESI	Ionización por electropulverización (en EM)
Pf.	Punto de fusión
Sat.	Saturado
h	hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida a alta presión-de alto rendimiento
conc.	Concentrado
CL-EM	Cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
LDA	Diisopropilamido de litio
Bib.	Bibliografía
Dis.	Disolución
Min	minuto(s)
EM	Espectroscopía de masas
RMN	Espectroscopía de resonancia nuclear
HPLC-FI	HPLC en fase inversa
TA	Temperatura ambiente
T _R	Tiempo de retención (en HPLC)

THF	tetrahidrofurano
Dil.	diluido
Ac.	Acuoso

Procedimientos de HPLC y CL-EM:

Procedimiento 1 (HPLC):

Instrumento: Hewlett Packard Series 1050; columna: Symmetry TM C18 3,9 x 150 mm; flujo: 1,5 ml/min; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; 5 gradiente: → 0,6 min 10% B → 3,8 min 100% B → 5,0 min 100% B → 5,5 min 10% B; tiempo de parada: 6,0 min; volumen de inyección: 10 µl; señal de detector de fila de diodos: 214 y 254 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: 10 Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50; gradiente: 0,0 min 90% A → 2,5 min 30% A → 3,0 min 5% A → 4,5 min 5% A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% A → 20 2,5 min 30% A → 3,0 min 5% A → 4,5 min 5% A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20

mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%,
 eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0
 min 90% A → 2,5 min 30% A → 3,0 min 5% A → 4,5 min 5% A; flujo: 0,0 min
 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210
 5 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters
 Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6
 mm; eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l, eluyente B:
 10 acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50% / l; gradiente: 0,0 min 10% B →
 7,0 min 95% B → 9,0 min 95% B; estufa: 35°C; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 7,0
 min 2,0 ml/min → 9,0 min 2,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (HPLC):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm
 15 x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de HClO₄ / l agua, eluyente B: acetonitrilo;
 gradiente: 0 min 2% B → 0,5 min 2% B → 4,5 min 90% B → 9 min 90% B;
 flujo: 0,75 ml/min; estufa: 30°C; detección UV: 210 nm.

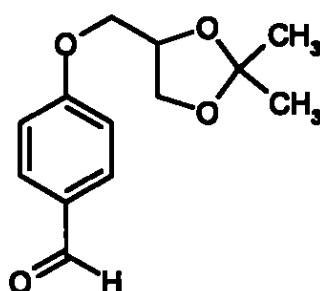
Procedimiento 7 (HPLC):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm
 20 x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de HClO₄ / l agua, eluyente B: acetonitrilo;
 gradiente: 0 min 2% B → 0,5 min 2% B → 4,5 min 90% B → 6,5 min 90% B;
 flujo: 0,75 ml/min; estufa: 30°C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida e Intermedios:

Ejemplo 1A

25 4-[(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]benzaldehído



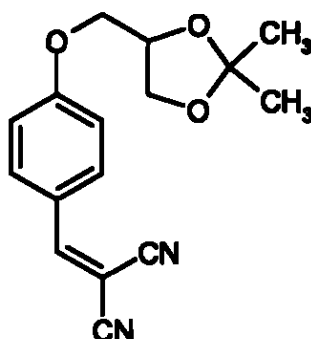
Se añaden 39,3 g (150 mmol) de trifenilfosfina a una disolución de 13,2 g (100 mmol) de 1,2-O-isopropilidenglicerina en 250 ml de THF seco, y se agita la preparación durante 30 min a TA. Se enfría aproximadamente a 0°C, y se añaden 12,2 g (100 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y 31,9 g (150 mmol) de éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (DIAD). Se agita la solución de reacción amarilla durante 16 h a TA. A continuación, se concentra la preparación en rotavapor y se añade el residuo a 150 ml de dis. sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo (tres veces con 150 ml cada vez) y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente en rotavapor, se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice 60 (gradiente de fase móvil: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 2:1).

Rendimiento: 5,03 g (21% d. t.)

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 237$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 2A

{4-[(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]benciliden}malononitrilo



Se disuelven 0,13 g (1,98 mmol) de dinitrilo del ácido malónico, 0,45 g

(1,90 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 5,7 μ l (0,06 mmol) de piperidina en etanol, y se calienta la preparación a reflujo durante 3,5 h. Se concentra la disolución de reacción y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice 60 (gradiente de fase móvil: ciclohexano $\rightarrow$ ciclohexano/acetato de etilo 2:1).

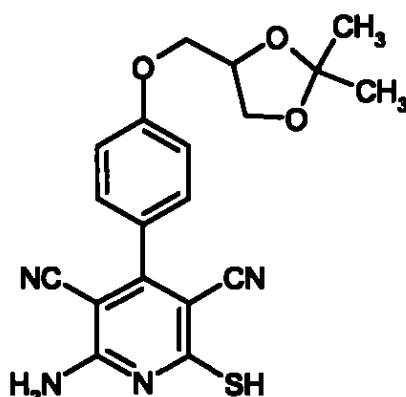
Rendimiento: 0,43 g (79% d. t.)

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,91 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 4,51 (m, 1H) 4,19 (dd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

EM (DCI , NH_3): m/z = 302 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Ejemplo 3A

2-Amino-4-{4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil}-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



Se disuelven 0,43 g (1,51 mmol) del compuesto del ejemplo 2A, 0,38 g (3,78 mmol) de cianotioacetamida y 0,38 g (3,7 mmol) de 4-metilmorfolina en 15 ml de etanol, y se agita la preparación a reflujo durante 6 h. Se concentra la disolución de reacción en rotavapor tras el enfriamiento, y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice 60. Después de la separación de los componentes secundarios (gradiente de fase móvil: ciclohexano $\rightarrow$ ciclohexano/acetato de etilo 1:1), se eluyen las fracciones de producto (gradiente de fase móvil: acetato de etilo $\rightarrow$ acetato de etilo/metanol 20:1). A

continuación, se realiza una purificación fina mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; gradiente de fase móvil: acetonitrilo/agua 10:90 $\rightarrow$ 95:5).

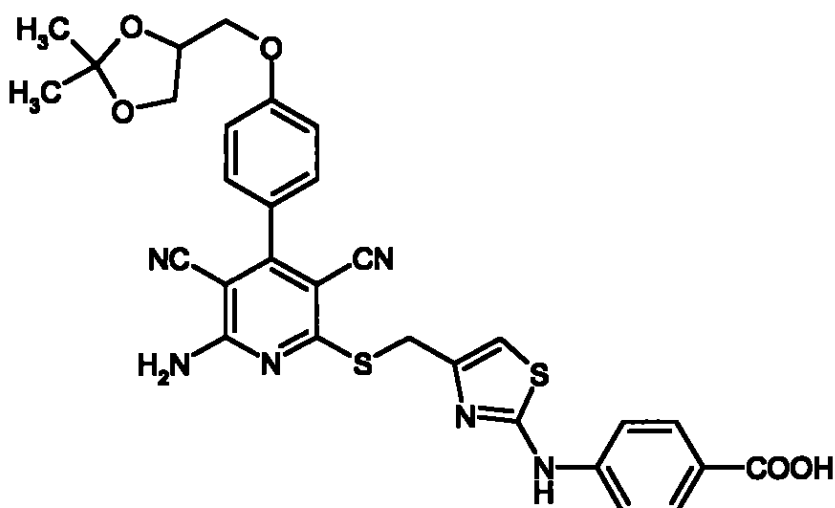
Rendimiento: 88 mg (15% d. t.)

5 RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,96 (s a, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,18-4,02 (m, 3H), 3,79 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 1,76 min; EM (ESIpos): m/z = 383 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 4A

Ácido 4-[(4-[[[(6-amino-3,5-diciano-4-{4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil]piridin-2-il)tio]metil]-1,3-tiazol-2-il)amino]benzoico



Se disuelven 177 mg (0,90 mmol) de 4-carboxifeniltiurea y 111 mg
 15 (0,87 mmol) de 1,3-dicloroacetona en 3 ml de DMF y se agita la disolución de reacción durante 60 min a 100°C. Después del enfriamiento, se añaden 230 mg (0,60 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 151 mg (1,80 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio, y se agita la preparación otras 16 h a TA. Se purifica por cromatografía directamente la mezcla de reacción mediante HPLC
 20 preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; gradiente de fase móvil: acetonitrilo/agua 10:90 $\rightarrow$ 95:5).

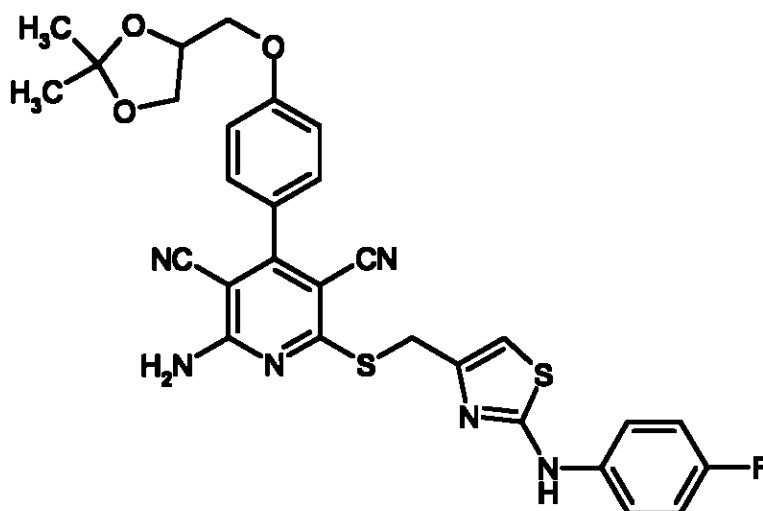
Rendimiento: 134 mg (36% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 12,5 (m, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,07 (s a, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

5 CL-EM (procedimiento 4): T_R = 2,51 min; EM (ESIpos): m/z = 615 [M+H]⁺.

Ejemplo 5A

2-Amino-4-{4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil}-6-[(2-[(4-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]tio]piridin-3,5-dicarbonitrilo



10

Se disuelven 102 mg (0,6 mmol) de 4-fluorofeniltiourea y 73,6 mg (0,58 mmol) de 1,3-dicloroacetona en 2,5 ml de etanol, y se agita la preparación a reflujo durante 60 min. Se deja enfriar y se concentra en rotavapor. Se recoge el residuo en 1,5 ml de DMF, se añaden 153 mg (0,4 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, se añaden 101 mg (1,2 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio, y se agita la disolución de reacción otras 16 h a TA. Se purifica directamente por cromatografía la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de fase móvil: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

20 Rendimiento: 62 mg (26% d. t.)

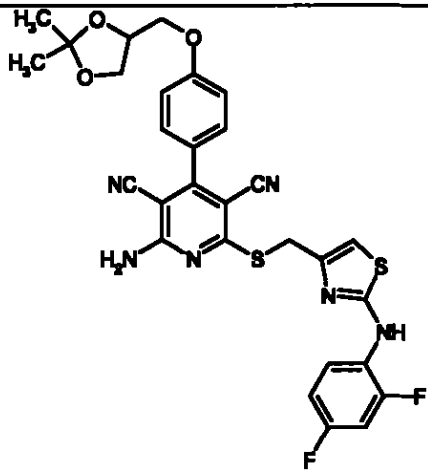
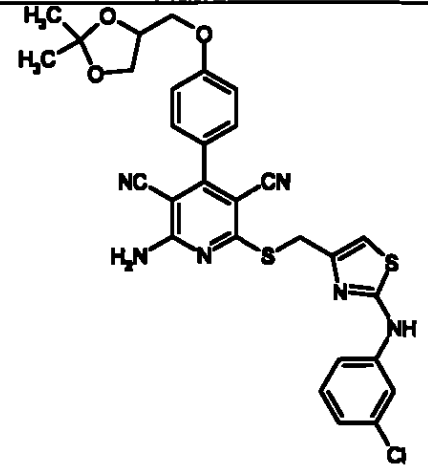
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,24 (s, 1H), 8,08 (s a, 2H), 7,62

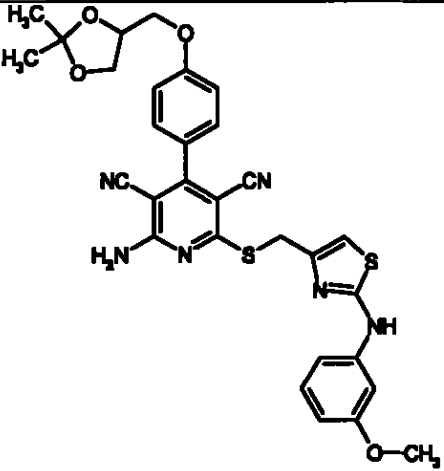
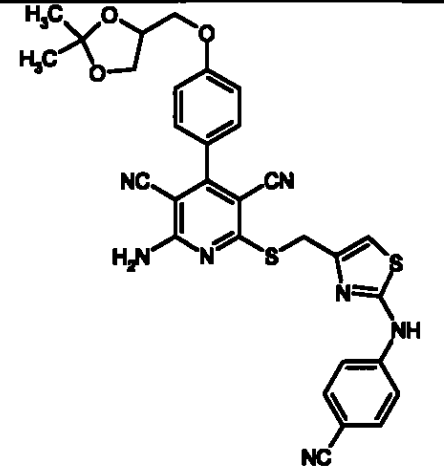
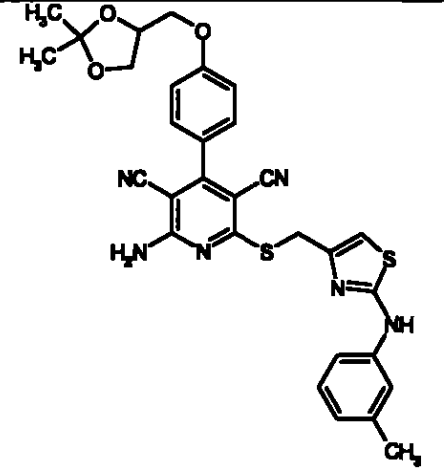
(dd, 2H), 7,47 (d; 2H), 7,13 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 4,49-4,39 (m, 3H), 4,10 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 2,51$ min; EM (ESIpos): $m/z = 589$ $[M+H]^+$.

5 Los ejemplos citados en la tabla 1 se fabrican a partir de los correspondientes compuestos de partida análogamente al ejemplo 5A:

Tabla 1

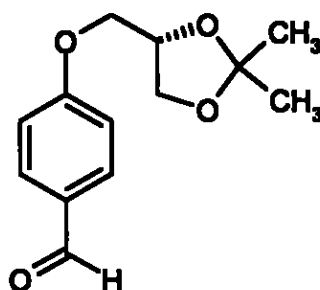
Nº ejemplo	Estructura	EM (ESI) $[M+H]^+$	CL-EM T_R [min] (procedimiento)	Rendimiento (% d. l.)
6A		607	2,62 (3)	39
7A		605	2,96 (4)	53

Nº ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (procedi- miento)	Rendimiento (% d. t.)
8A		601	2,80 (4)	40
9A		596	2,74 (4)	38
10A		585	2,89 (4)	46

Ejemplo 11A

(S)-4-[(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]benzaldehído

- 34 -



Se disuelven 1,79 g (14,6 mmol) de *p*-hidroxibenzaldehído en DMF absoluta (10 ml) y se mezclan con 14,2 g (102,5 mmol) de carbonato de potasio y 3,3 g (22,0 mmol) de (*R*)-(+)-4-clorometil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano.

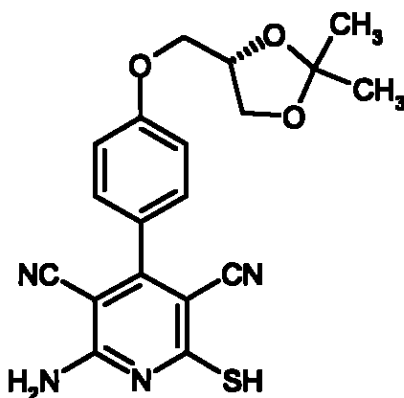
- 5 Se calienta durante 24 h a 150°C. A continuación, se concentra la preparación en rotavapor y se reparte el residuo entre diclorometano y agua. Se extrae con diclorometano (tres veces con 20 ml cada vez), se lava con una disolución sat. de sal común y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. Después de la separación del disolvente en
- 10 rotavapor, se purifica por cromatografía el producto bruto en gel de sílice 60 (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 5:1).

Rendimiento: 2,12 g (61% d. t.)

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 1,97$ min; EM (ESIpos): $m/z = 237$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 12A

(*S*)-2-Amino-4-{4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil}-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



Se disuelven 1,52 g (6,43 mmol) del compuesto del ejemplo 11A, 1,29

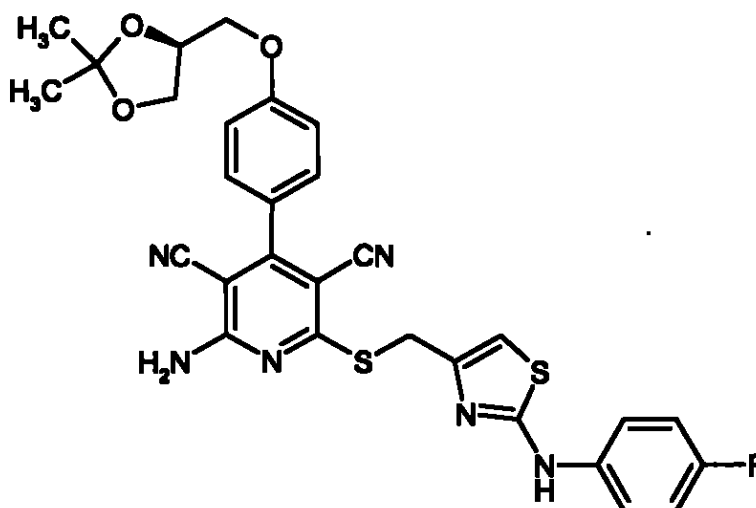
g (12,9 mmol) de cianotioacetamida y 1,3 g (12,9 mmol) de 4-metilmorfolina en 15 ml de etanol, y se agita la preparación durante 3 h a reflujo. Después, se agita durante 18 h a TA. Se concentra la disolución de reacción en rotavapor y se purifica por cromatografía el residuo en gel de sílice 60 (fase 5 móvil: diclorometano/etanol 10:1).

Rendimiento: 1,06 g (43% d. t.)

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,75$ min; EM (ESIpos): $m/z = 383$ $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 13A**

(S)-2-Amino-4-{4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil}-6-[(2-[(4-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]tio]piridin-3,5-dicarbonitrilo



La síntesis se realiza análogamente al ejemplo 5A a partir del material 15 de partida enantioméricamente puro del ejemplo 12A.

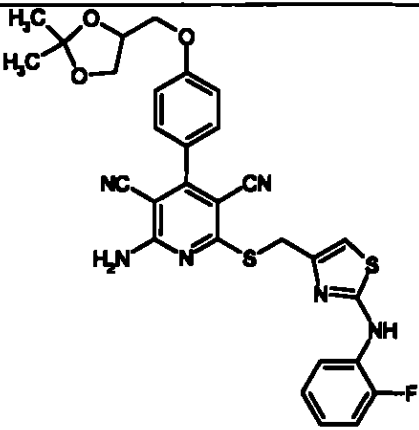
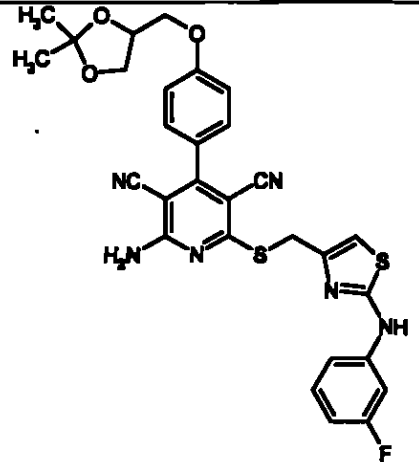
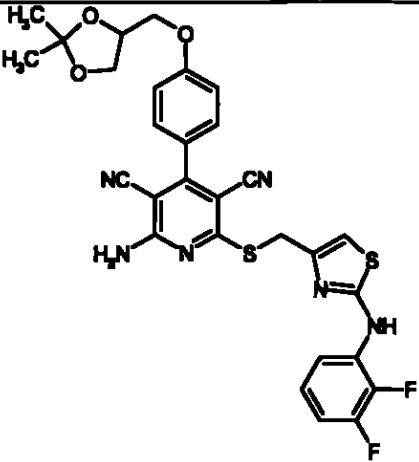
Rendimiento: 47% d. t.

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 2,58$ min; EM (ESIpos): $m/z = 589$ $[M+H]^+$.

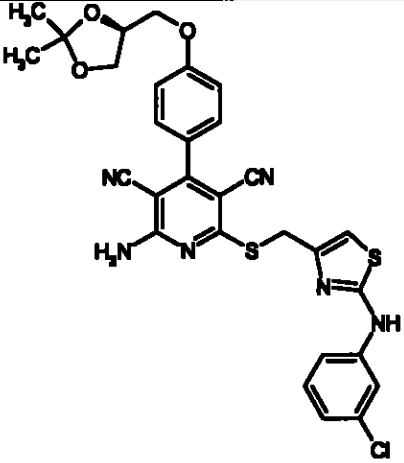
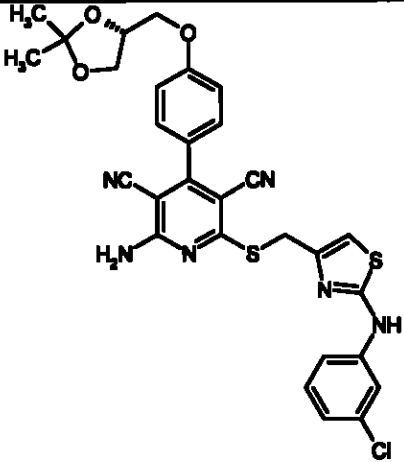
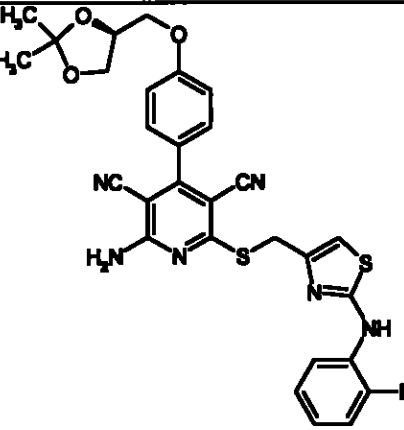
Los ejemplos citados en la tabla 2 se fabrican a partir de los 20 correspondientes compuestos de partida análogamente al ejemplo 5A o 13A o bien los correspondientes enantiómeros:

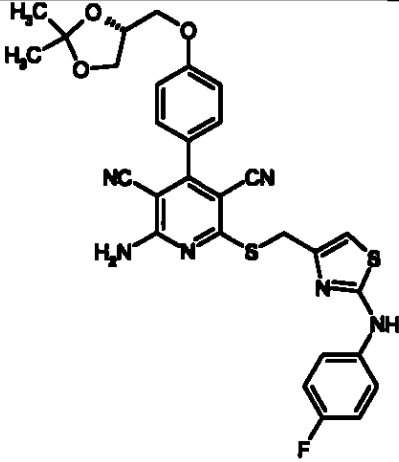
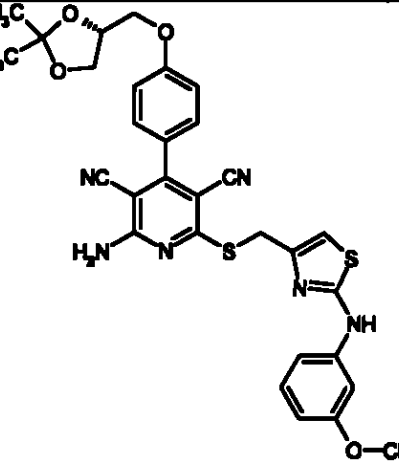
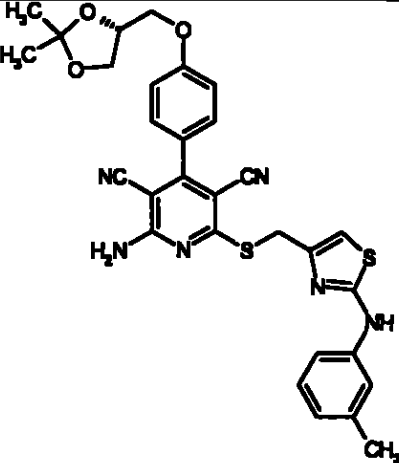
54
53

Tabla 2

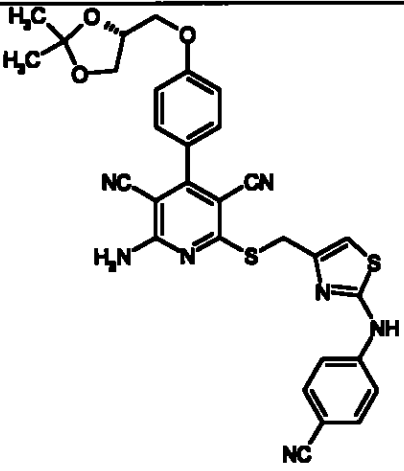
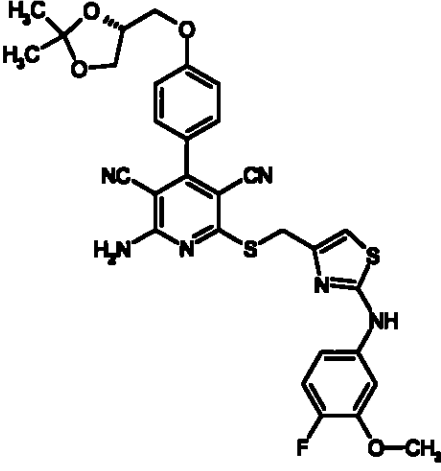
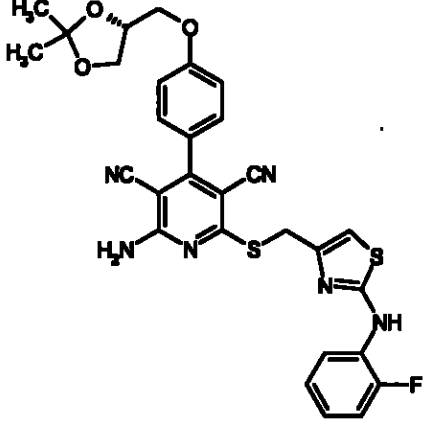
N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (procedi- miento)	Rendimiento (% d.t.)
14A		589	2,77 (2)	50
15A		589	2,60 (3)	36
16A		607	2,64 (3)	52

88
54

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (procedi- miento)	Rendimiento (% d.t.)
17A		605	2,71 (3)	33
18A		605	2,71 (3)	54
19A		589	2,76 (2)	61

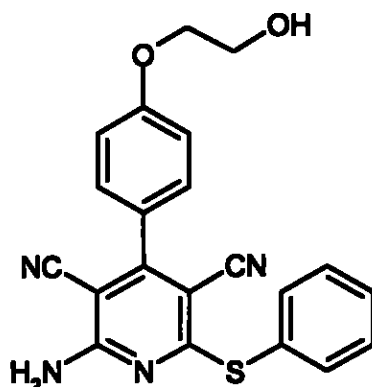
N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (procedi- miento)	Rendimiento (% d.t.)
23A		589	2,58 (3)	80
24A		601	2,88 (4)	67
25A		585	3,01 (4)	62

580
57

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (procedi- miento)	Rendimiento (% d.t.)
26A		596	2,84 (4)	45
27A		619	2,79 (4)	68
28A		589	2,80 (4)	66

Ejemplo 29A

2-Amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-feniltiopiridin-3,5-dicarbonitrilo



Se disuelven 0,765 g (11,6 mmol) dinitrilo del ácido malónico, 1,28 g (11,6 mmol) de tiofenol y 2,48 g (11,6 mmol) de 2-[4-(2-hidroxiutoxi)benziliden]malononitrilo [Fabricación según el documento WO 03/053441, ejemplo 6 / procedimiento 2, 1ª etapa] en 15 ml de etanol, y se mezclan con 0,03 ml de trietilamina. Se agita la preparación durante 2 h a reflujo. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción y el residuo se lava con etanol y se seca.

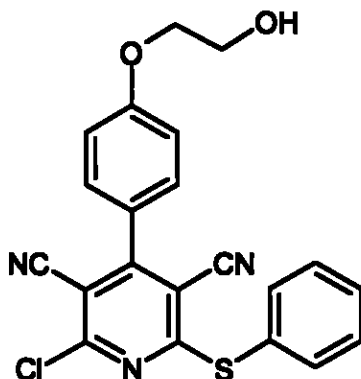
Rendimiento: 2,07 g (46% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,76 (s a, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 4,93 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 2,02 min; EM (ESIpos): m/z = 389 [M+H]⁺.

Ejemplo 30A

2-Cloro-4-[4-(2-hidroxiutoxi)fenil]-6-feniltiopiridin-3,5-dicarbonitrilo



Se disuelven 2,07 g (5,33 mmol) del compuesto del ejemplo 29A en 11 ml de DMF absoluta y se mezclan con 4,30 g (32,0 mmol) de cloruro de cobre

(II) anhidro y 2,71 ml (32,0 mmol) de nitrito de isoamilo. Se agita la preparación durante 18 h a 40°C. Después se concentra la disolución de reacción en rotavapor y se añade el residuo a ácido clorhídrico 1 N. Se extrae tres veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas combinadas con
5 ácido clorhídrico 1 N y disolución de sal común. Después del secado sobre sulfato de magnesio, se separa el disolvente en rotavapor. Se purifica por cromatografía el producto bruto en gel de sílice 60 (fase móvil: diclorometano/etanol 20:1).

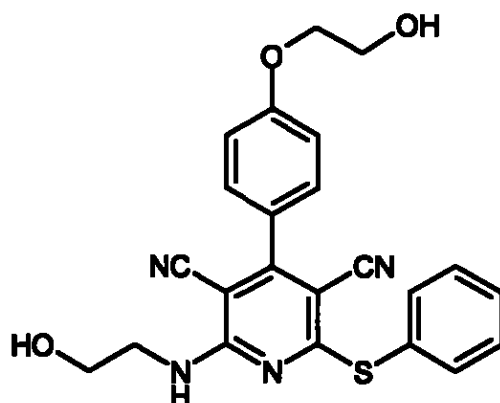
Rendimiento: 1,29 g (59% d. t.)

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,60 (m, 7H), 7,20 (d, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,76 (t, 2H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 2,38 min; EM (ESIpos): m/z = 408 [M+H]⁺.

Ejemplo 31A

15 2-(2-Hidroxietoxi)amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-feniltiopiridin-3,5-dicarbonitrilo



Se disuelven 0,50 g (1,23 mmol) del compuesto del ejemplo 30A en 1,5 ml de DMF y se mezclan con 0,16 ml (2,70 mmol) de 2-hidroxietilamina. Se
20 deja agitar durante 20 min y se añaden después 2 ml de metanol y 4 ml de agua. Se separa por filtración el precipitado, se lava con metanol y se seca.

Rendimiento: 0,36 g (68% d. t.)

61
60

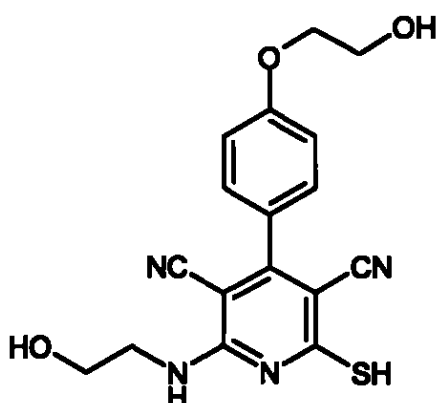
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,94 (s a, 1H), 7,55 (m, 7H), 7,13 (d, 2H), 4,93 (t, 1H), 4,49 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,00 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 2,33 min; EM (ESIpos): m/z = 433

5 [M+H]⁺.

Ejemplo 32A

2-(2-Hidroxietoxi)amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



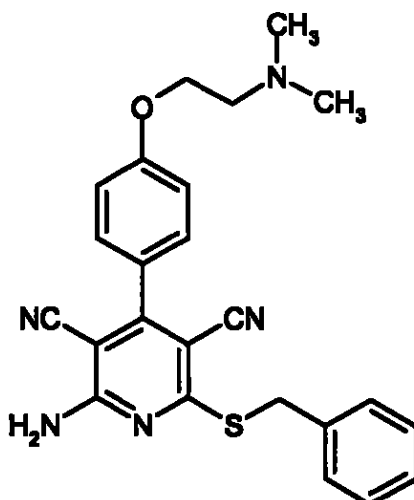
10 Se disuelven 0,30 g (0,70 mmol) del compuesto del ejemplo 31A en 2 ml de DMF y se mezclan con 0,19 g (2,43 mmol) de sulfuro de sodio. Se agita la preparación durante 2 h a 80°C, y a continuación durante 12 h a TA. Después, se añade ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y se separa por filtración el precipitado.

15 Rendimiento: 0,25 g (72% d. t.)

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z = 357 [M+H]⁺.

Ejemplo 33A

2-Amino-6-(benciltio)-4-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}piridin-3,5-dicarbonitrilo



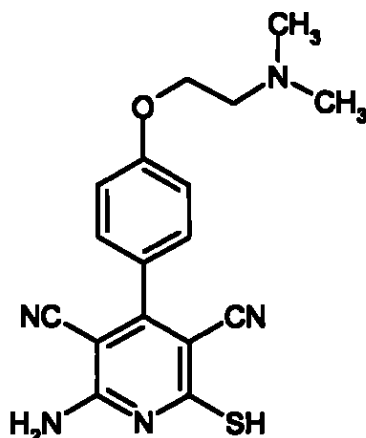
Se añaden 6,31 g (56,2 mmol) de *terc*-butilato de potasio a una
disolución de 8,39 g (23,4 mmol) de 2-amino-6-(benciltio)-4-(4-
hidroxifenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo [Fabricación según el documento WO
5 01/25210, ejemplo A 383, a partir de 2-amino-4-(4-hidroxifenil)-6-
mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo y bromuro de bencilo] en 105,5 ml de etanol.
Se agita durante 1 h a TA y después se añaden 4,05 g (28,1 mmol) de
clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetilo. A continuación, se agita 3 veces
a +78°C. Se filtra la mezcla de reacción tras el enfriamiento, y se concentra el
10 filtrado en rotavapor. La purificación del residuo se realiza directamente
mediante HPLC preparativa (columna: Merck 210 g RP Kieselgel Gromsil 120
ODS-4 HR 10 µm, 50 mm x 200 mm; eluyente A = agua + 0,1% de ácido
fórmico, eluyente B = acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% B → 5 min 10% B → 6
min 90% B → 22 min 90% B → 22 min 10% B → 28 min 10% B; velocidad de
15 flujo: 110 ml/min; longitud de onda: 220 nm).

Rendimiento: 3,55 g (35% d. t.)

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,57$ min; EM (ESIpos): $m/z = 430$
[M+H]⁺.

Ejemplo 34A

20 2-Amino-4-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



Se añaden 0,97 g (12,41 mmol) de sulfuro de sodio a una disolución de 3,56 g (8,28 mmol) del compuesto del ejemplo 33A en 13 ml de DMF secada.

Se agita la mezcla de reacción durante 2 h a +80°C. Después del enfriamiento

- 5 a TA, se mezcla la mezcla de reacción con 2 ml de ácido clorhídrico al 37%, apareciendo un calentamiento a 65°C. Después de la adición de 2,6 ml de agua, se enfría la mezcla de reacción de nuevo a TA. Después de la adición de otros 5 ml de agua, se lava con 5 ml de acetato de etilo y se ajusta a alcalinidad mediante la adición de lejía de sosa al 40%. Precipitan cristales
- 10 que se separan por filtración con succión y se lavan con 10 ml de agua y 10 ml de dietiléter, y a continuación se secan a vacío. Se concentra el filtrado en rotavapor y se agita con poca agua. Los cristales obtenidos se separan por filtración con succión, se lavan con 10 ml de agua y dietiléter cada uno y se secan a vacío.

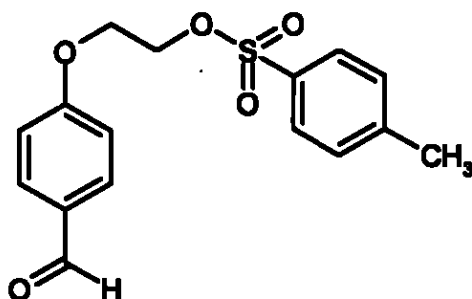
- 15 Rendimiento: 0,38 g (13% d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,77 (s a, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,92 (s a, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,21 (s a, 2H), 2,64 (s, 6H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 0,83 min; EM (ESIpos): m/z = 340 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 35A**

Sulfonato de 2-(4-formilfenoxi)etil-4-metilfenilo



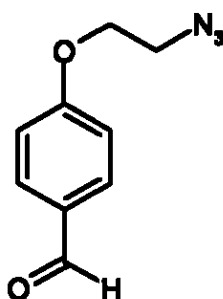
Se añaden gota a gota a TA consecutivamente y con agitación 12,6 ml (90,3 mmol) de trietilamina y una disolución de 13,77 g (72,2 mmol) de cloruro de tolueno-4-sulfonilo en 200 ml de diclorometano a una disolución de 10,0 g (60,2 mmol) de 4-(2-hidroxietoxi)benzaldehído en 300 ml de diclorometano. Se agita a mezcla de reacción durante 12 h a TA. Después de la adición de 0,15 g (1,2 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, se agita durante otras 4 h a TA. Después, se añaden 250 ml de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la mezcla tres veces con 100 ml cada vez de diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de la separación del disolvente en rotavapor, se purifica por cromatografía el producto bruto en gel de sílice 60 (gradiente de fase móvil: ciclohexano → acetato de etilo).

Rendimiento: 12,34 g (64% d. t.)

HPLC (procedimiento 6): $T_R = 4,57$ min; EM (ESIpos): $m/z = 321$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 36A

4-(2-Azidoetoxi)benzaldehído



Se agitan durante 12 h a TA una disolución de 5,0 g (15,61 mmol) del

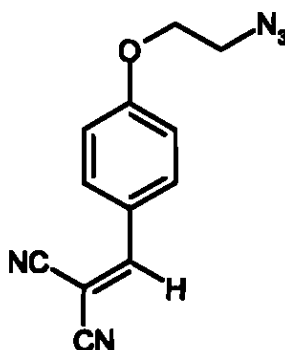
compuesto del ejemplo 35A y 2,03 g (31,22 mmol) de azida de sodio en 100 ml de DMF secada. Se concentra la mezcla de reacción en rotavapor y se suspende el residuo con aproximadamente 20 ml de agua. Después de una extracción triple con 30 ml de dietiléter cada vez, se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con 10 ml de agua cada vez y una vez con 10 ml de disolución saturada de sal común. Después de secar sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente en rotavapor.

Rendimiento 3,02 g (98% d. t.)

HPLC (procedimiento 7): $T_R = 4,14$ min; EM (DCI): $m/z = 209$ $[M+NH_4]^+$.

10 Ejemplo 37A

[4-(2-Azidoetoxy)benciliden]malononitrilo



Se añaden gota a gota 47 μ l (0,47 mmol) de piperidina a una disolución de 3,02 g (15,79 mmol) del compuesto del ejemplo 36A y 1,09 g (16,42 mmol) de dinitrilo del ácido malónico en 100 ml de etanol, y se agita la mezcla de reacción durante 3,5 h a $+78^\circ\text{C}$. La disolución se colorea en este momento de rojo anaranjado. Después de enfriamiento a TA, se deja reposar la disolución sin agitación durante 20 h. Se forma un precipitado incoloro. Se concentra la suspensión bruta en rotavapor a la mitad del volumen original, y se completa la cristalización con enfriamiento en baño de hielo. Se separa por filtración con succión el precipitado obtenido y se lava dos veces con 20 ml de etanol cada vez y dos veces con 20 ml de metil-terc-butiléter cada vez.

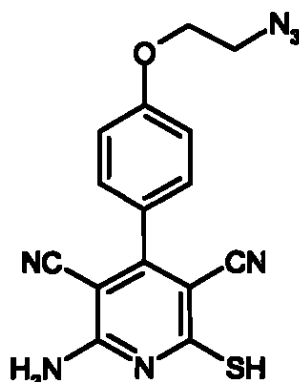
Rendimiento: 2,38 g (63% d. t.)

66
65

EM (DCI): $m/z = 257$ $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 38A

2-Amino-4-[4-(2-azidoetoxy)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



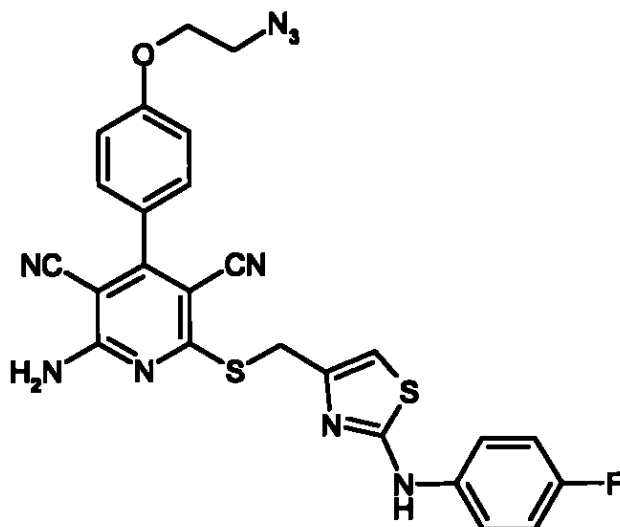
- 5 Se agitan una disolución de 2,39 g (9,98 mmol) del compuesto del ejemplo 37A y 2,50 g (24,92 mmol) de cianotioacetamida en 100 ml de etanol a +78°C. Después del enfriamiento a TA y 12 h de reposo sin agitación, se concentra la mezcla de reacción en rotavapor. Se recristaliza el residuo con aproximadamente 30 ml de etanol. Se separa por filtración con succión el
- 10 precipitado obtenido y se lava dos veces con 10 ml de metil-*tert*-butiléter cada vez..

Rendimiento: 2,04 g (61% d. t.)

EM (DCI): $m/z = 355$ $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 39A

- 15 **2-Amino-4-[4-(2-azidoetoxy)fenil]-6-[(2-[(4-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]tio]piridin-3,5-dicarbonitrilo**



Se agitan una disolución de 74 mg (0,44 mmol) de 4-fluorofeniltiourea y 55 mg (0,44 mmol) de 1,3-dicloracetona en 5 ml de etanol durante 60 min a +85°C. Después de la separación del disolvente en rotavapor, se recoge el residuo en 5 ml de DMF, se mezcla con 105 mg (0,31 mmol) del compuesto del ejemplo 38A y 78 mg (0,93 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y después se agita durante 20 h a TA. A continuación, se añade la preparación a 15 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo (tres veces con 15 ml cada vez) y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. Después de la separación del disolvente en rotavapor, se purifica por cromatografía el producto bruto en gel de sílice 60 (gradiente de fase móvil: diclorometano/etanol 200:1 → 20:1).

Rendimiento: 79 mg (47% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,22 (s, 1H), 8,27-7,86 (s a, 2H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,17-7,08 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,31-4,22 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H).

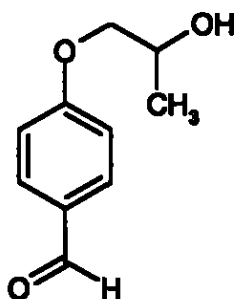
CL-EM (procedimiento 2): T_R = 2,72 min; EM (ESIpos): m/z = 544 [M+H]⁺.

Ejemplo 40A

4-(2-Hidroxipropoxi)benzaldehído

68
67

- 51 -



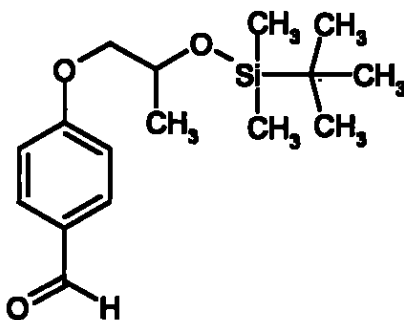
Se añaden 18,30 g (172,6 mmol) de carbonato de sodio a una disolución de 7,03 g (57,5 mmol) de *p*-hidroxibenzaldehído y 6,80 g (71,9 mmol) de 1-cloro-2-propanol (tecn., aproximadamente 70%, mezcla isomérica con 2-cloro-1-propanol) en 125 ml de DMF secada, y se agita la preparación durante 20 h a +130°C. Después del enfriamiento a TA, se mezcla la mezcla con 100 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo (tres veces, 100 ml cada vez). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. Después de la separación en rotavapor, se purifica por cromatografía el producto bruto en gel de sílice 60 (gradiente de fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 2:1).

Rendimiento: 4,60 g (44% d. t., mezcla isomérica en relación 75:25).

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,63$ min; EM (ESIpos): $m/z = 181$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 41A

4-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]propoxi)benzaldehído



Se añaden consecutivamente 5,39 g (35,7 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo y 3,30 g (48,5 mmol) de imidazol a una disolución de 4,60 g (25,5 mmol) del compuesto del ejemplo 40A en 120 ml de dimetilformamida

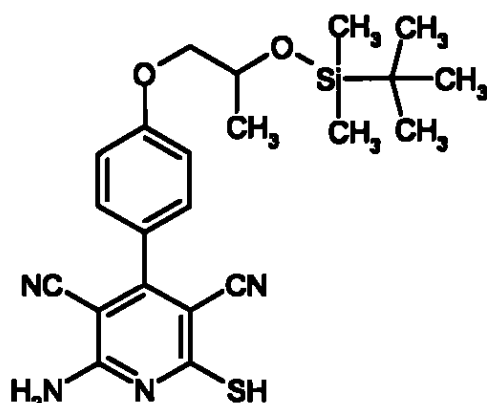
secada, y se agita la mezcla durante 20 h a TA. A continuación, se mezcla la mezcla de reacción con 100 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con dietiléter (tres veces, 100 ml cada vez). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. Después de la
5 separación del disolvente en rotavapor, se purifica por cromatografía el producto bruto en gel de sílice (gradiente de fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 50:1 → 10:1).

Rendimiento: 4,00 g (53% d. t., mezcla isomérica en relación 86:14)

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 3,29$ min; EM (ESIpos): $m/z = 295$
10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42A

2-Amino-4-[4-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]propoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



15 Se agitan una disolución de 1,77 g (5,99 mmol) del compuesto del ejemplo 41A y 1,26 g (12,59 mmol) de cianotioacetamida en 25 ml de etanol durante 6 h a +78°C. A continuación, se enfría a TA y se agita durante otras 20 h a esa temperatura. Se separa por filtración con succión el precipitado formado y se lava con dietiléter frío. Se obtiene producto adicional a partir de
20 la disolución de filtrado concentrada mediante purificación cromatográfica en gel de sílice 60 (gradiente de fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1 → 1:4).

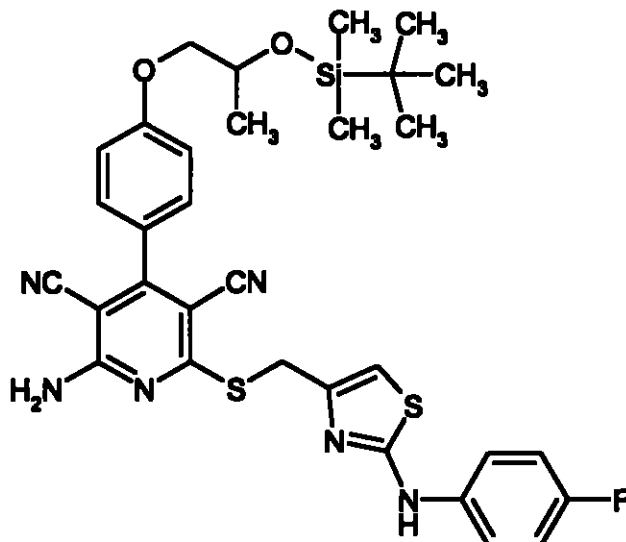
70
69

Rendimiento: 0,25 g (9% d. t., mezcla isomérica)

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 2,71$ min, $2,77$ min; EM (ESIpos): $m/z = 430$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 43A

- 5 2-Amino-4-[4-(2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)propoxi)fenil]-6-[(2-[(4-fluorofenil)-amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]tio]piridin-3,5-dicarbonitrilo



- Se agita una disolución de 78,6 mg (0,46 mmol) de 4-fluorofeniltiourea y 56,0 mg (0,44 mmol) de 1,3-dicloroacetona en 2 ml de DMF secada durante
10 3 h a $+80^{\circ}\text{C}$. Después del enfriamiento a TA, se añaden 370 mg (0,42 mmol) del compuesto del ejemplo 42A y a continuación se agita la preparación durante 20 h a TA. Se purifica por cromatografía directamente la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa doble (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / $15\text{ }\mu\text{m}$; gradiente de fase móvil: acetonitrilo/agua 10:90 $\rightarrow$ 95:5).

- 15 Rendimiento: 0,44 g (14% d. t.)

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,21$ (s, 1H), 8,18-7,93 (s a, 2H), 7,60 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,12 (t, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 1,18 (d, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,08 (d, 6H).

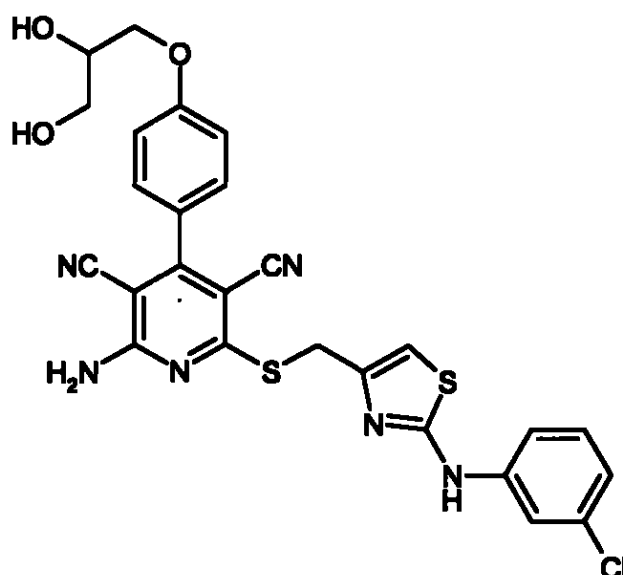
- 20 CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 7,35$ min; EM (ESIpos): $m/z = 647$

$[M+H]^+$.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

2-Amino-6-[[[2-[(3-clorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil]tio]-4-[4-(2,3-
5 dihidroxipropoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



Se añaden 2 ml de ácido acético glacial y 90 mg (0,15 mmol) del
compuesto del ejemplo 7A a 1 ml de agua, y se agita la preparación durante
16 h a TA. Se concentra y se purifica por cromatografía el residuo en gel de
10 sílice 60 (gradiente de fase móvil: diclorometano → diclorometano/metanol
10:1).

Rendimiento: 30 mg (36% d. t.)

Pf.: 192-194°C

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,42 (s, 1H), 8,06 (s a, 2H), 7,82 (s,
15 1H), 7,45 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,99 (d,
1H), 4,68 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (m, 1H),
3,46 (dd, 2H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 2,17 min; EM (ESIpos): m/z = 565
 $[M+H]^+$.

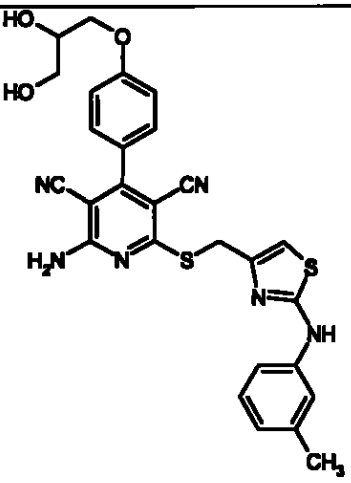
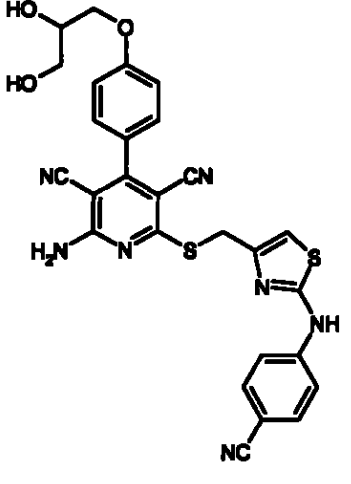
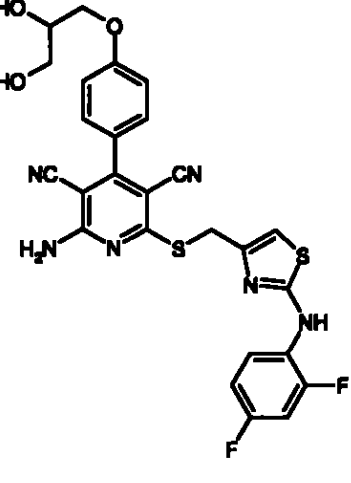
20 Los ejemplos citados en la tabla 3 se fabrican a partir de los

22
71

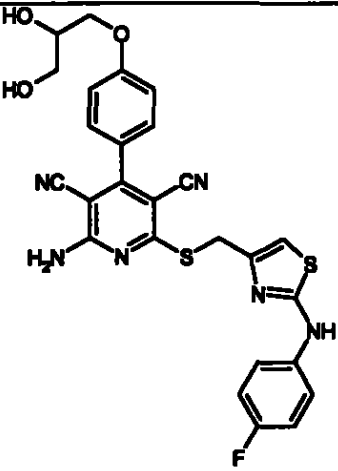
correspondientes compuestos de partida análogamente al ejemplo 1:

23
72

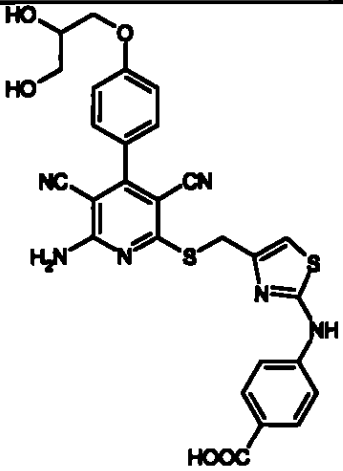
Tabla 3

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d. t.)
2		545	2,29 (2)		77
3		556	2,16 (2)		63
4		567	2,26 (2)		98

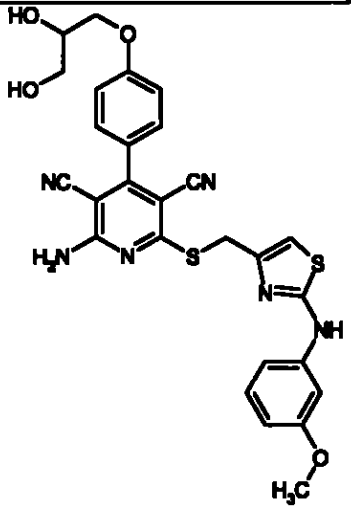
72
73

Nº ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d. t.)
5		549	2,30 (4)	δ (400 MHz, DMSO-d ₆) = 10,24 (s, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,61 (dd, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,18-7,05 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,46 (dd, 2H).	83

75
74

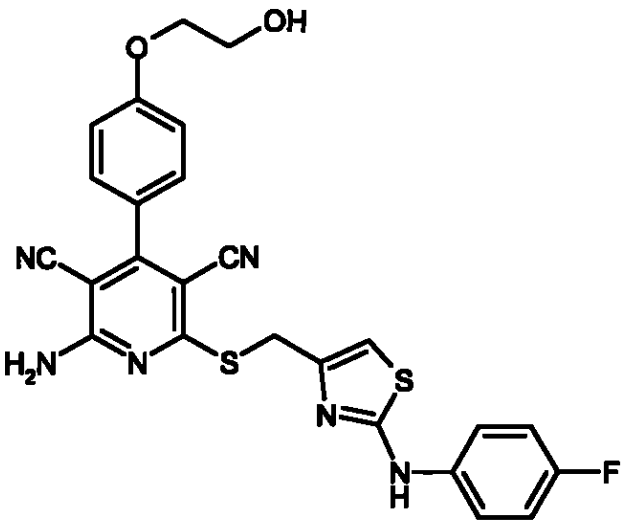
N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d. t.)
6		575	2,02 (4)	δ (400 MHz, DMSO-d ₆) = 10,63 (s, 1H), 8,10 (s a, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,71 (m a, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,04 (m, 1H).	67

36
75

Nº ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rend- miento (% d. t.)
7		561	2,28 (4)		87

Ejemplo 8

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



5 Se añaden 244 mg (1,92 mmol) de 1,3-dicloroacetona a una disolución de 327 mg (1,92 mmol) de 4-fluorofeniltiourea en 8 ml de etanol, y se agita la preparación durante 1 h a reflujo. Se concentra, se disuelve el residuo en 4 ml de DMF, se añaden 429 mg (1,37 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (para fabricación, véase el documento WO

77
76

03/053441, ejemplo 6 / procedimiento 1, 1ª etapa) y 346 mg (4,1 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio, y se agita durante una noche a TA. Después de la adición de agua, se decanta el precipitado y se tritura el residuo con diclorometano. Después de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: 5 diclorometano/metanol 50:1), se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido amarillento.

Rendimiento: 316 mg (44% d. t.)

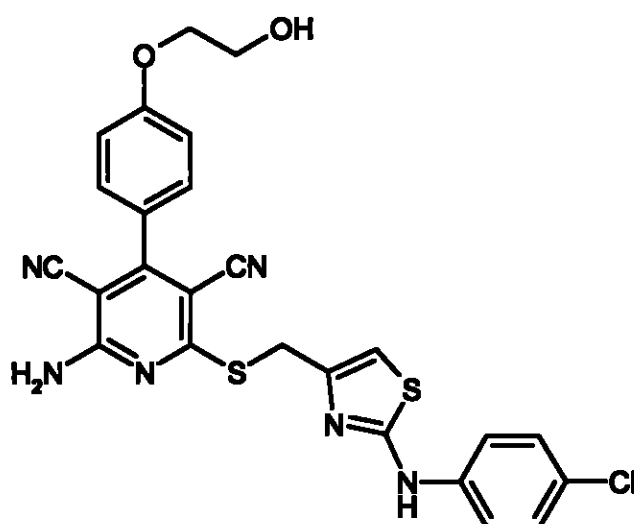
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,24$ min

10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,23$ (s, 1H), 8,1 (s a, 2H), 7,62 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,12 (dd, 4H), 6,96 (s, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,74 (c, 2H).

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 2,39$ min; EM (ESIpos): $m/z = 519$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

15 2-Amino-6-[[[2-[(4-clorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil]tio]-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



20 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 8 mediante la reacción de 179 mg (0,96 mmol) de 4-clorofeniltiourea con 122 mg (0,96 mmol) de 1,3-dicloroacetona en etanol y la posterior reacción con 150 mg (0,48 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-

78
77

dicarbonitrilo.

Rendimiento: 60 mg (12% d. t.)

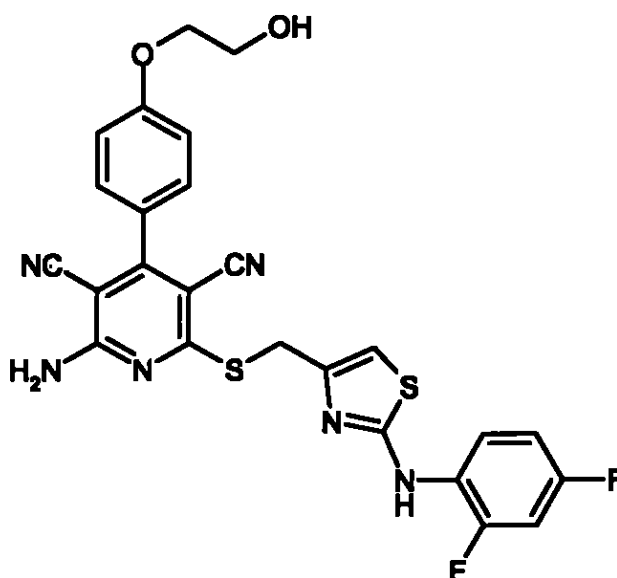
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,44$ min

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,37$ (s, 1H), 8,1 (s a, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,75 (c, 2H).

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 2,31$ min; EM (ESIpos): $m/z = 535$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

10 2-Amino-6-[[{2-[(2,4-difluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil}tio]-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-piridin-3,5-dicarbonitrilo



Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 8 mediante la reacción de 169 mg (0,90 mmol) de 2,4-difluorofeniltiourea con 114 mg (0,90 mmol) de 1,3-dicloroacetona en etanol y la posterior reacción con 200 mg (0,64 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo.

Rendimiento: 126 mg (36% d.t.)

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,31$ min

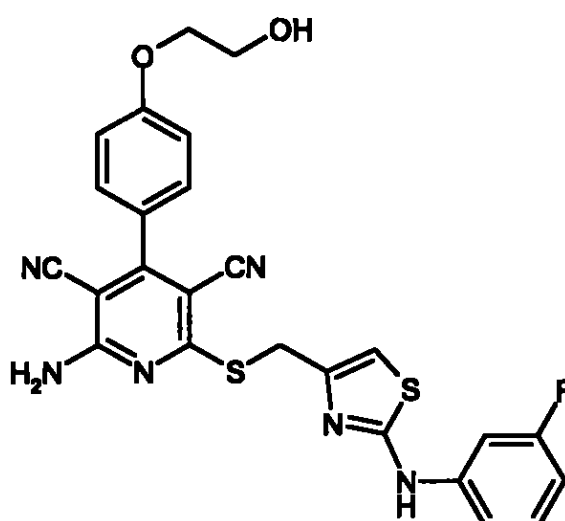
20 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,97$ (s, 1H), 8,34 (dt, 1H), 8,1 (s a,

2H), 7,47 (d, 2H), 7,30 (dq, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,04 (t a, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,74 (q, 2H).

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 2,21$ min; EM (ESIpos): $m/z = 537$ $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 11**

2-Amino-6-[[2-[(3-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil]tio-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 8 mediante la reacción de 153 mg (0,90 mmol) de 3-fluorofeniltiourea con 114 mg (0,90 mmol) de 1,3-dicloroacetona en etanol y la posterior reacción con 200 mg (0,64 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo.

Rendimiento: 80 mg (24% d.t.)

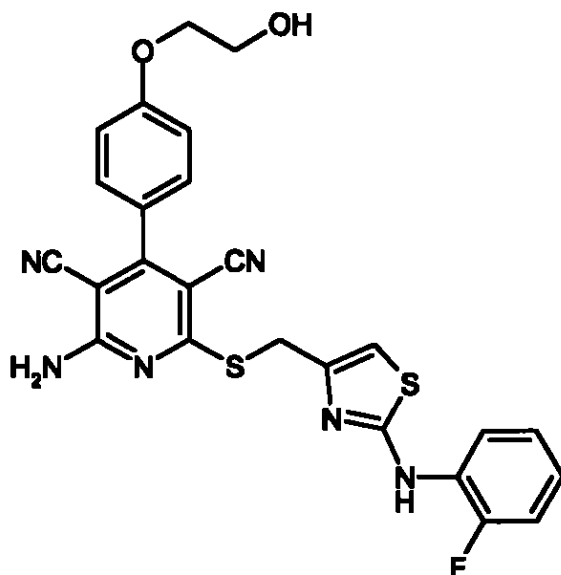
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,36$ min

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,46$ (s, 1H), 8,1 (s a, 2H), 7,66 (dt, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,35-7,21 (m, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,74 (dt, 1H), 4,92 (s a, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,74 (t, 2H).

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 2,20$ min; EM (ESIpos): $m/z = 519$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

2-Amino-6-[[[2-[(2-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil]tio]-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 8 mediante la reacción de 153 mg (0,90 mmol) de 2-fluorofeniltiourea con 114 mg (0,90 mmol) de 1,3-dicloroacetona en etanol y la posterior reacción con 200 mg (0,64 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo.

Rendimiento: 170 mg (51% d.t.)

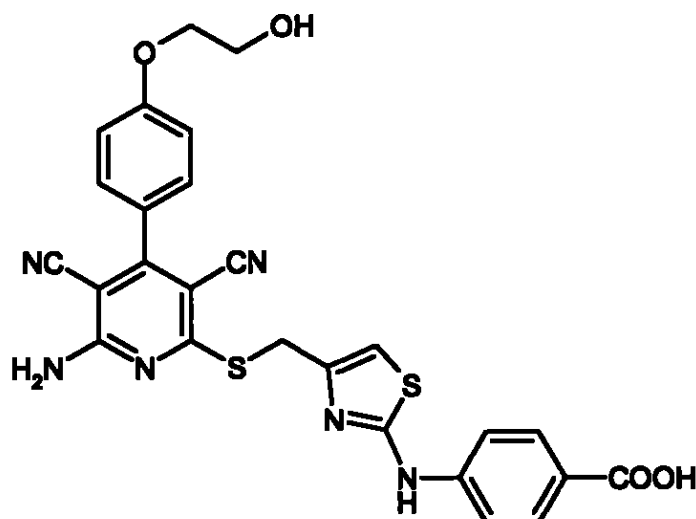
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,28$ min

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,99$ (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,1 (s a, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 7,02-6,96 (m, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,74 (t, 2H).

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 2,16$ min; EM (ESIpos): $m/z = 519$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13

Ácido 4-({4-[[[6-amino-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-2-il]tio]metil]-1,3-tiazol-2-il}amino)benzoico



Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 8 mediante la reacción de 176 mg (0,90 mmol) de ácido 4-[(aminocarbonotioil)amino]benzoico con 114 mg (0,90 mmol) de 1,3-dicloroacetona en etanol y la posterior reacción con 200 mg (0,64 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxiutoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo.

Rendimiento: 45 mg (13% d.t.)

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 3,81$ min

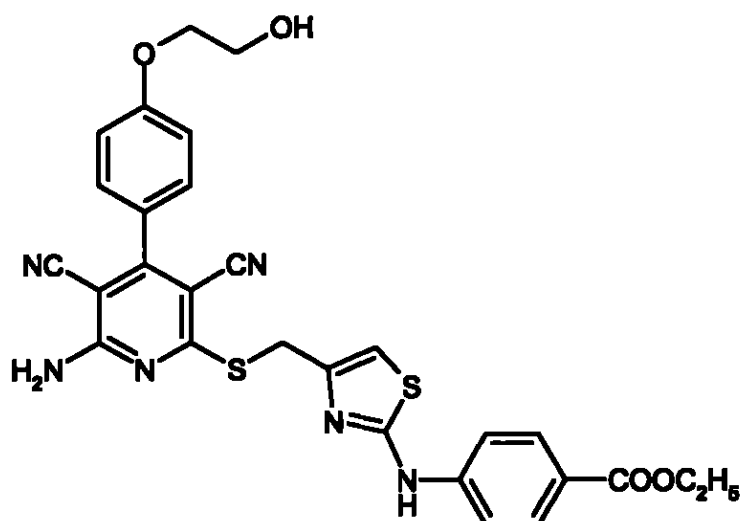
RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,6$ (s a, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,1 (s a, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,74 (t, 2H).

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 1,97$ min; EM (ESIpos): $m/z = 545$ $[M+H]^+$.

Como componente secundario se forma en esta reacción éster etílico del ácido 4-({4-[(6-amino-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxiutoxi)fenil]piridin-2-il)tio]metil}-1,3-tiazol-2-il)amino)benzoico (véase el ejemplo 14).

Ejemplo 14

Éster etílico del ácido 4-({4-[(6-amino-3,5-diciano-4-[4-(2-hidroxiutoxi)fenil]piridin-2-il)tio]metil}-1,3-tiazol-2-il)amino)benzoico



Como se describe en el ejemplo 13, se obtiene el compuesto del título como componente secundario en la reacción de 176 mg (0,90 mmol) de ácido 4-[(aminocarbonotioil)amino]benzoico con 114 mg (0,90 mmol) de 1,3-dicloroacetona en etanol y la posterior reacción con 200 mg (0,64 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo.

Rendimiento: 59 mg (16% d.t.)

HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,32$ min

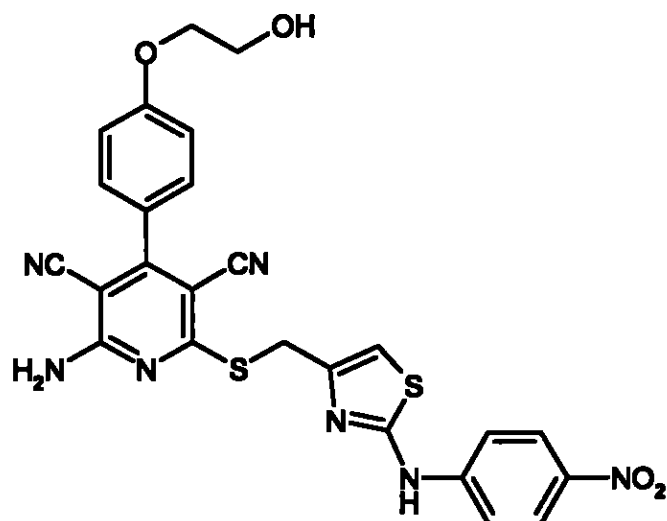
RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,67$ (s, 1H), 8,1 (s a, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,13-7,07 (m, 3H), 4,91 (s a, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 1,29 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 2,46$ min; EM (ESIpos): $m/z = 573$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

2-Amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[[[2-[(4-nitrofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil]tio]piridin-3,5-dicarbonitrilo

83
82



Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 8 mediante la reacción de 177 mg (0,90 mmol) de 4-nitrofeniltiourea con 114 mg (0,90 mmol) de 1,3-dicloroacetona en etanol y la posterior reacción con 200 mg (0,64 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo.

Rendimiento: 67 mg (19% d.t.)

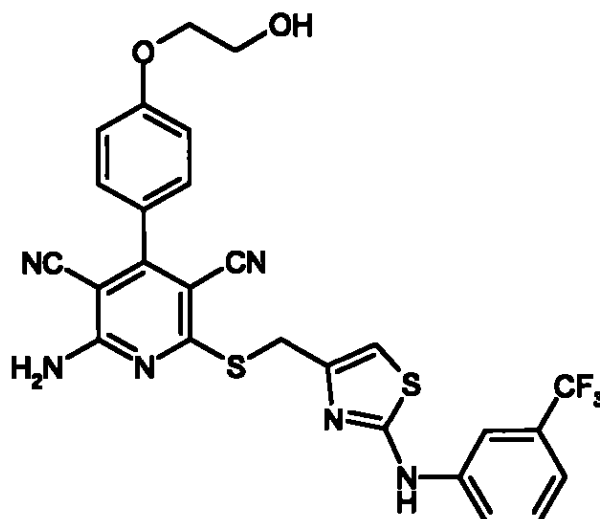
HPLC (procedimiento 1): $T_R = 4,23$ min

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11,03$ (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,1 (s a, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,74 (q, 2H).

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 2,39$ min; EM (ESIpos): $m/z = 546$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

2-Amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-[[[2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1,3-tiazol-4-il]metil]tio]piridin-3,5-dicarbonitrilo



Se mezclan 44 mg (0,2 mmol) de 3-trifluorometiltiourea con una disolución de 25,4 mg (0,2 mmol) de 1,3-dicloroacetona en 0,5 ml de DMF. Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 80°C. Después del enfriamiento, se añaden 62,5 mg (0,2 mmol) de 2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo en 0,2 ml de DMF y 67 mg (0,8 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. Después de agitar a TA durante una noche, se filtra la mezcla de reacción y se purifica mediante HPLC preparativa (columna: GROMSIL 120 ODS-HE-4, 5 µm, 20 x 50 mm; detección UV: 220 nm; 700 µl de volumen de inyección; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitril; gradiente: 0 min 10% B → 1,5 min 10% B → 5,5 min 90% B → 7 min 90% B → 7,1 min 10% B → 8 min 10% B; velocidad de flujo: 25 ml/min). Se concentran a vacío las fracciones que contienen producto.

Rendimiento: 71,6 mg (63% d.t.)

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 2,56$ min; EM (ESIpos): $m/z = 569$ $[M+H]^+$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,6 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,1 (s a, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,1 (m, 3H), 4,9 (t, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,75 (q, 2H).

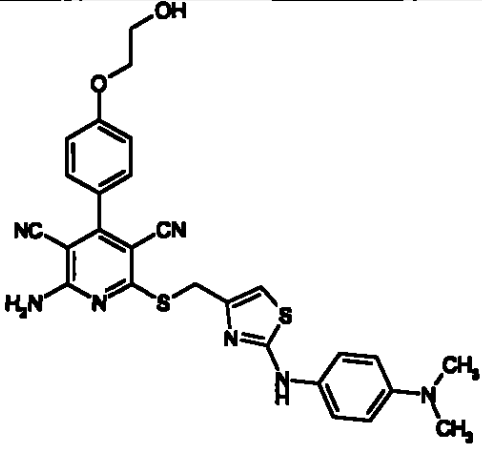
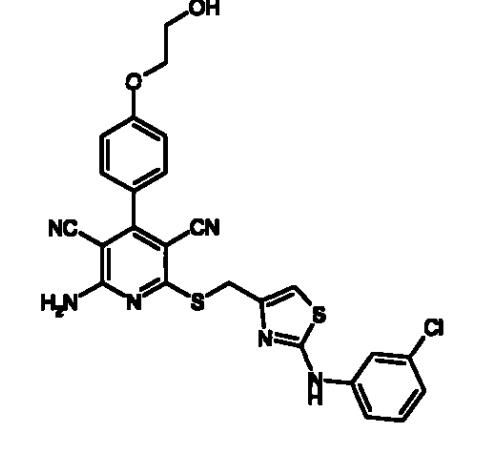
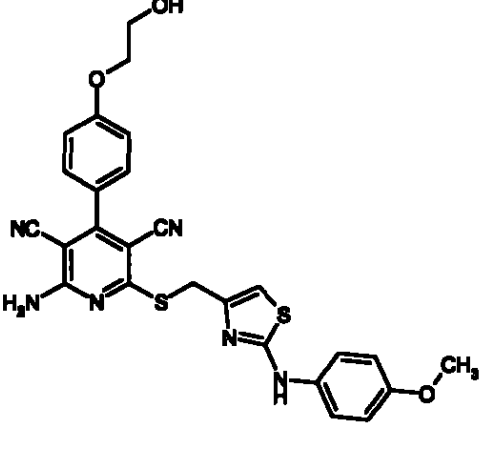
Análogamente al ejemplo 16, se fabrican los ejemplos 17 a 28 citados en la Tabla 4 a partir de 2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-

85
84

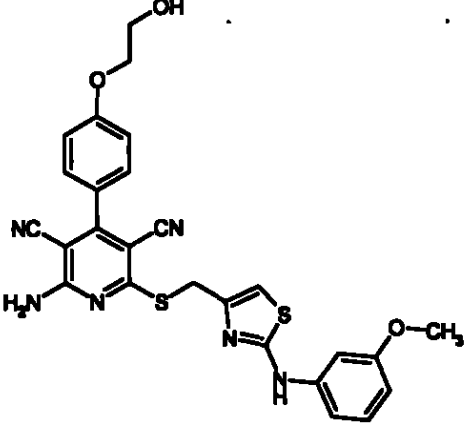
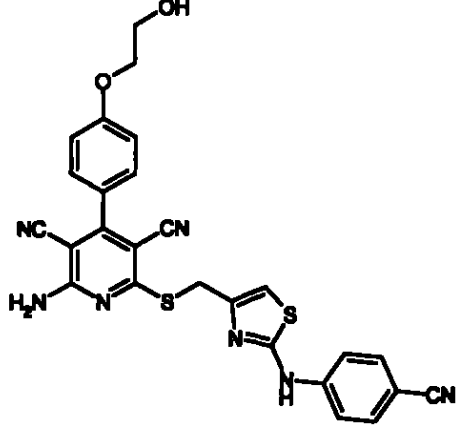
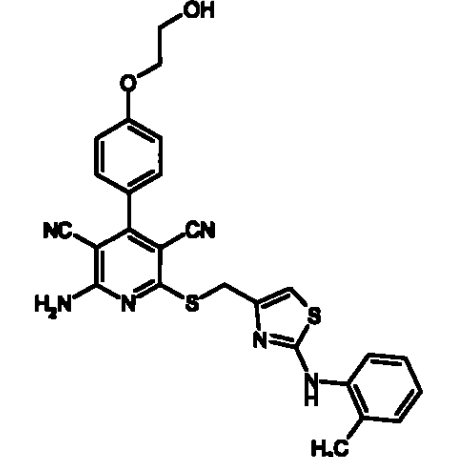
3,5-dicarbonitrilo (ejemplos 17 a 25) o bien a partir de 2-amino-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (para fabricación, véase el documento WO 03/053441, ejemplo 1 / 2ª etapa) (ejemplos 26 a 28):

86
85

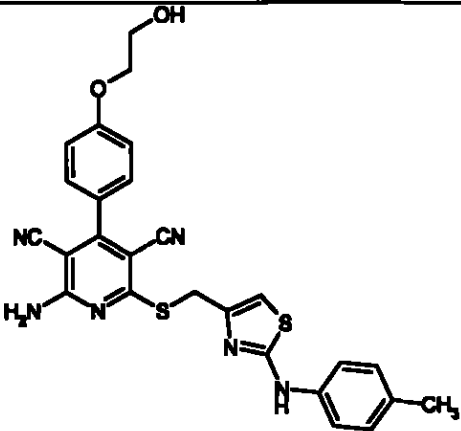
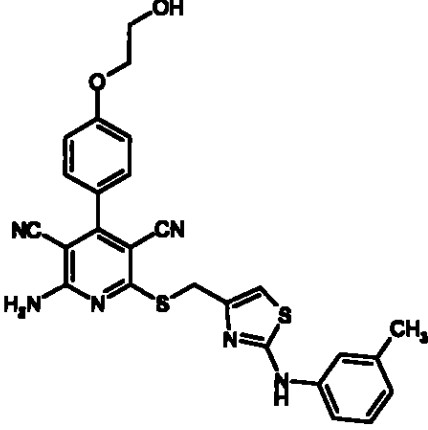
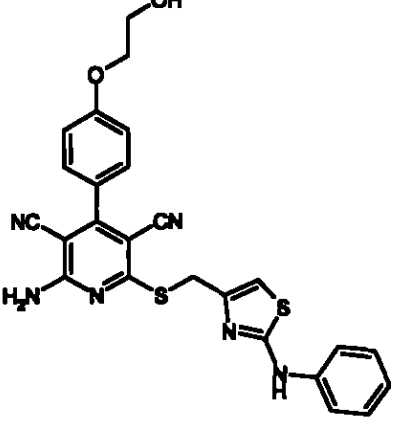
Tabla 4

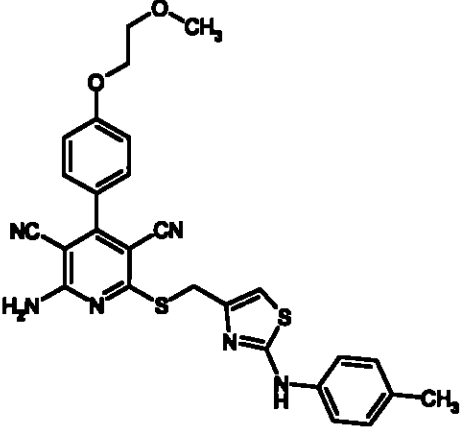
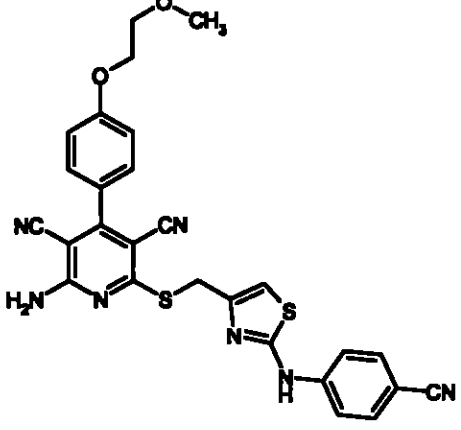
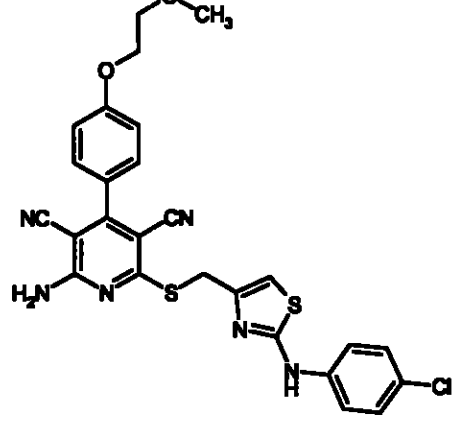
N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- miento)	Rendimiento (% d. t.)
17		544	1,81 (2)	29
18		536	2,5 (2)	65
19		531	2,28 (2)	65

87
06

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- miento)	Rendimiento (% d. t.)
20		531	2,35 (2)	76
21		526	2,31 (2)	32
22		515	2,36 (2)	77

88
87

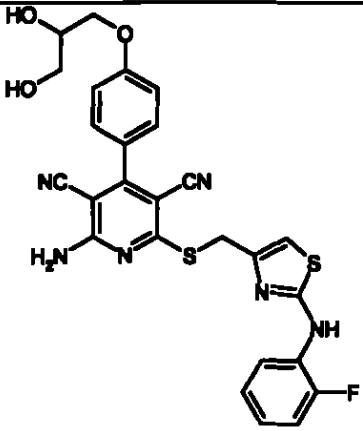
Nº ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- miento)	Rendimiento (% d. t.)
23		515	2,44 (2)	64
24		515	2,44 (2)	78
25		501	2,35 (2)	70

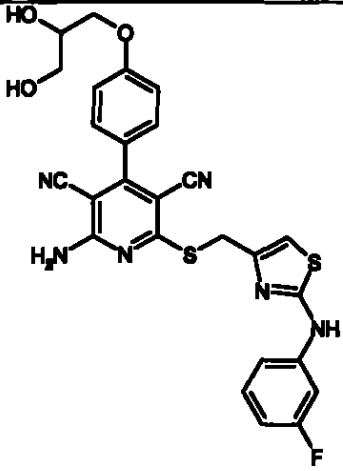
Nº ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- miento)	Rendimiento (% d. t.)
26		529	2,74 (4)	27
27		540	2,60 (4)	51
28		550	2,79 (2)	12

Los ejemplos citados en la Tabla 5 se fabrican a partir de los correspondientes compuestos de partida análogamente al ejemplo 1:

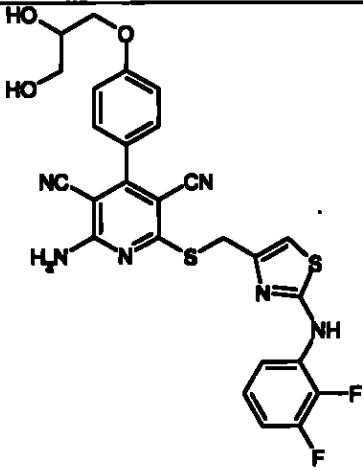
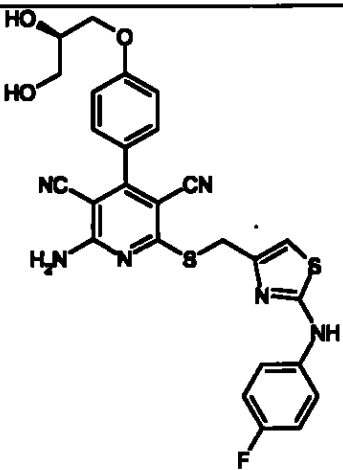
Tabla 5

20
89

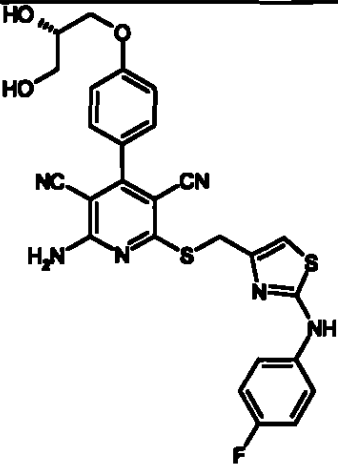
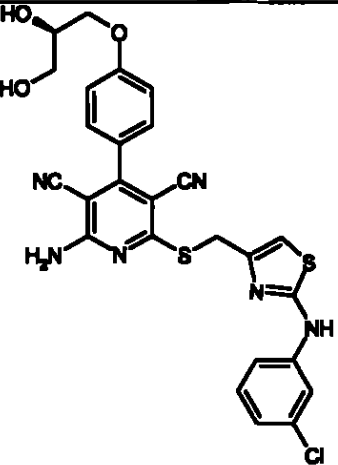
N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d.t.)
29		549	2,25 (4)	δ (400 MHz, DMSO-d ₆) = 10,00 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,07 (s a, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,46 (dd, 2H).	68

Nº ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendli- miento (% d.t.)
30		549	2,32 (4)	δ (400 MHz, DMSO-d ₆) = 10,42 (s, 1H), 8,06 (s a, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,74 (dt, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,46 (dd, 2H).	60

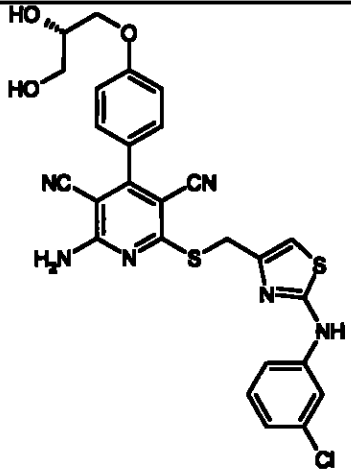
92
91

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d.t.)
31		567	2,32 (4)	δ (400 MHz, DMSO-d ₆) = 10,23 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,07 (s a, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,09 (m, 4H), 6,99 (dd, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,46 (t, 2H).	75
32		549	2,26 (4)		85

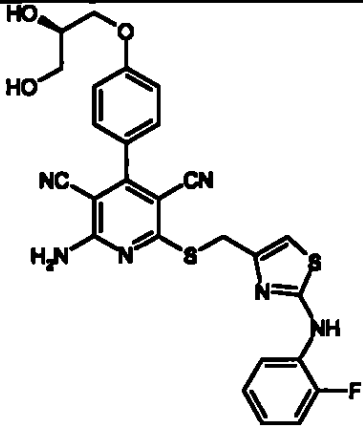
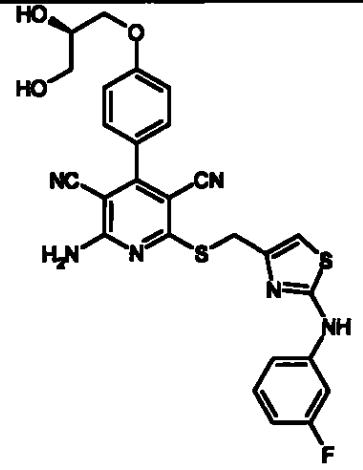
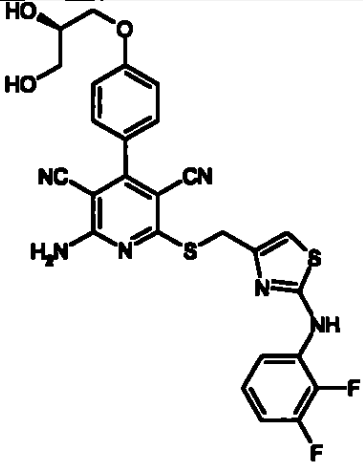
43
42

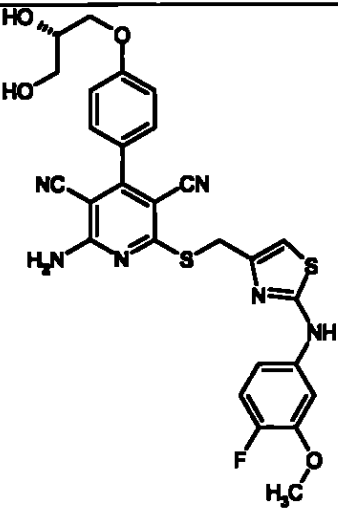
Nº ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d.t.)
33		549	2,02 (3)	δ (400 MHz, DMSO-d ₆) = 10,2 (s a, 1H), 8,1 (s a, 2H), 7,6-7,65 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,1-7,17 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 5,0 (s a, 1H), 4,7 (s a, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,06-4,1 (m, 1H), 3,92- 3,97 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,46 (dd, 2H).	92
34		565	2,33 (2)		66

94
93

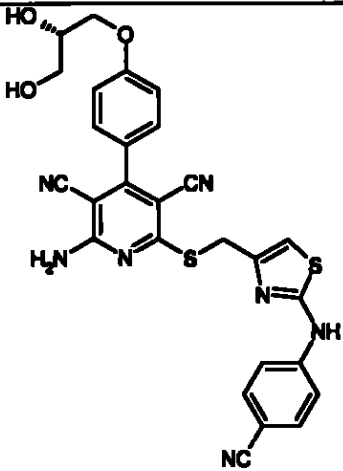
N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d.t.)
35		565	2,37 (4)	δ (400 MHz, DMSO-d ₆) = 10,42 (s, 1H), 8,25-7,90 (s a, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,46 (t, 2H).	80

95
94

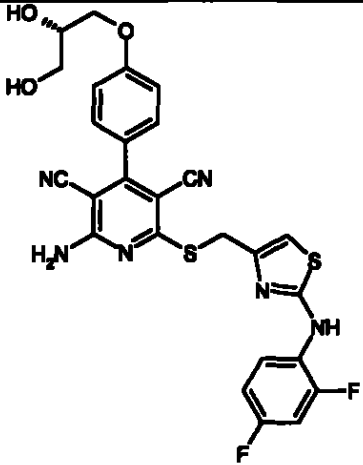
N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d.t.)
36		549	2,20 (2)		86
37		549	2,28 (4)		51
38		561	2,28 (4)		87

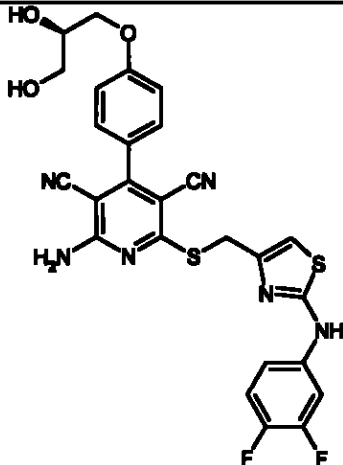
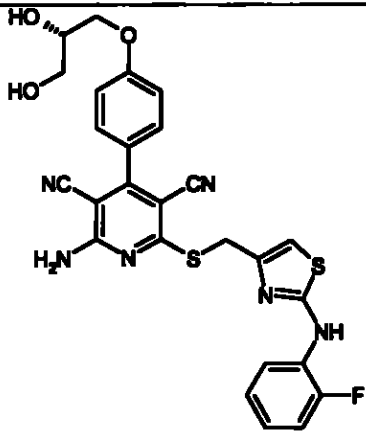
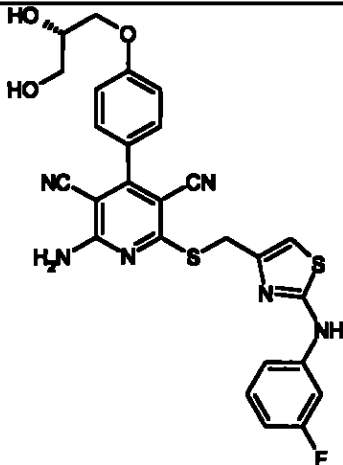
N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- miento)	RMN- ¹ H	Rend- miento (% d.t.)
39		579	2,02 (3)	δ (400 MHz, DMSO-d ₆) = 10,21 (s, 1H), 8,05 (s a, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,14-7,00 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,46 (t, 2H).	48

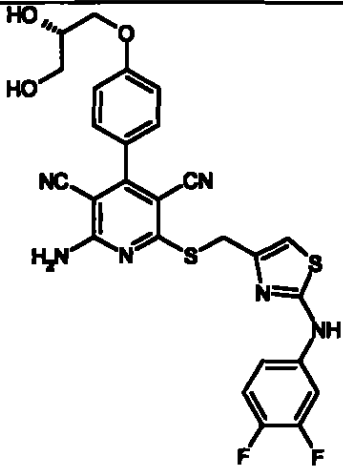
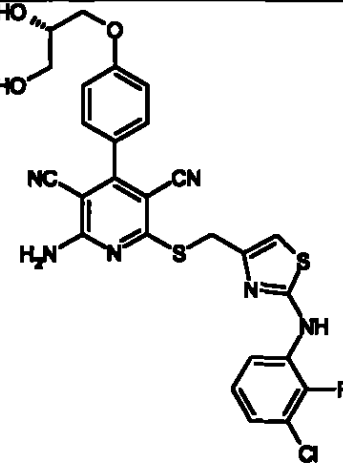
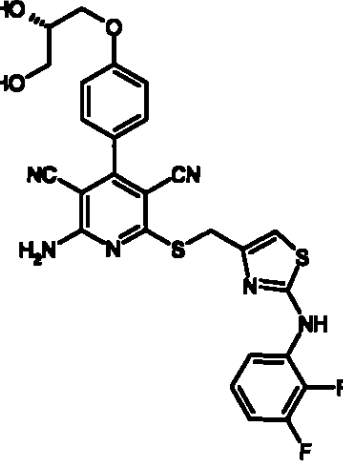
97
96

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d.t.)
40		556	2,12 (2)	δ (400 MHz, DMSO-d ₆) = 10,78 (s, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,77 (dd, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,99 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,47 (t, 2H).	67

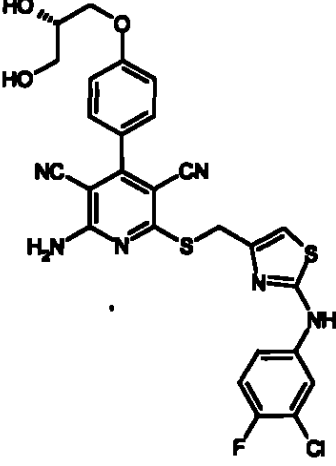
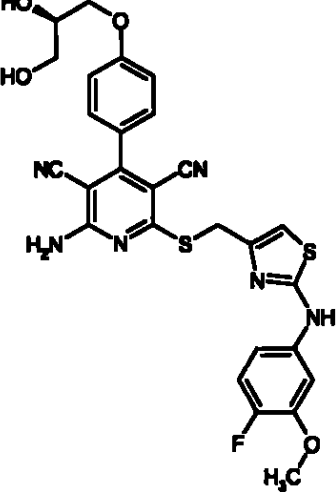
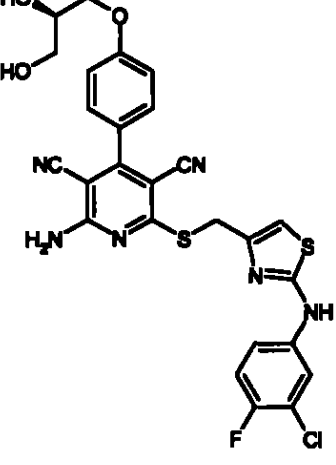
98
97

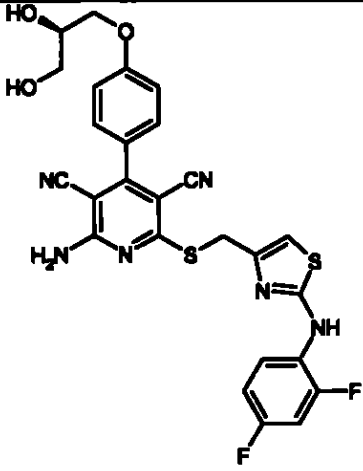
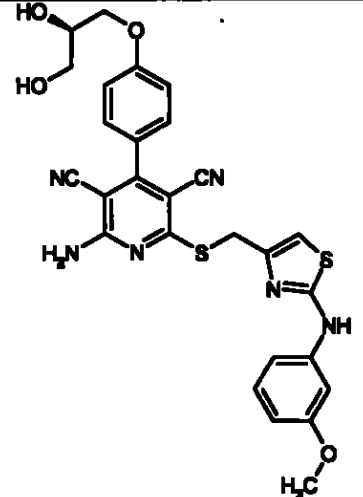
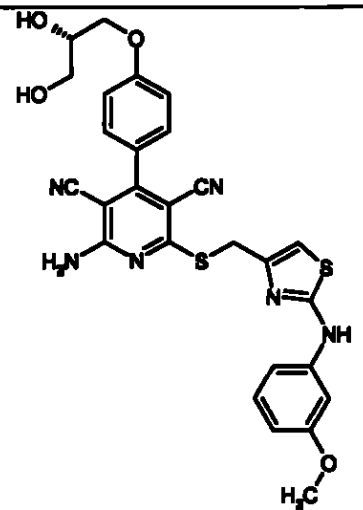
N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d.t.)
41		567	2,24 (2)	δ (400 MHz, DMSO-d ₆) = 9,96 (s, 1H), 8,48-8,28 (m, 1H), 8,08 (m a, 2H), 7,47 (dd, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,46 (t, 2H).	99

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d.t.)
42		567	2,08 (3)		65
43		549	2,02 (3)		69
44		549	2,04 (3)		70

Nº ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d.t.)
45		567	2,09 (3)		75
46		583	2,20 (3)		74
47		567	2,34 (4)		79

101
700

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rend- miento (% d.t.)
48		583	2,16 (3)		51
49		579	2,27 (4)		76
50		583	2,42 (4)		90

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendí- miento (% d.t.)
51		567	2,06 (3)		92
52		561	1,99 (3)		96
53		561	1,99 (3)		96

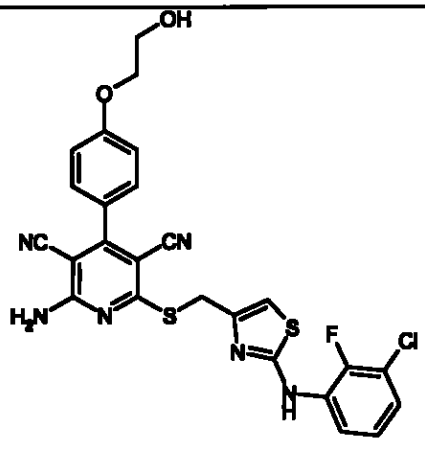
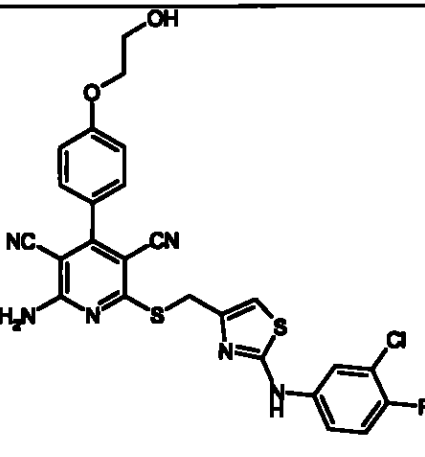
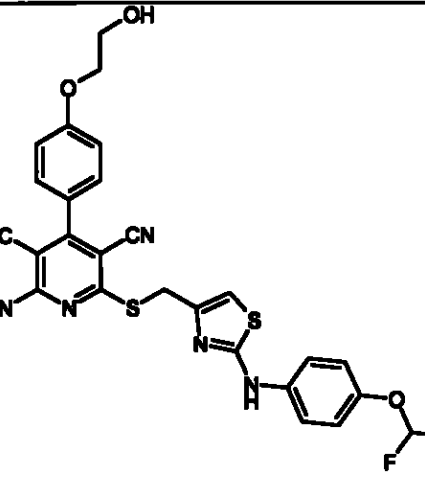
103
102

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- -miento)	RMN- ¹ H	Rendi- miento (% d.t.)
54		545	2,26 (2)		77
55		545	2,26 (2)		68
56		556	2,12 (2)		25

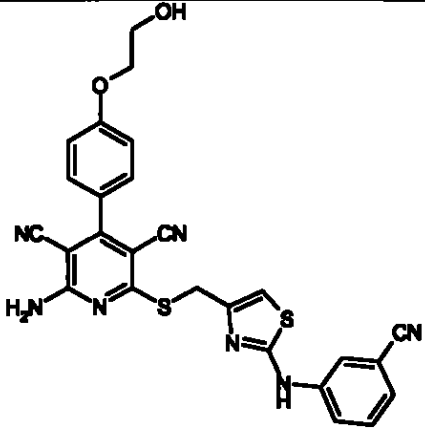
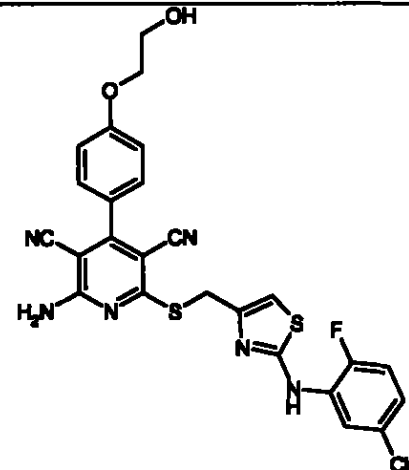
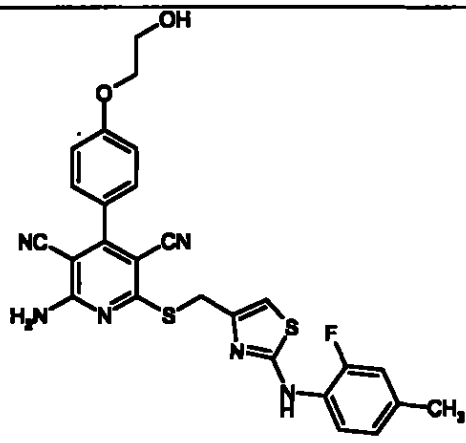
Análogamente al ejemplo 16, se fabrican los ejemplos citados en la
 Tabla 6 a partir de 2-amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-
 dicarbonitrilo:

105
703

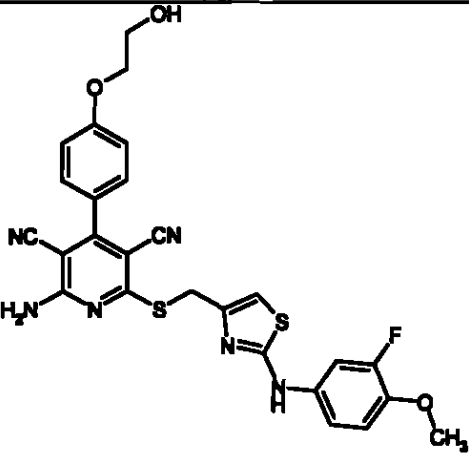
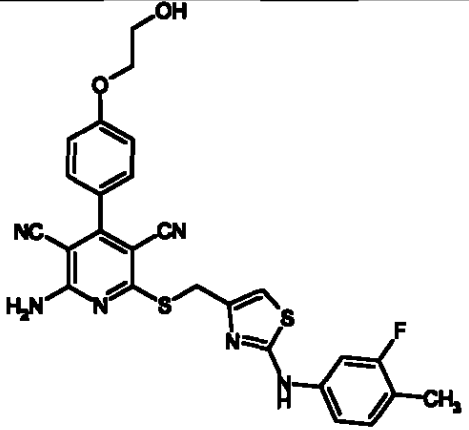
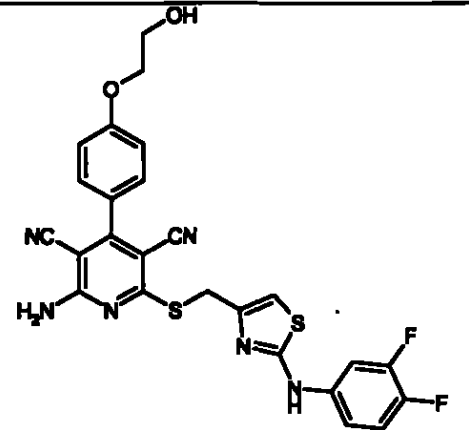
Tabla 6

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H]⁺	CL-EM T_R [min] (Procedi- miento)	Rendi- miento (% d. t.)
57		553	2,52 (2)	68
58		553	2,50 (2)	42
59		566	2,24 (3)	20

106
704

N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- miento)	Rendi- miento (% d. t.)
60		526	2,10 (3)	83
61		553	2,48 (2)	70
62		533	2,45 (2)	70

~~107~~
705

Nº ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- miento)	Rendi- miento (% d. t.)
63		549	2,12 (3)	66
64		533	2,48 (2)	54
65		537	2,43 (2)	34

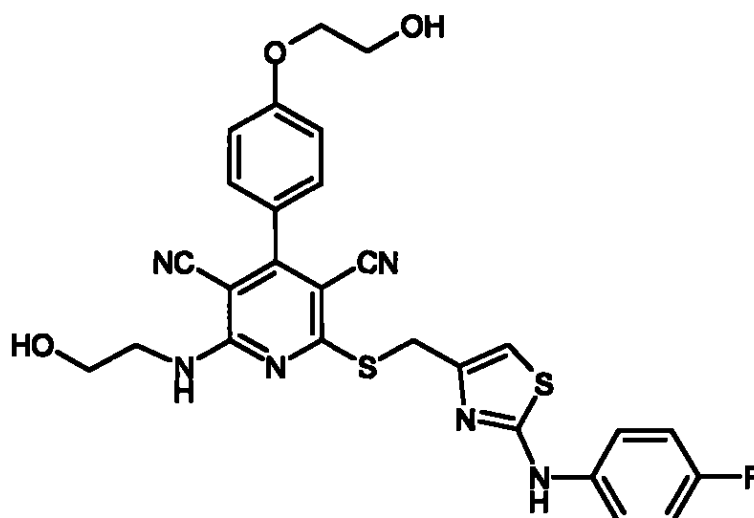
N° ejemplo	Estructura	EM (ESI) [M+H] ⁺	CL-EM T _R [min] (Procedi- miento)	Rendi- miento (% d. t.)
66		537	2,22 (3)	16
67		533	2,35 (2)	20

Ejemplo 68

2-(2-Hidroxietoxi)amino-6-[(2-[(4-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]tio]-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo

109
707

- 92 -



Se obtiene el compuesto del título análogamente al ejemplo 8 mediante la reacción de 120 mg (0,70 mmol) de 4-fluorofeniltiourea con 89 mg (0,70 mmol) de 1,3-dicloroacetona en etanol y la posterior reacción con 245 mg
5 (0,50 mmol) de 2-(2-hidroxietoxi)amino-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo (ejemplo 32A).

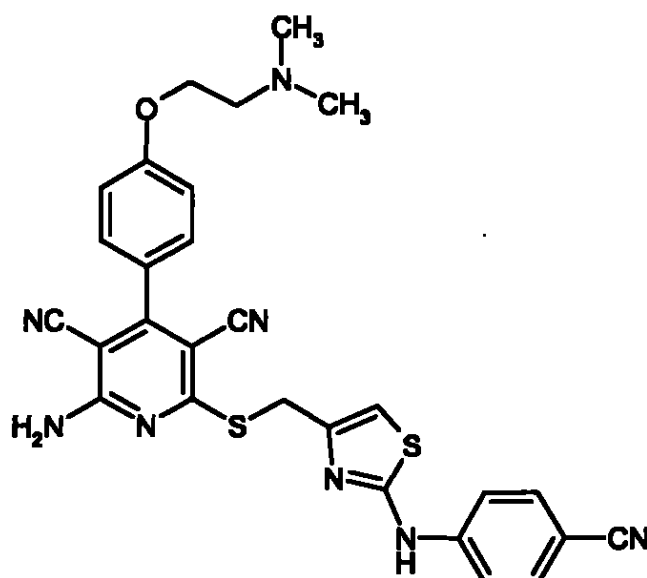
Rendimiento: 30 mg (11% d.t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,24 (s, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,50 (s,
10 2H), 4,07 (t, 2H), 3,74 (dt, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,56 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 3): T_R = 2,10 min; EM (ESIpos): m/z = 563 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

2-Amino-6-[(2-[(4-cianofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]tio-4-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo
15



Se agita una disolución de 26,6 mg (0,15 mmol) de *N*-(4-cianofenil)tiourea y 19 mg (0,15 mmol) de 1,3-dicloroacetona en 0,4 ml de DMF durante 3 h a +80°C. Después de enfriar a TA, se añade una disolución de 50,9 mg (0,15 mmol) del compuesto del ejemplo 34A en 0,2 ml de DMF, así como 50 mg (0,6 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación, se agita durante 12 h a TA. Se filtra la mezcla de reacción y se purifica directamente mediante HPLC preparativa (columna: Macherey Nagel VP50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 5 µm, 21 mm x 50 mm; longitud de onda: 220 nm; velocidad de flujo: 25 ml/min; eluyente A = agua + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B = acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% B → 2 min 10% B → 6 min 90% B → 7 min 90% B → 7,1 min 10% B → 8 min 10% B). Se purifican las fracciones que contienen producto y se concentran en rotavapor.

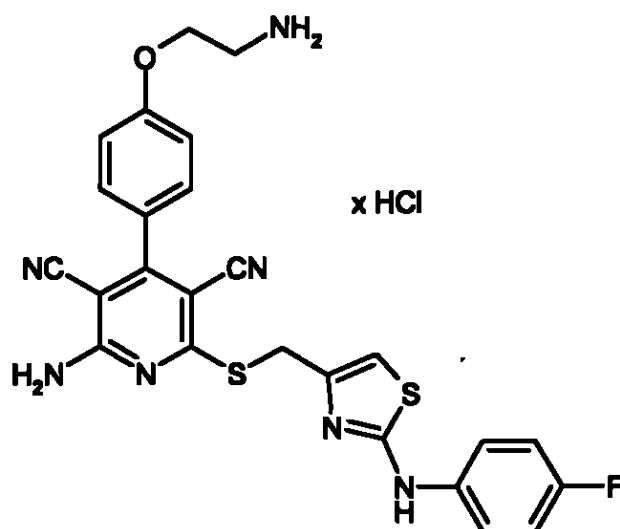
Rendimiento: 50 mg (57% d. t.)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,20-7,96 (s a, 2H), 7,82-7,70 (m, 4H), 7,47 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,30 (s, 6H).

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,87 min; EM (ESIpos): m/z = 553 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 70

Clorhidrato de 2-amino-4-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-6-[(2-[(4-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]tio]piridin-3,5-dicarbonitrilo



Se disuelven mezclan 1000 mg (1,84 mmol) del compuesto del ejemplo
5 39A en 100 ml de dioxano, se mezclan con 150 mg (1,41 mmol) de paladio
sobre carbono activo y se hidrogenan a 300 kPa con hidrógeno. Después de 3
h, se añaden 4 ml de ácido clorhídrico 2 M y se hidrogena durante otras 20 h
a 300 kPa con hidrógeno. Después, se separa por filtración con succión la
preparación a través de un filtro de capas transparentes Seitz, se lava con 50
10 ml de dioxano y se mezcla el filtrado con 50 ml de tolueno. Después de la
separación del disolvente en rotavapor, se recoge el residuo en una mezcla
de 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se ajusta cuidadosamente el
valor de pH mediante la adición de una disolución acuosa diluida de
hidrogenocarbonato de sodio aproximadamente a pH 9. Se separan las fases
15 formadas. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se
separa el disolvente en rotavapor y se purifica el residuo mediante HPLC
preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 µm; gradiente de fase
móvil: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5, con adición de 0,5% de ácido
clorhídrico concentrado). Se purifican las fracciones que contienen producto y
20 se concentran en rotavapor.

Rendimiento: 57 mg (6% d.t.)

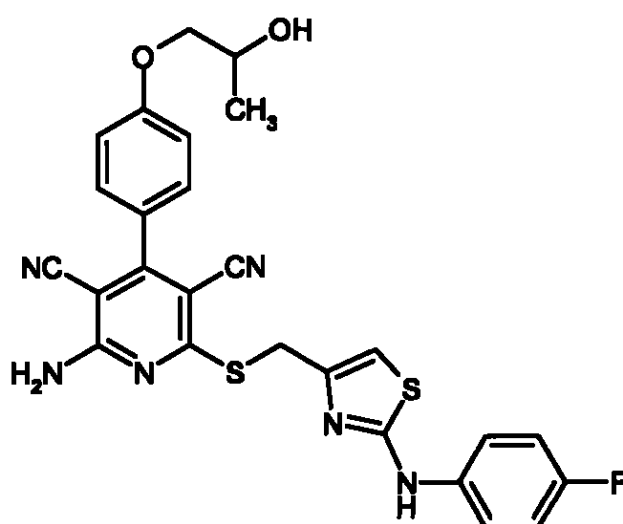
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,27 (s, 1H), 8,08-7,97 (s a, 2H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,20-7,09 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,31-3,21 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 2): T_R = 2,08 min; EM (ESIpos): m/z = 518

5 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

2-Amino-6-[[[2-[(4-fluorofenil)amino]-1,3-tiazol-4-il]metil]tio]-4-[4-(2-hidroxi-propoxi)fenil]-piridin-3,5-dicarbonitrilo



10 Se mezcla una disolución de 43 mg (0,06 mmol) del compuesto del ejemplo 43A en 6 ml de metanol con 3 ml de ácido clorhídrico 1 M, y se agita durante 20 h a TA. Se mezcla después la mezcla de reacción con 10 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo (tres veces, 10 ml cada vez). Se secan las fases orgánicas
15 combinadas sobre sulfato de magnesio. Después de separar el disolvente en rotavapor, se purifica por cromatografía el producto bruto en gel de sílice 60 (gradiente de fase móvil: diclorometano/etanol 100:1 → 20:1).

Rendimiento: 0,34 g (96% d.t.)

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,22 (s, 1H), 8,22-7,91 (s a, 2H), 7,61 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,18-7,06 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 1,17 (d, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 2,26$ min; EM (ESIpos): $m/z = 533$
[M+H]⁺.

B. Evaluación de la actividad farmacológica y fisiológica

La actividad farmacológica y fisiológica de los compuestos según la
5 invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

B-1. Determinación indirecta del agonismo de adenosina mediante expresión génica

Se transfectan de forma estable células de la línea permanente CHO
(ovario de hámster chino) con el ADNc de los subtipos de receptor de
10 adenosina A1, A2a y A2b. Los receptores de adenosina A1 se acoplan a la
adenilatociclase mediante las proteínas G_i y los receptores de adenosina A2a
y A2b mediante las proteínas G_s . Correspondientemente, se inhibe o se
estimula la formación de AMPc en las células. Mediante un promotor
dependiente de AMPc, se modula después la expresión de luciferasa. El
15 ensayo de luciferasa se optimiza con el fin de una mayor sensibilidad y
reproducibilidad, menor variación y mejor adecuación para la realización de
un sistema automatizado mediante la variación de varios parámetros de
ensayo como, por ejemplo, densidad celular, duración de la fase de
incubación, concentración de forskolina y composición del medio. Para la
20 caracterización farmacológica de las células y para un examen de sustancias
basado en la automatización, se usa el siguiente protocolo de ensayo:

Se cultivan los cultivos madre en medio DMEM/F12 con 10% de STF
(suero de ternera fetal) a 37°C con 5% de CO₂, y se subdividen 1:10
respectivamente después de 2-3 semanas. Los cultivos de ensayo se
25 siembran con 2000 células por pocillo en placas de 384 pocillos, y se someten
a 37°C durante aproximadamente 48 horas. Después, se sustituye el medio
por una disolución fisiológica de sal común (cloruro de sodio 130 mM, cloruro
de potasio 5 mM, cloruro de calcio 2 mM, HEPES 20 mM, cloruro de

114
112

magnesio hexahidratado 1 mM, hidrogenocarbonato de sodio 5 mM, pH 7,4). Las sustancias disueltas en DMSO para ensayar se pipetea a una serie de dilución de $1,1 \times 10^{-11}$ M a 3×10^{-6} M (concentración final) a los cultivos de ensayo (concentración final máxima de DMSO en la preparación de ensayo: 0,5%). 10 minutos después, se añade forskolina a las células A1 y a continuación se incuban todos los cultivos durante 4 horas a 37°C. Después, se añaden a los cultivos de ensayo 35 µl de una disolución compuesta por 50% de reactivo de lisis (hidrogenofosfato de disodio 30 mM, 10% de glicerina, 3% de TritonX100, TrisHCl 25 mM, ditioneitol (DTT) 2 mM, pH 7,8) y 50% de disolución sustrato de luciferasa (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricina 10 mM, sulfato de magnesio 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8), se agita durante aproximadamente 1 minuto y se mide la actividad luciferasa con un sistema de cámaras. Se determinan los valores de CE_{50} , es decir, las concentraciones a la que en las células A1 se inhibe el 50% de la respuesta luciferasa, o bien en las células A2b y A2a se alcanza el 50% de la máxima capacidad de estimulación con la correspondiente sustancia. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos el compuesto análogo de adenosina NECA (5-N-etilcarboxamidoadenosina), que se une con alta afinidad a todos los subtipos de receptor de adenosina y posee una actividad 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's Arch. Pharmacol. 357, 1-9 (1998)].

En la siguiente tabla 1 se citan los valores de CE_{50} de ejemplos de realización representativos para la estimulación de receptor en subtipos de receptor de adenosina A1, A2a y A2b:

115
113

Tabla 1

Nº ejemplo	CE ₅₀ A1 [nM] (forskolina 1 μM)	CE ₅₀ A2a [nM]	CE ₅₀ A2b [nM]
2	9,9	747	6,1
8	1	300	1
10	2	>200	1
13	0,2	236	0,1
21	0,7	103	0,5
26	23	>3000	74
35	0,4	142	0,3
39	0,3	1200	1,4
44	0,6	140	0,3
48	0,4	140	0,1
70	2,3	>3000	28

B-2. Estudio en vasos aislados

Se prepara la arteria caudal de ratas narcotizadas y se fija en un aparato convencional para la medida de vasos aislados. Los vasos se perfunden en un baño caliente y se contraen con fenilefrina. La medida de la

5 contracción se determina mediante un medidor de la contracción. Se añaden a los vasos precontraídos sustancias de ensayo y se mide la reducción de la contracción de los vasos. Una reducción de la contracción corresponde a una dilatación de los vasos. Se da como valor de CE₅₀ de una sustancia de

10 ensayo respecto a sus propiedades relajantes, la concentración a la que rebaja la contracción del vaso un 50%.

B-3. Estudios cardiacos de Langendorff

Se extrae rápidamente el corazón de ratas narcotizadas tras la apertura

de la caja torácica, y se fija en un aparato de Langendorff convencional. Se perfunden las arterias coronarias a volumen constante (10 ml/min) y se registra la presión de perfusión así presente mediante el correspondiente manómetro. Una reducción de la presión de perfusión en esta disposición
5 corresponde a una relajación de las arterias coronarias. Al mismo tiempo, se mide la presión, mediante un balón fijado en el ventrículo izquierdo y otro manómetro, que desarrolla el corazón durante cada contracción. La frecuencia del corazón latiendo aislado se determina calculando el número de contracciones por unidad de tiempo.

10 **B-4. Medidas de presión sanguínea y frecuencia cardíaca en ratas despiertas**

Se administran a ratas SHR (ratas espontáneamente hipertensas), que portan una sonda interna que puede medir continuamente tanto la presión sanguínea como la frecuencia cardíaca (registro telemétrico de parámetros
15 hemodinámicos), sustancias de ensayo a distintas dosificaciones orales. A continuación, se registra durante 24 horas la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca y su cambio.

B-5. Medidas de presión sanguínea y frecuencia cardíaca en macacos de la India y titiles despiertos

20 Se fija una cánula a macacos de la India despiertos. Se utilizan catéteres para la infusión de sustancias de ensayo y para la toma de sangre en las venas de la pata de los animales. Se infunden por vía intravenosa sustancias de ensayo a distintas concentraciones durante 15-30 minutos mediante uno de los catéteres. Se registran los cambios de la presión
25 sanguínea y la frecuencia del pulso mediante un aparato comercial de medida de la presión sanguínea en recién nacidos cada 1-5 minutos durante un total de 60 minutos. Para ello, se sujetan los manguitos de medida en una de las patas.

Se administran a tífles despiertos, que portan una sonda interna que puede medir continuamente tanto la presión sanguínea como la frecuencia cardiaca (registro telemétrico de parámetros hemodinámicos), sustancias de ensayo por vía oral a distintas concentraciones. A continuación, se registra
5 durante 6-24 horas la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca y sus cambios.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse de la siguiente manera en preparados farmacéuticos:

10 Comprimidos:

Composición:

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

Peso de comprimido: 212 mg. Diámetro: 8 mm. Radio de curvatura: 12 mm.

Fabricación:

Se granula la mezcla de compuesto según la invención, lactosa y
20 almidón con una disolución al 5% (m/m) de PVP en agua. Se mezcla durante 5 minutos el granulado con el estearato de magnesio después de secar. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos convencional (para el formato del comprimido véase anteriormente). Se usa como norma para la compresión una fuerza de compresión de 15 kN.

25 Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la compañía FMC,

218
776

Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Fabricación:

- 5 Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto según la invención a la suspensión. Se realiza la adición del agua con agitación. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta la terminación del hinchamiento del Rhodigel.

Disolución administrable por vía oral:

- 10 **Composición:**

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 20 g de disolución oral.

Fabricación:

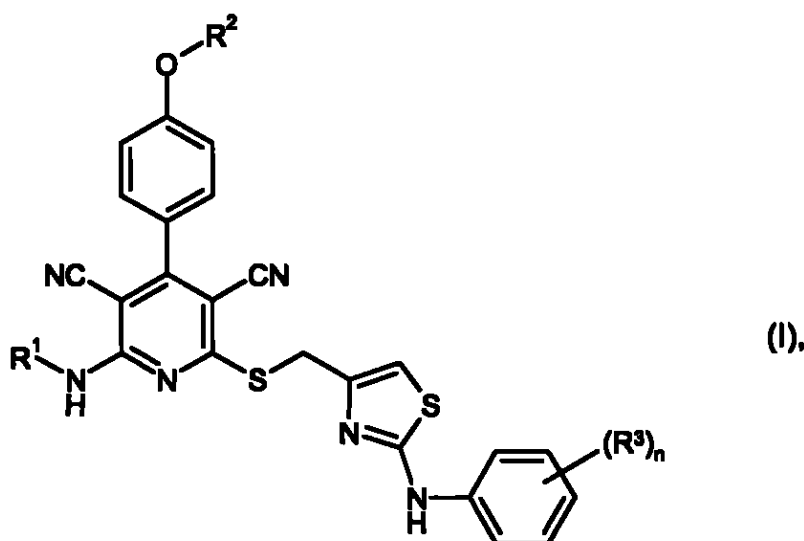
- 15 Se suspende el compuesto según la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se continúa el proceso de agitación hasta la completa disolución del compuesto según la invención.

Disolución Intravenosa:

- 20 Se disuelve el compuesto según la invención a una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente inocuo (por ejemplo, disolución isotónica de sal común, disolución de glucosa al 5% y/o disolución de PEG 400 al 30%). Se esteriliza por filtración la disolución y se rellenan recipientes de inyección estériles y exentos de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 **R¹** representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxí, amino, mono- o dialquil (C₁-C₄)amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o N'-metilpiperazino,
- R²** representa alquilo (C₂-C₈), que está sustituido una o dos veces de forma igual o distinta con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxí, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- y dialquil (C₁-C₄)amino,
- 10 **R³** representa un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), hidroxí, alcoxi (C₁-C₆), amino, mono- y di (C₁-C₆)alquilamino, carboxilo y alcoxi (C₁-C₆)carbonilo,
- 15 en la que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta cinco veces con flúor,
- y
- n representa el número 0, 1, 2, 3, 4 ó 5,
- en la que en el caso de que el sustituyente R³ aparezca varias
- 20 veces, sus significados pueden ser iguales o distintos,
- así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

en la que

5 R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido con hidroxilo, amino o dimetilamino,

R^2 representa alquilo (C_2-C_4), que está sustituido una o dos veces de forma igual o distinta con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxilo, metoxi y amino,

10 R^3 representa un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), amino, mono- y dialquil (C_1-C_4)amino, carboxilo y alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, en la que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta tres veces con flúor,

y

15 n representa el número 0, 1 ó 2, en la que en el caso de que el sustituyente R^3 aparezca dos veces, sus significados pueden ser iguales o distintos, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2,

en la que

R^1 representa hidrógeno,

25 R^2 representa etilo, n-propilo o isopropilo, que están sustituidos respectivamente una o dos veces de forma igual o distinta con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxilo, metoxi y amino,

R^3 representa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo,

121
119

metoxi, etoxi, amino, mono- y dimetilamino, carboxilo, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo,

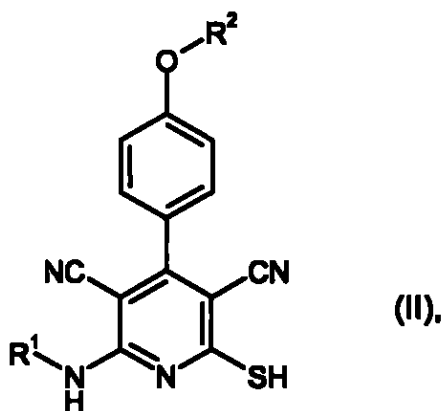
y

n representa el número 0, 1 ó 2,

5 en la que en el caso de que el sustituyente R^3 aparezca dos veces, sus significados pueden ser iguales o distintos,

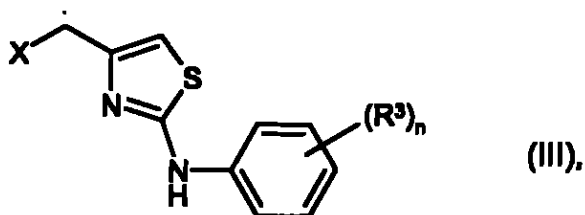
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula (I),
10 como se define en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que R^1 y R^2 tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3,

15 con un compuesto de fórmula (III)



en la que R^3 y n tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3, y

X representa un grupo saliente adecuado,

20 y los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se hacen reaccionar,

122
120

dado el caso, con los correspondientes disolventes (i) y/o bases o ácidos (ii) dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Compuesto, como se define en las reivindicaciones 1 a 3, para el
5 tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

6. Uso de un compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1
a 3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la
prevención de hipertensión u otras enfermedades del sistema
10 cardiocirculatorio.

7. Medicamento que contienen un compuesto, como se define en una de
las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un coadyuvante inerte no
tóxico farmacéuticamente adecuado.
15

8. Medicamento que contiene un compuesto, como se define en una de
las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con otro principio activo
seleccionado del grupo compuesto por betabloqueantes, antagonistas de
calcio, diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de AT1 y nitratos.
20

9. Medicamento según la reivindicación 7 u 8 para el tratamiento y/o la
prevención de hipertensión y otras enfermedades del sistema
cardiocirculatorio.

25 10. Procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión y
otras enfermedades del sistema cardiocirculatorio en personas y animales
mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto
como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, o un medicamento como

123
121

- 106 -

se define en una de las reivindicaciones 7 a 9.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/009316

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D417/12 A61K31/4439 A61P9/12

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)

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, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/053441 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; ROSENRETER, ULRICH; KRAEMER, THOMAS; SHIMAD) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application Seite 4, Formel (I) page 14, line 19 - page 15, line 29 examples 3,10,21,22 -----	1-10

☐ 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

6 January 2006

Date of mailing of the international search report

16/01/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

125
123

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

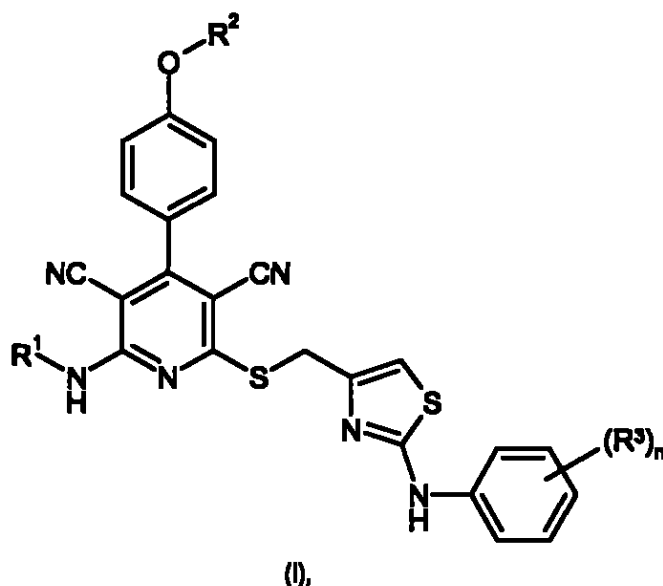
International Application No
PCT/EP2005/009316

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03053441	A	03-07-2003	AU 2002358055 A1	09-07-2003
			BR 0214870 A	28-12-2004
			CA 2469586 A1	03-07-2003
			CN 1617721 A	18-05-2005
			EP 1455785 A1	15-09-2004
			HR 20040618 A2	30-06-2005
			HU 0402264 A2	28-02-2005
			JP 2005516022 T	02-06-2005
			MA 26348 A1	01-10-2004
			US 2005227972 A1	13-10-2005

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 102004042807.4 03/08/2004 DE		(51) Int Cl: C07D 417/012 (71) Solicitante(s) BAYER HEALTHCARE AG (72) Inventor(es) JENS-KERIM ERGÜDEN Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03/04/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30/08/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/009316		(87) Publicación Internacional Fecha: 18/03/2008 N° publicación: WO 2008/027142 A1	
(54) Título: FENILAMINOTIAZOLES SUSTITUIDOS Y SU USO			

REIVINDICACIONES:

- 1. Compuesto de fórmula (I)**



Y

en la que

R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxil, amino, mono- o dialquil (C₁-C₄)amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o N'-metilpiperazino,

R² representa alquilo (C₂-C₄), que está sustituido una o dos veces de forma igual o distinta con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- y dialquilo (C₁-C₄)amino,

R³ representa un sustituyente seleccionado del grupo de halógeno, ciano, nitró, alquilo (C₁-C₆), hidroxil, alcoxi (C₁-C₆), amino, mono- y di (C₁-C₆)alquilamino, carboxilo y alcohol (C₁-C₆)carbonilo,

en la que alquilo y

alcoxi pueden estar sustituidos a su vez respectivamente hasta cinco veces con flúor,

n representa el número 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

en la que en el caso de que el sustituyente R^3 aparezca varias veces, sus significados pueden ser iguales o distintos,

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

127
725

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-020777- -00000-0000
Fes: 2007-03-01 17:03:36 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTETIPI
Ene: 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 127

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 14,322
FECHA : FEBRERO 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

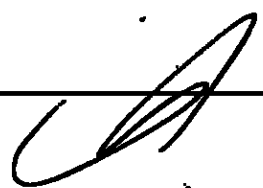
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35767495	19/02/2007	35,641,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14033 841 035 4

726

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-020777- -00000-0000
Fec: 2007-03-01 17:03:55 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tiz: 11 PATENTE/II
Erc: 376 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folio: 127
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 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 y 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edgar Navarro
Firma Responsable

Fecha 01-03-07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

727

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

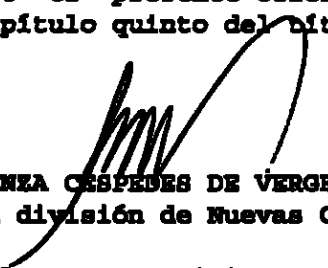
REFERENCIA	Radicación No.	7 20777
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/009316
	Fecha inicio fase nacional	03/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9711

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:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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 No.10 de 2001.


ALIX CARMONA OSPINA DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 AGO. 2007
adpall