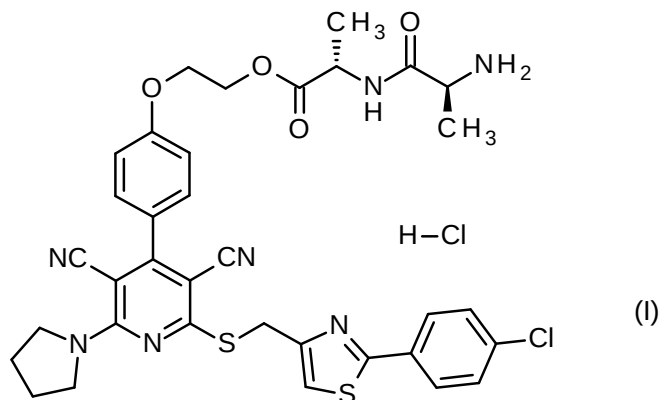


DESCRIPCIÓN

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 2-{4-[2-({[2-(4-CLOROFENIL)-1,3-TIAZOL-4-IL]METIL}SULFANIL)-3,5-DICIANO-6-(PIRROLIDIN-1-IL)PIRIDINA-4-IL]FENOXI}ETIL-L-ALANIL-L-ALANINATO-MONOHIDROCLORURO

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



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

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

- 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alanil-L-alaninato-hidrocloruro y su preparación se describen en WO 2010/086101 (véase allí el ejemplo 44). La desventaja del procedimiento en el ejemplo 44 es, que se obtiene un sólido cuyo contenido HCl estequiométrico no está claramente definido.
- 20 El producto obtenido de acuerdo al ejemplo 44 (véase ejemplo 10 a continuación) es amorfo con pequeñas fracciones cristalinas. El contenido HCl en el sólido fue alrededor de 1,7 mol HCl por Mol de la base heterocíclica. Para su uso como principio activo un material amorfo con una composición estequiométrica no definida exactamente, no es adecuado.

- Es por tanto objeto de la presente encontrar un procedimiento para la preparación de un monohidrocloruro exactamente definido de la fórmula (I) en una forma cristalina reproducible.

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

- Por lo tanto existe también una necesidad de una síntesis industrialmente viable que proporcione el compuesto de la fórmula (I) con un rendimiento total alto, costos de producción bajos,
- 35

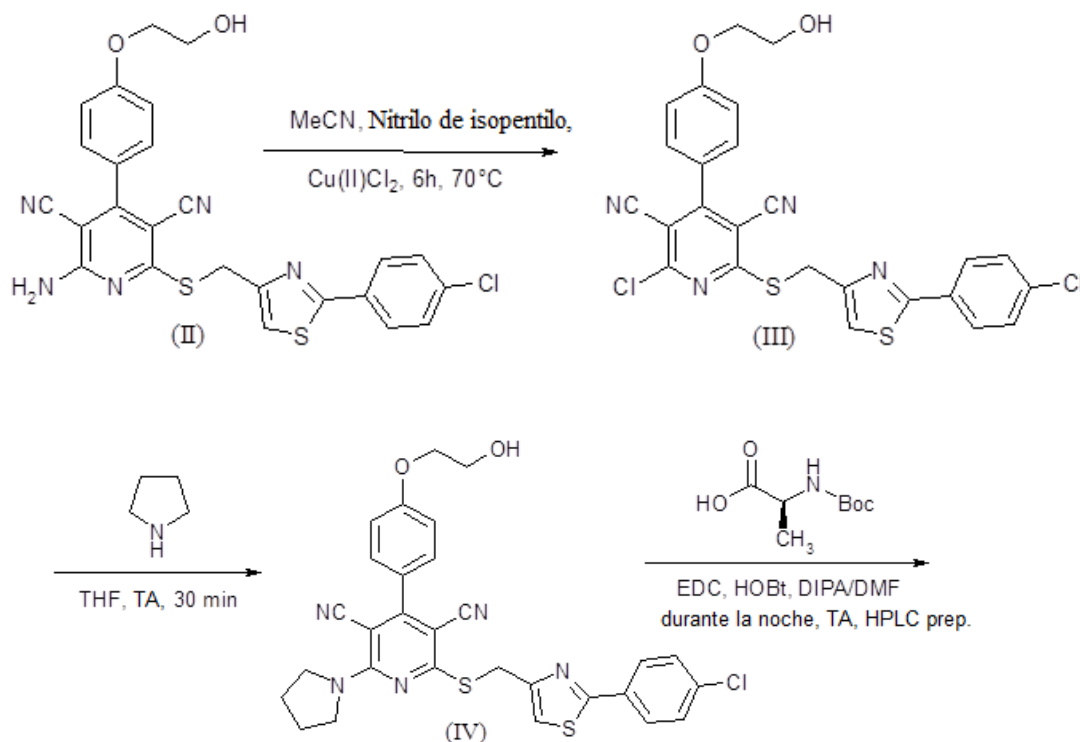
pureza alta y con forma cristalina farmacéuticamente aceptable y que además cumpla con todos los requisitos reglamentarios con el fin de abastecer a los ensayos clínicos con principios activos y posteriormente pueda ser presentado a nivel oficial.

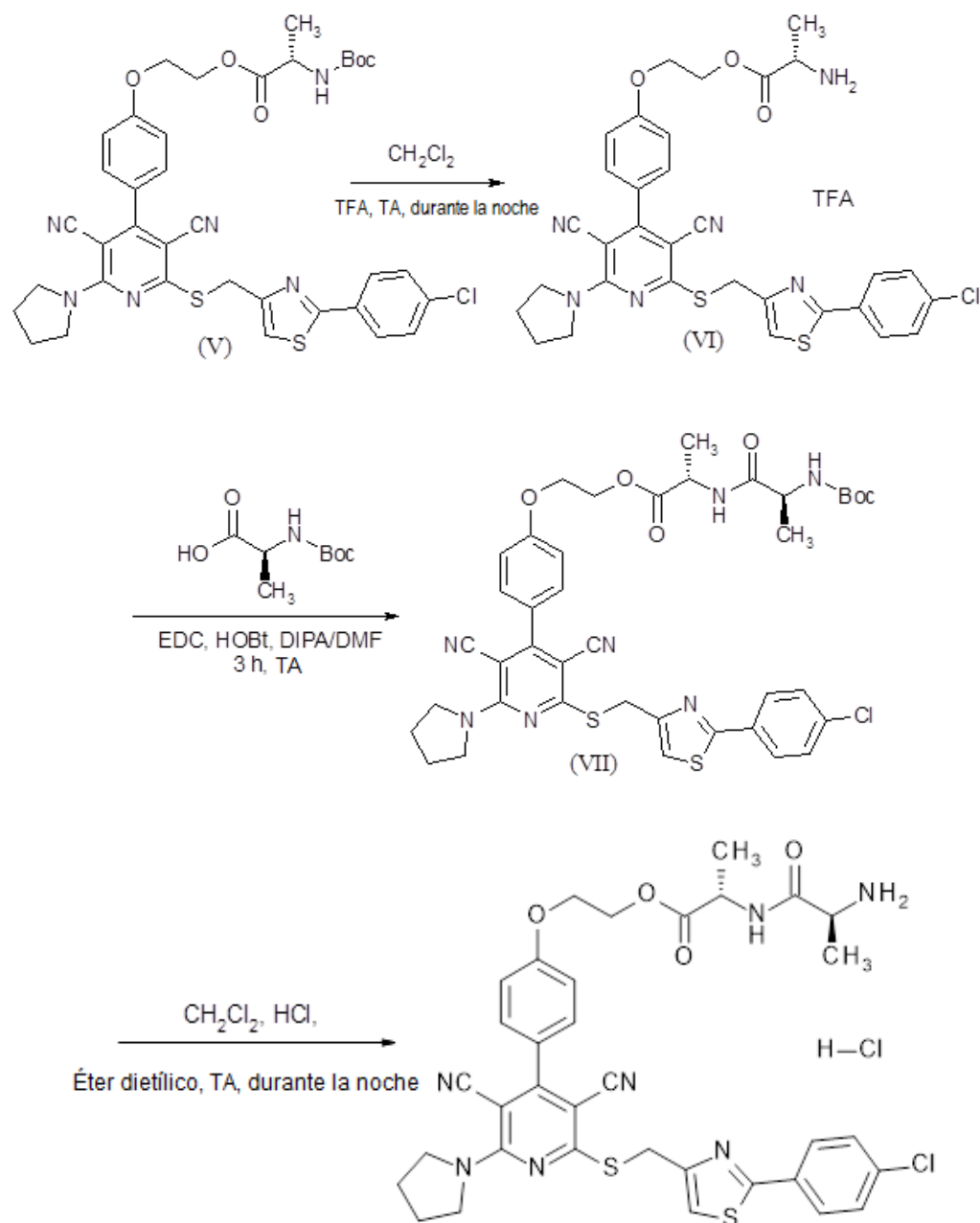
5 Con la presente invención se encontró un procedimiento que proporciona un material de la fórmula (I) como producto cristalino en forma estequiométrica exactamente definido. Además se ha encontrado una síntesis muy eficiente que permite satisfacer los requisitos nombrados anteriormente.

10 En WO 2010/086101 se publica la síntesis de investigación del compuesto 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alanil-L-alaninato-hidrocloruro. A partir de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril (II), también conocido bajo INN Capadenoson, se produce el compuesto diana mediante el procedimiento de acuerdo a la técnica por medio de 6 etapas con un rendimiento de 43 % de la teoría. El compuesto diana en WO 2010/086101 en efecto se obtiene como sólido, hasta el momento no está descrito un procedimiento de
15 cristalización definido de la etapa final para establecer la estequiometría monohidrocloruro exacta y para la preparación de una forma cristalina farmacéuticamente aceptable o para un ajuste de polimorfismo.

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

20 Esquema 1. Síntesis de acuerdo a WO 2010/086101





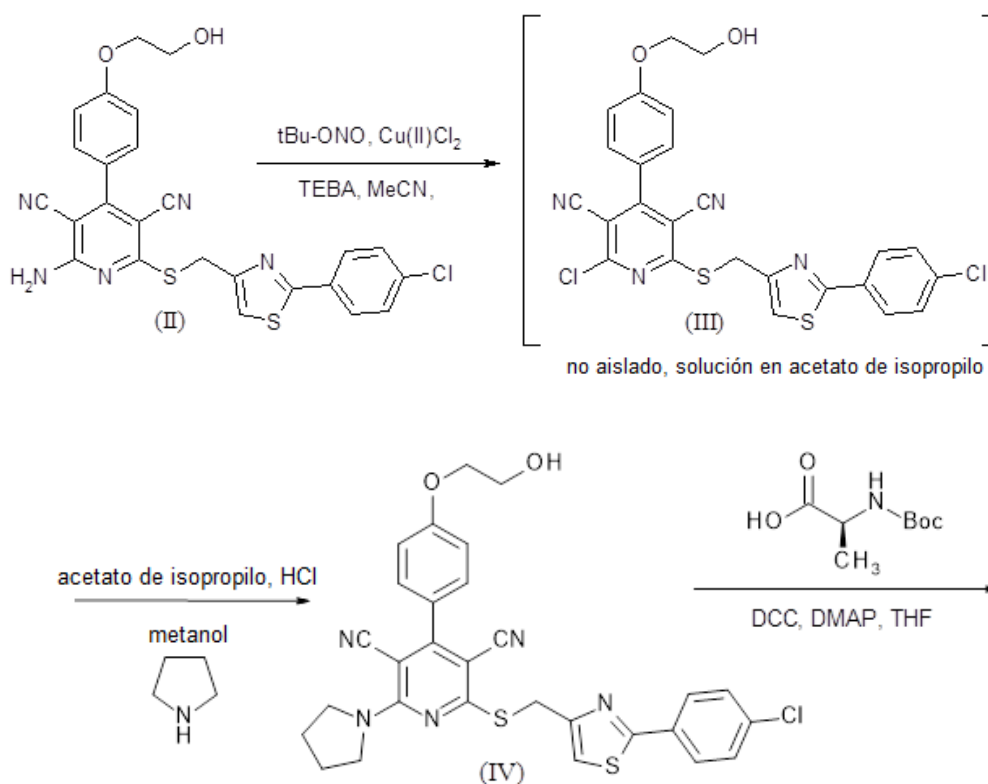
Boc = terc-butiloxicarbonilo, DIPA = Diisopropilamina, DMF = Dimetilformamida,
 EDC = hidrocloreuro de dimetilaminopropil)-3etilcarbomdiimida
 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
 MeCN = acetronilo, TA = temperatura ambiente,
 THF = tetrahidrofurano, TFA = ácido trifluoracético

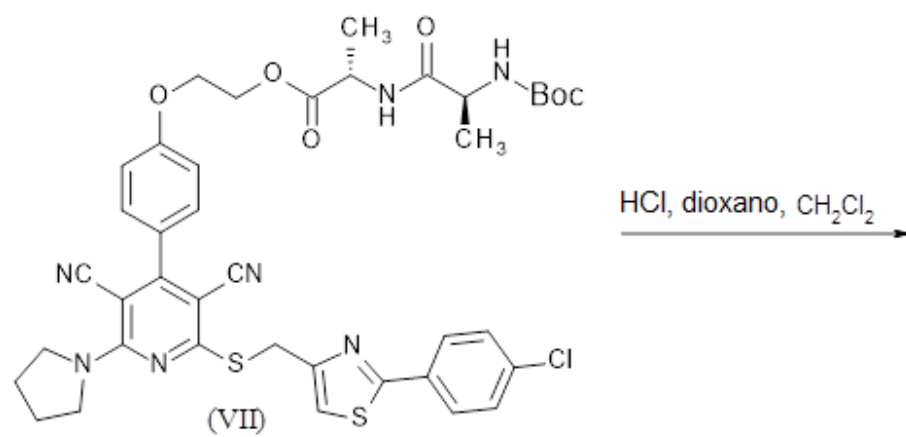
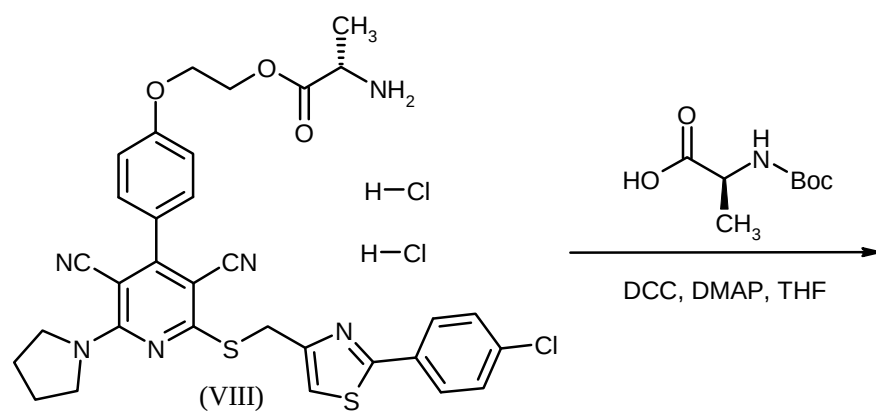
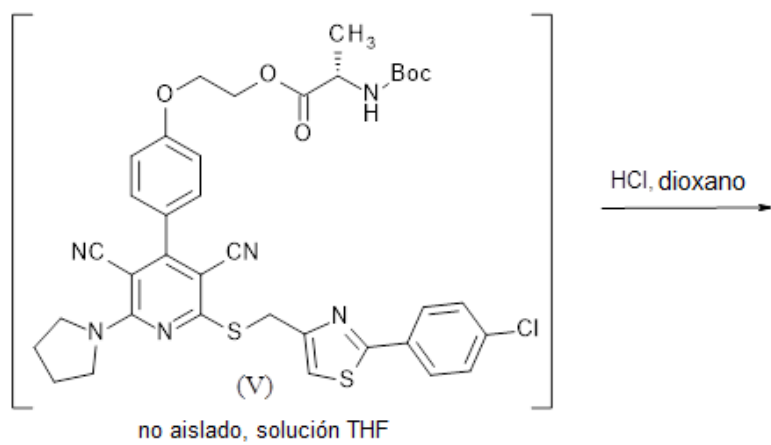
- 5 El procedimiento se ejecuta en 6 etapas, en el cual la etapa para el producto (V) se purifica cromatográficamente. Para el acoplamiento de los bloques de construcción de aminoácidos para construir la cadena lateral se usa 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) como reactivo, que por razones de seguridad (riesgo de explosión) no puede usarse industrialmente. El uso de éter

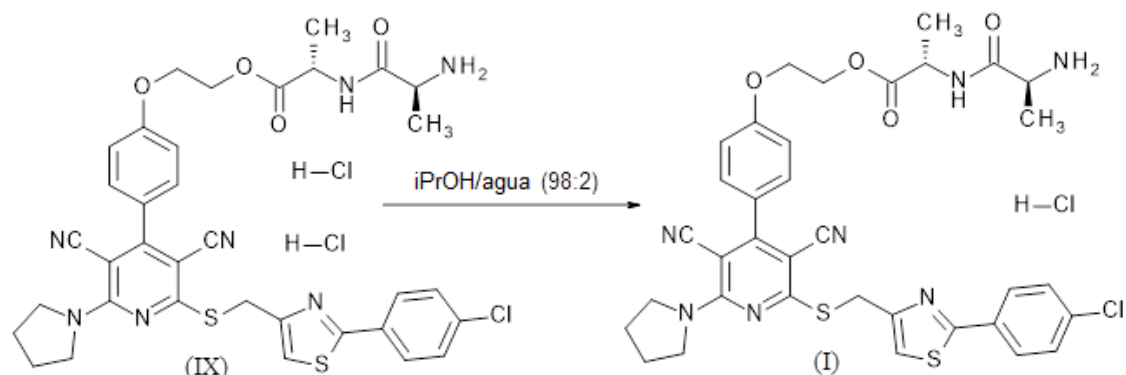
dietílico como disolvente tampoco puede usarse industrialmente sin dispositivos de seguridad adicionales costosos debido a su bajo punto de inflamación. Además es particularmente desventajoso que el compuesto diana por el método (ejemplo 44) descrito en WO 2010/086101 no se obtiene en una forma cristalina farmacéuticamente aceptable sino como material amorfo con composición no definida exactamente en relación con el contenido de HCl.

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

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



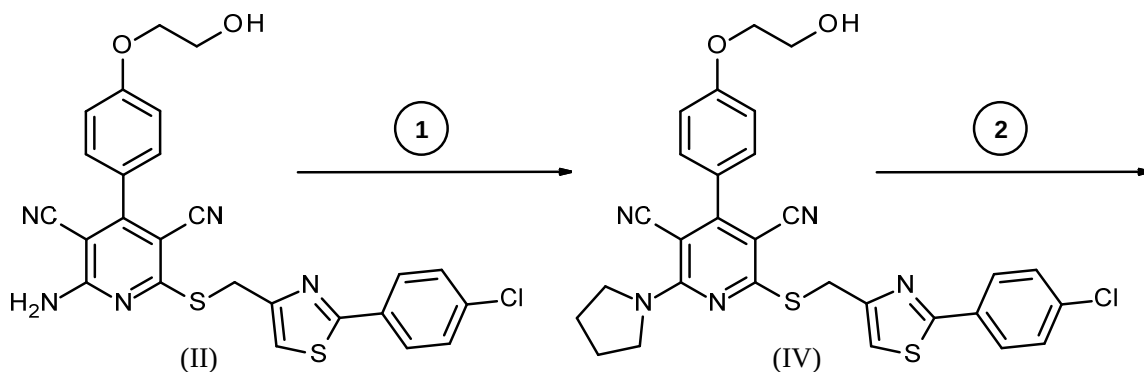


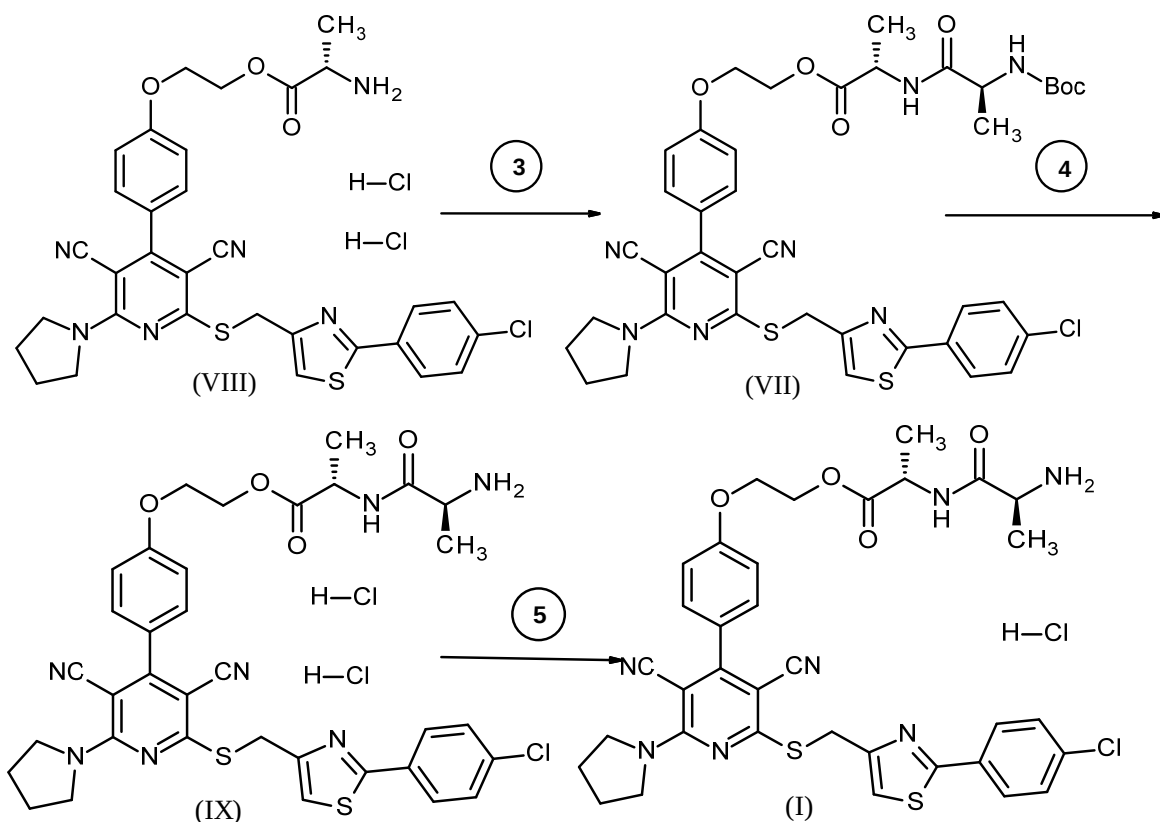


Boc = terc-butiloxycarbonilo, DCC = diclohexilcarbodiimida, DMAP = piridina de 4-(dimetilamino),
iPrOH = isopropanol, MeCN = acetronilo, TA = temperatura ambiente, tBu-ONO = nitrito de terc-butilo,
TEBA = bencilo trietilo de cloruro de amonio, THF = tetrahidrofurano

El cloro mercapto piridina tiazol (III) y el Boc-alaninato protegido (V) no se aíslan sino que reaccionan directamente en solución adicional. En una variante el procedimiento puede realizarse de tal forma que tampoco se aísla el Boc-dialaninato protegido (VII) sino que reacciona directamente en solución adicional. En este caso todo el proceso consiste de 4 etapas aisladas (con un rendimiento total de aproximadamente 75 %) en lugar de 6 etapas en la técnica anterior (con un rendimiento total de aproximadamente 43 %). En el *Esquema 3* el procedimiento de acuerdo con la invención se muestra considerando las etapas aisladas.

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



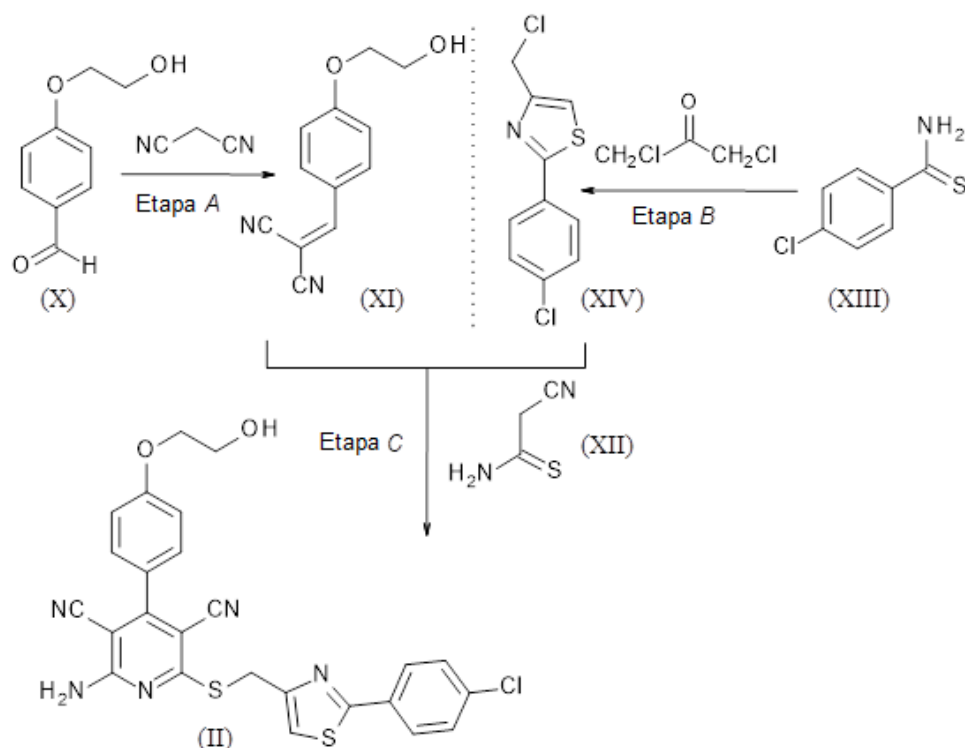


Una ventaja importante del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en proporcionar el compuesto de la fórmula (I) en forma estequiométrica exactamente definida como un producto cristalino adecuado para el uso como principio activo farmacéutico.

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

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

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



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

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

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

Etapa 1

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

En primer lugar se convierte 2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril (II) en un disolvente como acetonitrilo (alternativamente: propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo; con preferencia se usa acetonitrilo) en presencia de un catalizador de transferencia de fase como cloruro de benciltriethylamonio (alter-

nativamente: cloruro de tetrabutylamonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de tributilbencilamonio; con preferencia se usa cloruro de benciltrietilamonio), en presencia de un oxidante como nitrito de terc-butilo (alternativamente: nitrito isoamílico o nitrito isopentílico, nitrito de butilo, nitrito isobutílico; con especial preferencia se usa nitrito de terc-butilo, nitrito isoamílico o nitrito isopentílico) y en presencia de cloruro de cobre (II). El compuesto intermedio cloro mercapto piridina tiazol (III) se obtiene en la fase orgánica luego de agitar por ejemplo en acetato de isopropilo y ácido clorhídrico diluido.

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

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

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

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

En el segundo paso parcial se utilizan típicamente por cada Mol de cloro mercapto piridina tiazol (III) 3 a 10 Mol, con preferencia 3,5 a 7 Mol, con especial preferencia 4 Mol de pirrolidina.

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

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

El rendimiento mediante este método de reacción es de aprox. 84 % en los dos pasos parciales mientras que la síntesis conocida en la literatura solamente proporciona aprox. 56 % de rendimiento en las dos etapas.

Alternativa con aislamiento del cloro mercapto piridina tiazol (III)

Alternativamente a esta reacción en un solo recipiente la reacción también puede llevarse a cabo mediante el aislamiento del cloro mercapto piridina tiazol de la fórmula (III). Al llevar a cabo la reacción según la invención aumenta el rendimiento en las dos etapas de reacción

de aprox. 69 % a aprox. 79 % en el primer paso parcial y de aprox. 81 % a aprox. 91 % en el segundo paso parcial.

5 Como en el método de un solo recipiente se hace reaccionar primero 2-amino-6-([2-(4-cloro-
fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril (II) en un di-
solvente tal como acetonitrilo (alternativamente: propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo; con
preferencia se usa acetronilo) en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como
10 cloruro de benciltrietilamonio (alternativamente: cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trimetil-
bencilamonio, cloruro de tributilbencilamonio; con preferencia se usa cloruro de benciltrietila-
monio), en presencia de un oxidante tal como nitrito de terc-butilo (alternativamente: nitrito
isoamílico o nitrito isopentílico, nitrito de butilo, nitrito isobutílico; con especial preferencia se
usa nitrito de terc-butilo, nitrito isoamílico o nitrito isopentílico) y en presencia de un cloruro de
cobre (II). El compuesto intermedio cloro mercapto piridina tiazol (III) se obtiene en la fase or-
gánica luego de agitación en acetato de etilo y agua. Después destilación y recristalización a
partir de metanol se obtuvo el compuesto de la fórmula (III).

15 En este procedimiento se utiliza por cada Mol de compuesto de la fórmula (II) 1,5 a 4 mol,
con preferencia 1,8 a 3 mol, con especial preferencia 2 Mol de catalizador de transferencia
de fase, 1,5 a 4 mol, con preferencia 1,8 a 3 mol, con especial preferencia 2 Mol en el nitrito
y 2 a 5 mol, con preferencia 2,5 a 4 mol, con especial preferencia aprox. 3 Mol de cloruro de
cobre (II).

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

La regeneración se lleva a cabo mediante agitación con acetato de etilo (alternativamente:
acetato de isopropilo, acetato de propilo, acetato de butilo, propionato de etilo; con preferencia
se usa acetato de etilo o acetato de isopropilo, con especial preferencia acetato de etilo) y
30 agua. Las fases orgánicas se destilan a continuación. Del residuo se obtiene el compuesto de
la fórmula (III) después de recristalización a partir de metanol (alternativamente: alcoholes ali-
fáticos de cadena corta tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol; con preferencia
se usa metanol).

35 En el transcurso de la síntesis el compuesto de la fórmula (III) aislado se suspende en meta-
nol (alternativamente: alcoholes alifáticos de cadena corta tales como metanol, etanol, pro-
panol, isopropanol; con preferencia se usa metanol) y se hace reaccionar con pirrolidina. El
compuesto de la fórmula (IV) se obtiene en forma cristalina.

Típicamente se usa por cada Mol de cloro mercapto piridina tiazol (III) aislado 3 a 10 Mol,
con preferencia 3,5 a 7,5 Mol de pirrolidina.

40 La adición de pirrolidina se lleva a cabo por una ligera contrarrefrigeración de modo que no
exceda la temperatura de 35 °C, con preferencia 30 °C, con especial preferencia 25 °C. Pos-
teriormente se agita 1 a 5 h, con preferencia 1,5 a 3 h, con especial preferencia 2 h a esta
temperatura y luego durante la noche (10 a 24 h, con preferencia 15 a 20 h) a 50 °C hasta
reflujo del disolvente, con preferencia de 60 a 70 °C, o con especial preferencia en metanol
45 a reflujo (aprox. 65 a 66 °C).

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

Etapa 2

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

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

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

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

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

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

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

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

Etapa 3

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

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

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

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

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

Etapas 4

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

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

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

- 25 El rendimiento total de la etapa 3 y la etapa 4 es muy alto (96,9 %) mientras que la síntesis que se conoce en la literatura produce solamente 88 % de rendimiento en 2 etapas. Allí se utiliza como sustancia de partida el alaninato-trifluoracetato de la fórmula (VI) en lugar del dihidrocloruro de alaninatos (VIII).

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

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

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

- 40 Típicamente se utilizan por cada Mol de compuesto de la fórmula (VIII) 1 a 3 mol, con preferencia 1,1 a 2 mol, con especial preferencia 1,2 a 1,5 Mol de Boc-L-alanina, 1 a 4 mol, con preferencia 1,5 a 3 mol, con especial preferencia 2 Mol de 4-(dimetilamino)-piridina y 1 a 3 mol, con preferencia 1,1 a 2 mol, con especial preferencia aprox. 1,2 Mol de DCC.

- 45 Las sustancias de partida compuesto de la fórmula (VIII), DMAP y THF primero se combinan a 10 a 35 °C, con preferencia 20 a 30 °C, con preferencia 20 a 25 °C, se mezclan con Boc-L-

alanina y una vez añadido DCC se agita de 2 a 12 h, con preferencia 6 a 8 h, con especial preferencia aprox. 4 h a esta temperatura.

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

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

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

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

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

Etapa 5

20 La etapa 5 del procedimiento de acuerdo a la invención es una etapa completamente nueva, en la que el hidrocloreto de la fórmula (I) a partir de dihidrocloreto de dialaninato (IX) se obtiene en condiciones muy específicas. Aquí, la cantidad estequiométrica de HCl se ajusta exactamente a la etapa de monohidrocloreto y se obtiene el producto de la fórmula (I) se obtiene según la invención en la modificación I cristalina.

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

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

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

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

45 Para la purificación adicional el producto húmedo aislado puede ser agitado nuevamente antes del secado en isopropanol o en una mezcla de n-propanol/agua (contenido de agua 0,5 a 5 vol-%, con preferencia 1 a 3 vol-%, con especial preferencia aprox. 2 vol-%) con un

exceso de 10 a 25 veces, con preferencia 12 a 20 veces, con especial preferencia de aprox. 15 veces durante 1 a 36 h, con preferencia 12 a 24 h. Después se filtra la mezcla, se lava y se seca a vacío.

5 Un objeto de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra el máximo del pico del ángulo 2 Theta a 6.5, 8.7 y 24.3.

Un objeto de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra el máximo del pico del ángulo 2 Theta a 6.5, 8.7, 18.3, 19.9, 20.7, 23.5 y 24.3.

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

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

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

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

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

25 Un intervalo de temperatura preferido para preparar el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I es de 20 a 30 °C.

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

30 Otro objeto de la presente invención es un fármaco que contiene un compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente y que no contiene mayores partes de otra forma del compuesto de la fórmula (I) que la forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente. Un fármaco que contiene un compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente en más de 90 de porcentaje en peso en relación a la cantidad total contenida en el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente.

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

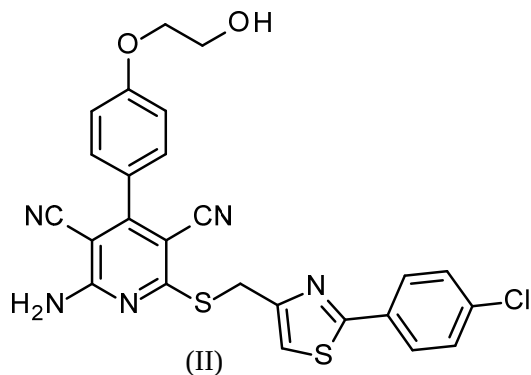
40 Otro objeto de la presente invención es el método para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I como se describe anteriormente.

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

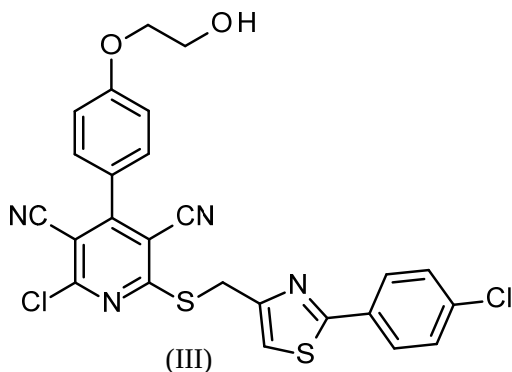
después del secado.

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

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

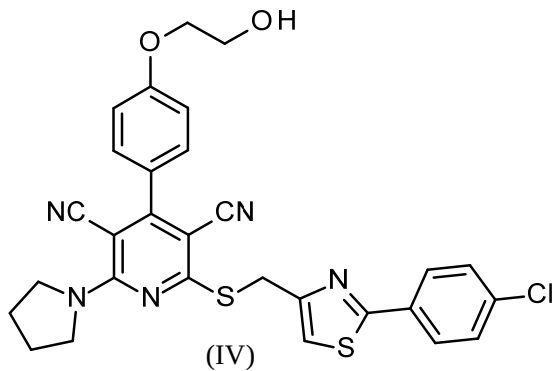


en presencia de un solvente, de un catalizador de transferencia de fase, de un nitrito y de cloruro de cobre (II) y que se hace reaccionar el producto intermedio obtenido de la fórmula (III)



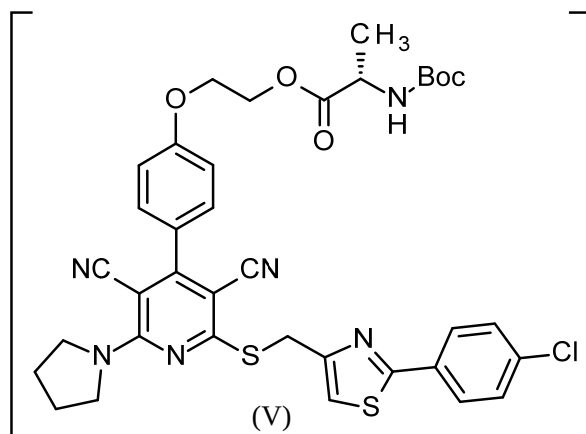
10

sin aislamiento, es decir en solución, con pirrolidina al compuesto de la fórmula (IV)



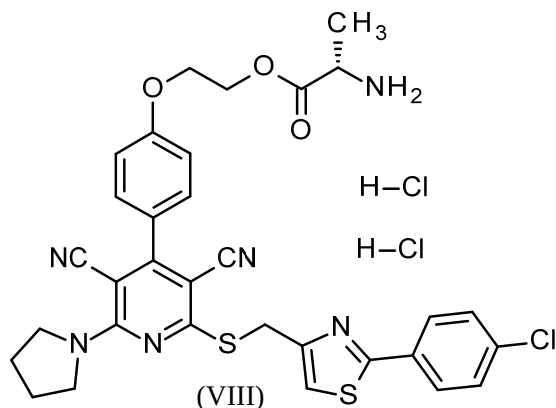
y

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



5

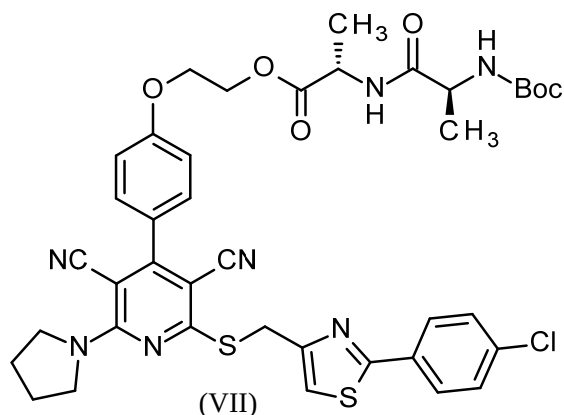
el cual se hace reaccionar sin aislamiento, es decir en solución, con ácido clorhídrico a dihidrocloruro de alaninato de la fórmula (VIII)



y

10

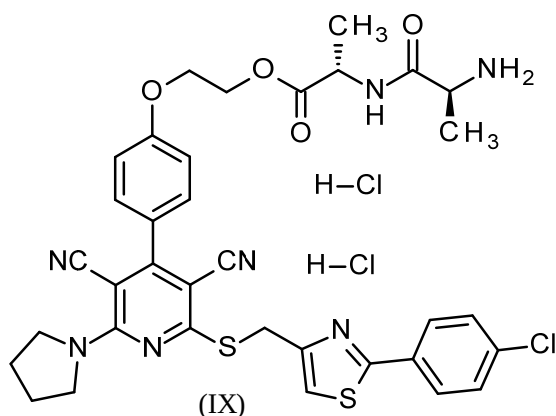
[C] el compuesto de la fórmula (VIII) así obtenido se hace reaccionar en una etapa 3 en combinación con 4-(dimetilamino)-piridina y en presencia de un solvente con Boc-L-alanina en presencia del agente de condensación diciclohexilcarbodiimida (DCC) a Boc-dialaninato (VII) protegido



y

[D] el compuesto de la fórmula (VII) así obtenido se hace reaccionar en una etapa 4 en presencia de un solvente con ácido clorhídrico a dihidrocloruro de dialaninato de la fórmula (IX)

5



y

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

10

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

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

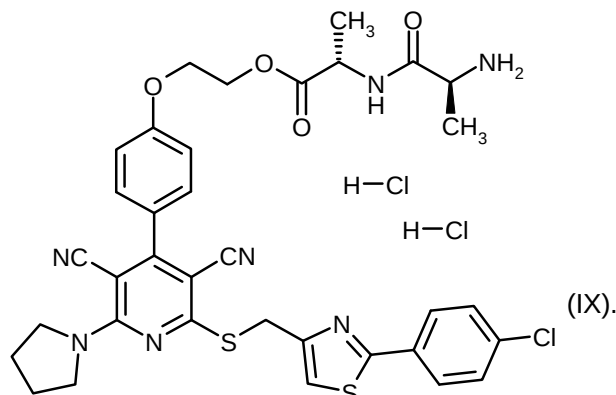
20 Otro objeto de la presente invención es un método para la preparación del compuesto (I) en la modificación I cristalina, caracterizado porque no se aísla el Boc-dialaninato protegido de la fórmula (VII) obtenido en la etapa 3 sino que se hace reaccionar adicionalmente.

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

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

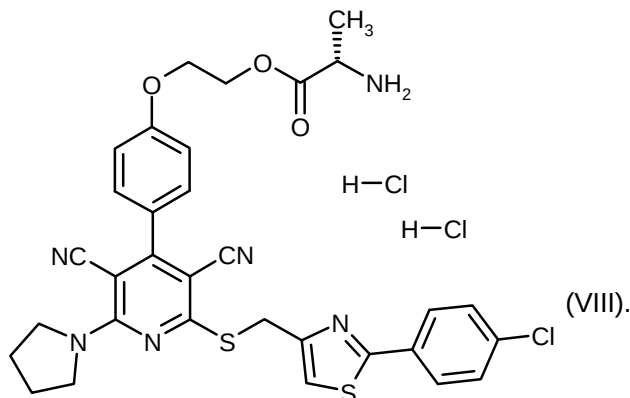
Otro objeto de la presente invención es un método para la preparación del compuesto (I), caracterizado porque en la etapa 1 se usa cloruro de benciltriethylamonio como catalizador de transferencia de fase y nitrito de terc-butilo como oxidante.

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



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

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



20 Otro objeto de la presente invención es un método para la preparación de dihidrocloruro de alaninatos de la fórmula (VIII), caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) con Boc-L-alanina en presencia de un agente de condensación (por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida) y en presencia de 4-(dimetilamino)-piridina en un disolvente (por ejemplo tetrahidrofurano) y se hace reaccionar el Boc-dialaninato protegido (VII) resultante ya sea

sin aislamiento en solución o después de aislamiento con ácido clorhídrico en un disolvente (por ejemplo tetrahidrofurano).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40 A los efectos de la presente invención se entienden por enfermedades del sistema cardiovascular o enfermedades cardiovasculares por ejemplo los siguientes trastornos: hipertensión, trastornos vasculares periféricos y cardíacos, enfermedad coronaria, reestenosis coronaria como por ejemplo reestenosis después de dilatación con balón de vasos sanguíneos periféricos, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, angina pectoris estable e inestable, insuficiencia cardíaca, angina de Prinzmetal, disfunción isquémica persistente (miocardio hibernado), disfunción post-isquémica temporal (miocardio
45

aturdido), insuficiencia cardíaca, taquicardia, taquicardia atrial, arritmias, fibrilación auricular y ventricular, fibrilación auricular persistente, fibrilación auricular permanente, fibrilación auricular con la función ventricular izquierda normal, fibrilación auricular con disfunción ventricular izquierda, síndrome de Wolff-Parkinson-White, trastornos circulatorios periféricos, niveles elevados de fibrinógeno y de LDL de baja densidad así como aumento de las concentraciones de inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), especialmente enfermedad cardíaca coronaria, síndrome coronario agudo, angina pectoris, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

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

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

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

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

También se pueden utilizar para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias y enfermedades inmunológicas (Mal de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide) y de enfermedades de las vías respiratorias, tal como enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (bronquitis crónica, EPOC), asma, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrosis quística e hipertensión pulmonar especialmente hipertensión arterial pulmonar.

Finalmente, los compuestos de la invención también pueden ser considerados para la prevención y/o tratamiento de la diabetes, especialmente diabetes mellitus, diabetes gestacio-

nal, diabetes insulino-dependiente y diabetes no-insulino-dependiente, de secuelas de la diabetes como por ejemplo retinopatía, nefropatía y neuropatía, de trastornos metabólicos (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad (adiposidad)) así como de arteriosclerosis y dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de triglicéridos en plasma postprandial, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemias combinadas), especialmente de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

Además, los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar y/o prevenir enfermedades de la tiroides (hipertiroidismo), enfermedades del páncreas (pancreatitis), fibrosis hepática, enfermedades virales (HPV, HCMV, HIV), caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia así como para la cicatrización de heridas y angiogénesis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente de los trastornos mencionados anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un fármaco para el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente de los trastornos mencionados anteriormente.

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

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

Otro objeto de la presente invención son compuestos de la invención para los métodos para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico y la dislipidemia.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos o si se requiere en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de la invención y uno o varios otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o prevención de los trastornos anteriormente mencionados.

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

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

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

- principios activos que alteran el metabolismo de los lípidos, por ejemplo y preferiblemente del grupo de los inhibidores HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la expresión HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inductores del receptor de LDL, inhibidor de la absorción del colesterol, adsorbente polimérico del ácido biliar, inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, activadores de LpL, fibratos, niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- α ,

5 PPAR- γ y/o PPAR- δ , moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, inhibidores de la ATP-citrato liasa, antagonistas de Lp(a), antagonistas del receptor de cannabinoides 1, agonistas del receptor de leptina, agonistas del receptor de bombesina, agonistas de los receptores de histamina así como de los antioxidantes/neutralizadores de radicales;

10 • antidiabéticos que se mencionan en la "Rote Liste" 2004/II, capítulo 12 [*Nota de la traductora: por "Rote Liste" (Lista roja) debe entenderse un índice de productos farmacéuticos en Alemania*] como por ejemplo y preferiblemente aquellos del grupo de sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de la glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), oxadiazolidinone, tiazolidinedionas, agonistas del receptor de GLP 1, antagonistas de glucagón, sensibilizadores de la insulina, agonistas del receptor de CCK 1, agonistas del receptor de leptina, inhibidores de las enzimas hepáticas que están implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa y de apertura del canal de potasio, tal como los que por ejemplo se dan a conocer en WO 97/26265 y WO 99/03861;

20 • principio activos antihipertensivos, por ejemplo y preferiblemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ECA, inhibidores de la renina, bloqueadores de los receptores beta, bloqueadores de los receptores alfa, antagonistas de la aldosterona, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la ECE, inhibidores de la ECA/NEP así como de los inhibidores de los vasopeptidasa; y/o

• agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferiblemente del grupo de los antiagregantes plaquetarios o de los anticoagulantes

25 • diuréticos;

• antagonistas del receptor de vasopresina;

• nitratos orgánicos y donadores de óxido nítrico (NO);

• compuestos con efecto inotrópico positivo;

30 • compuestos que inhiben la descomposición del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tal como inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de la PDE 5 como Sildenafil, Vardenafil y Tadalafil así como inhibidores de la PDE 3 como Milrinona;

• péptidos natriuréticos como por ejemplo "péptido natriurético atrial" (ANP, Anaritide), "péptido natriurético tipo B" o "péptido natriurético cerebral" (BNP, Nesiritide), "péptido natriurético tipo C" (CNP) así como Urodilatina;

35 • agonistas del receptor de la prostaciclina (receptor IP), tal como Iloprost, Beraprost, Cicaprost;

• inhibidor del canal If (funny channel), tal como Ivabradina;

• sensibilizadores de calcio, como por ejemplo y preferiblemente Levosimendán;

• suplementos de potasio;

40 • estimuladores independientes de óxido nítrico (NO) pero hemodependientes de la guanilato ciclasa, tales como los compuestos descritos especialmente WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;

- activadores de óxido nítrico (NO) y activadores hemoindependientes de la guanilato ciclasa, tales como los compuestos descritos especialmente WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos, tal como Sivelestat y DX-890 (reltran);
- 5 • compuestos que inhiben la cascada de transducción de señal, tal como inhibidores de tirosina quinasa, especialmente Sorafenib, Imatinib, Gefitinib y Erlotinib; y/o
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, como por ejemplo Etomoxir, dicloroacetato, Ranolazina y Trimetazidina.

10 Entre los principios activos que alteran el metabolismo de los lípidos deben entenderse preferentemente los compuestos del grupo de los inhibidores HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidor de la absorción del colesterol, inhibidores de MTP, inhibidores de lipasa, hormonas tiroideas y/o miméticos tiroideos, agonistas del receptor de niacina, inhibidores de CETP, agonistas de PPAR- α -, agonistas de PPAR- γ -, agonistas de PPAR- δ -, adsorbente polimérico del ácido biliar, inhibidor de reabsorción de ácidos

15 biliares, antioxidantes/ neutralizadores de radicales así como de los antagonistas del receptor de cannabinoide 1.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tales como por ejemplo y preferiblemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina,

20 rosuvastatina o pitavastatina.

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

25 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como por ejemplo y preferiblemente Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe o SMP-797.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como por ejemplo y preferiblemente Ezetimibe, Tiqueside o Pamaqueside.

30 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor MTP, tal como por ejemplo y preferiblemente Implipitapide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como por ejemplo y preferiblemente Orlistat.

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

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de niacina, tales como por ejemplo y preferiblemente niacina, Acipimox, Acifran o Radecol.

40 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor CETP, tal como por ejemplo y preferiblemente Dalcetrapib, BAY 60-5521, Anacetrapib o la vacuna de la CETP (CETi-1).

- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR- γ por ejemplo de la clase de la tiazolidinediona, tales como por ejemplo y preferiblemente Pioglitazone o Rosiglitazone.
- 5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR- δ , tal como por ejemplo y preferiblemente GW-501516 o BAY 68-5042.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico del ácido biliar, tal como por ejemplo y preferiblemente colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.
- 10 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, tal como por ejemplo y preferiblemente inhibidores de ASBT (= IBAT)-inhibidores tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- 15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antioxidante/neutralizador de radicales, tal como por ejemplo y preferiblemente Probucol, AGI-1067, BO-653 o AEOL-10150.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de cannabinoide 1, tal como por ejemplo y preferiblemente Rimonabant o SR-147778.
- 20 Por antidiabéticos se entienden preferentemente insulina y derivados de insulina así como principios activos hipoglucémicos orales. La insulina y los derivados de insulina incluyen tanto las insulinas de origen animal, humano o biotecnológico y sus mezclas. Los principios activos hipoglucémicos orales comprenden preferentemente sulfonilureas, biguanidas, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa y agonistas PPAR-gamma.
- 25 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con insulina.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con una sulfonilurea, tal como por ejemplo y preferiblemente tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida o gliclazida.
- 30 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con una biguanida, tal como por ejemplo y preferiblemente metformina.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un derivado de meglitinida, tal como por ejemplo y preferiblemente repaglinida o nateglinida.
- 35 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de glucosidasa, tal como por ejemplo y preferiblemente miglitol o acarbosa.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de DPP-IV, tal como por ejemplo y preferiblemente sitagliptina y vildagliptina.
- 40 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-gamma por ejemplo de la clase de las tiazolidinedionas, tales como por ejemplo y preferiblemente Pioglitazone y Rosiglitazone.

Los agentes antihipertensivos comprenden preferiblemente compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores beta, bloqueadores de los receptores alfa y diuréticos.

5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, tal como por ejemplo y preferiblemente nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de la angiotensina AII, tal como por ejemplo y preferiblemente Losartan, Valsartan, Candesartan, Embusartan, Olmesartan o Telmisartan.

10 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la ECA, tal como por ejemplo y preferiblemente Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Delapril, Fosinopril, Quinopril, Perindopril o Trandopril.

15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de los receptores beta, tal como por ejemplo y preferiblemente Propranolol, Atenolol, Timolol, Pindolol, Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metipranolol, Nadolol, Mepindolol, Carazalol, Sotalol, Metoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Bisoprolol, Carteolol, Esmolol, Labetalol, Carvedilol, Adaprolol, Landiolol, Nebivolol, Epanolol o Bucindolol.

20 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de los receptores alfa, tal como por ejemplo y preferiblemente Prazosin.

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

30 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de la aldosterona o antagonista del receptor de mineralocorticoides, tal como por ejemplo y preferiblemente espironolactona o eplerenona.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de vasopresina, tal como por ejemplo y preferiblemente Conivaptan, Tolvaptan, Lixivaptan o SR-121463.

35 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un nitrato orgánico o donador de óxido nítrico (NO), tal como por ejemplo y preferiblemente nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, o en combinación con óxido nítrico inhalado.

40 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un compuesto con efecto inotrópico positivo, tal como por ejemplo y preferiblemente glucósidos cardiotónicos (digoxina), agonistas beta adrenérgicos y dopaminérgicos como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina.

45 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con agentes antisympatotónicos como reserpina, clonidina o alfametildopa, con agonistas del canal de potasio como Minoxidil, Diazóxido, dihidralazina o hidralazina, o con sustancias que liberan óxido de nitrógeno como nitrato de glicerol o nitroprusiato de sodio.

Por agentes antitrombóticos se entienden preferentemente compuestos del grupo de los antiagregantes plaquetarios o de los anticoagulantes.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antiagregante plaquetario, tal como por ejemplo y preferiblemente Aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, tal como por ejemplo y preferiblemente Ximelagatrán, Melagatrán, Dabigatrán, bivalirudina o Clexane.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como por ejemplo y preferiblemente tirofiban o Abciximab.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor del Factor Xa, tal como por ejemplo y preferiblemente Rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, Apixabán, Otamixabán, Fidexabán, Razaxabán, Fondaparinux, Idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con heparinas o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (HBMP).

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, tales como por ejemplo y preferiblemente cumarina.

Dentro del alcance de la presente invención son particularmente preferidas combinaciones que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención así como uno o varios principios activos seleccionados del grupo que consiste de los inhibidores de reductasa de la HMG-CoA (estatinas), diuréticos, bloqueadores de los receptores beta, nitratos orgánicos y donadores de óxido nítrico (NO), inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina AII, antagonistas de la aldosterona y antagonistas del receptor de mineralocorticoides, antagonistas del receptor de vasopresina, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, así como su uso para el tratamiento y/o prevención de los trastornos anteriormente mencionados.

A los efectos de la presente invención por conveniencia para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades renales agudas, se debe entender en especial la conveniencia para el tratamiento y/o profilaxis de la insuficiencia renal aguda, así como insuficiencia renal aguda (enfermedad primaria y enfermedad secundaria).

A los efectos de la presente invención por conveniencia para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades renales crónicas, se debe entender en especial la conveniencia para el tratamiento y/o profilaxis de la insuficiencia renal crónica, así como insuficiencia renal crónica (enfermedad primaria y enfermedad secundaria).

A los efectos de la presente invención el término insuficiencia renal aguda incluye manifestaciones agudas de la enfermedad renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal con y sin diálisis, así como enfermedades renales subyacentes o relacionadas tales como la hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, hipovolemia (por ejemplo deshidratación, pérdida de sangre), shock, glomerulonefritis aguda, síndrome urémico hemolítico (SUH), catástrofe vascular (trombosis arterial o venosa o embolia), ateroembolismo, fallo renal agudo por proteína Bence-Jones con plasmocitosis, obstrucción supravescical aguda u obstrucción subvesical aguda, enfermedades renales inmunológicas tales como el rechazo al trasplante renal, enfermedad renal in-

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

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

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

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

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

Para la administración por vía oral son adecuados de acuerdo con la técnica anterior los compuestos de esta invención que funcionan liberando las formas de aplicación en forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o
50 amorfizada y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no

recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos o películas/oblas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/líofilizado, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina blanda o de gelatina rígida), grageas, granulados, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

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

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

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

Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0.001 a 1 mg/kg preferiblemente de aproximadamente 0.01 a 0.5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces en la administración por vía parenteral. En el caso de administración oral, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg / kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg / kg y muy particularmente preferible de 0,1 a 10 mg / kg de peso corporal.

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

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

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

Parte experimental

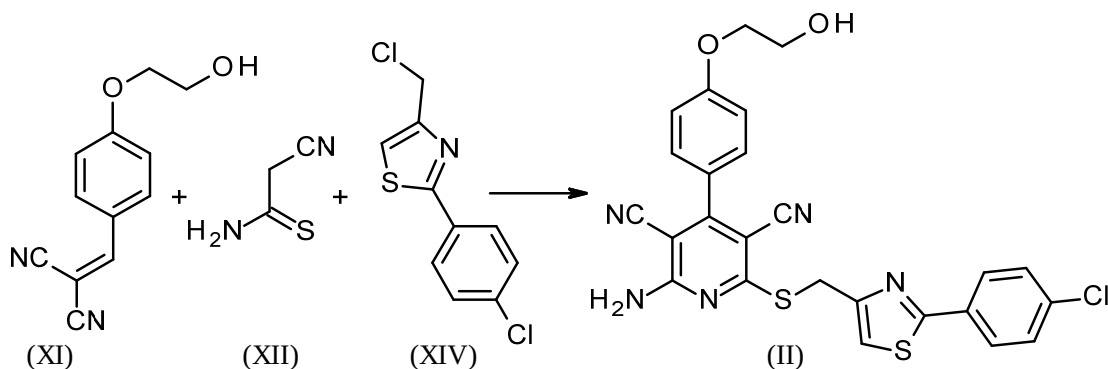
Abreviaturas y acrónimos

	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DMAP	piridina de 4-(dimetilamino)
5	g	gramo
	h	hora
	HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia
	kg	kilogramo
	L	litro
10	min	minuto
	MS	espectrometría de masas (ES)
	THF	tetrahidrofurano

Ejemplos

Ejemplo 1

- 15 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril (II)



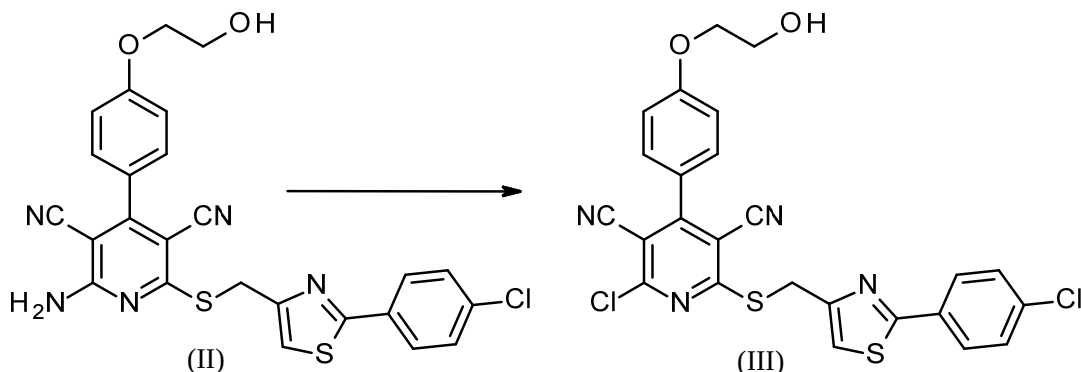
- Se suspendieron 5,334 kg (24,90 mol) 2-[4-(2-hidroxietoxi)benziliden]malononitril (XI) y 1,309 kg (13,07 mol) 2-cianotioacetamida (XII) en 27,4 kg (34,8 l) metanol. Se calentó a 40 °C y se agregó en forma dosificada 3,779 kg (37,35 mol) trietilamina a max. 40 °C. Se agitó durante 3 h a 40 °C y se enfrió a temperatura ambiente. A la solución de color marrón oscuro se agregó 3,147 kg (12,45 mol) de 4-(clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol (XIV) y se agitó el contenido del recipiente a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se enfrió a 5 °C, se aisló mediante filtración y se lavó con un total de 11,7 kg (14,85 l) metanol. El producto húmedo se secó a 50 °C en un horno de vacío.

Esto dio 4862 g o 75,1 % de la teoría de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril como un sólido de color beige-verdoso (concentración 95,5 %, ESTD).

Método HPLC A: tiempo de retención aprox. 14,1 min.

Ejemplo 2

2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril (III)

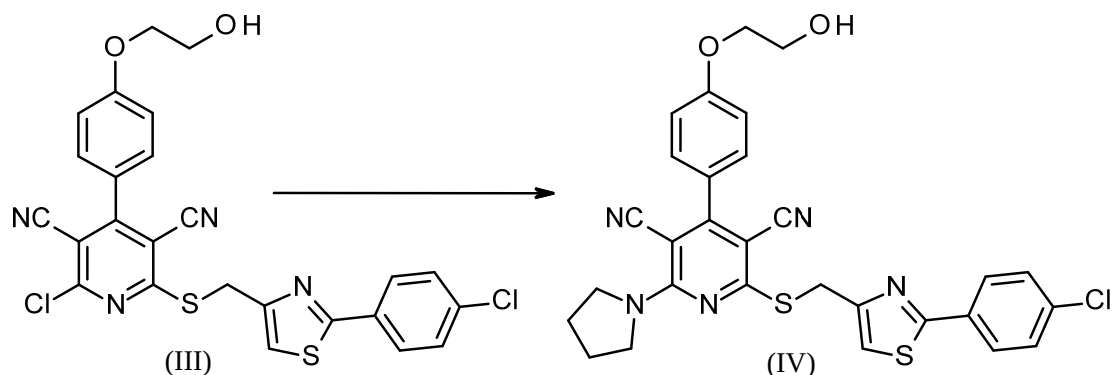


- 5 Se disolvieron 1,75 kg (7,68 mol) cloruro de benciltriethylamonio en 14,0 kg (17,8 L) acetonitrilo a temperatura ambiente. A eso se agregó 2,0 kg (3,846 mol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril (II). A la suspensión luego se agregaron 1,66 kg (12,35 mol) cloruro de cobre (II), se aclaró con 1,00 kg (1,27 l) acetonitrilo y se calentó a 50 °C. A esta temperatura se agregó en forma dosificada
- 10 793 g (7,69 mol) de nitrito de terc-butilo y se aclaró con 1,00 kg (1,27 l) acetonitrilo. El contenido del recipiente se agitó durante 3 h a 50 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con 9,0 kg (10,0 l) acetato de etilo y 10 kg (10 l) agua. Después de decantación se separó la fase acuosa y se agitó nuevamente con 10 kg (10 l) agua. Después de una nueva decantación se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó por tercera vez con 10 kg (10 l) agua, añadiéndose además 3,6 kg (4,0 L) acetato de etilo adicional. De la fase orgánica se extrajo a 300 mbar y a 42 °C temperatura interna máxima 15,5 l del destilado. A la suspensión restante se añadieron 9,6 kg (12,1 l) metanol y el contenido del recipiente se agitó durante 1 h a reflujo (aprox. 67 °C). La suspensión restante se succionó y se lavó con un total de 8 kg (10,1 l) metanol. El producto húmedo se secó durante la noche a 50 °C en un horno de secado a vacío en forma constante.
- 20

Esto dio 1636 g o 78,8 % de la teoría de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril como un polvo de color ocre.

Ejemplo 3

- 25 2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,5-dicarbonitril (IV)



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

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

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

Como componentes secundarios se obtienen típicamente:

N-{6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-diciano-4-[4-(hidroxietoxi)fenil]piridina-2-il}acetamid („piridina de aminoacetil mercaptotiazolina“) con un concentrado típicamente de 0,2 %.

Método HPLC B: tiempo de retención relativo 0,56 (aprox. 7,3 min.).

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril (II) con un concentrado típicamente de 0,3 %.

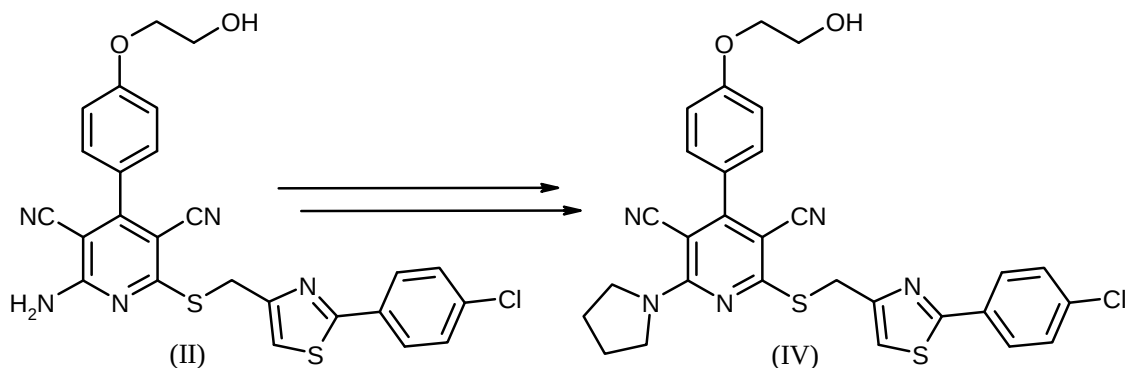
Método HPLC B: tiempo de retención relativo 0,62 (aprox. 8,1 min.).

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-6-hidroxi-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril („piridina de hidroximercaptotiazolina“) con un concentrado típicamente de 0,3 %.

Método HPLC B: tiempo de retención relativo 1,32 (aprox. 17,3 min.).

Ejemplo 4

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



1. paso parcial

Se disolvieron 1,23 kg (5,38 mol) cloruro de benciltriethylamonio en 10,9 kg (13,9 L) acetonitrilo a temperatura ambiente. A eso se agregó 1,40 kg (2,69 mol) de 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril (II). A la suspensión luego se agregaron 1,16 kg (8,62 mol) cloruro de cobre (II), se aclaró con 0,42 kg (0,523 l) acetonitrilo y se calentó a 50 °C. A esta temperatura se agregó en forma dosificada 0,56 kg (5,38 mol) nitrito de terc-butilo (aprox. 90%, el contenido no incluido en los cálculos)

- y se aclaró con 0,28 kg (0,36 l) acetonitrilo. El contenido del recipiente se agitó durante 4 h a 50 °C. Se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con 17,0 kg (19,6 l) acetato de isopropilo y 7,25 kg (13,9 mol) 7 % ácido clorhídrico. Después de decantación se separó la fase acuosa y se agitó nuevamente con 7,25 kg (13,9 mol) 7 % ácido clorhídrico. Después de una nueva decantación (10 min) se separó la fase acuosa. La fase orgánica se agitó por tercera vez con 8,4 kg (7,0 l) con una solución salina saturada. Luego se separaron las fases y se separó la fase acuosa inferior. Se filtró la fracción fina precipitada de la fase orgánica superior de color marrón claro sobre una placa de filtro. Se aclaró con 0,54 kg (0,62 l) acetato de isopropilo y se lavó. La solución así obtenida se utilizó sin tratamiento adicional en la etapa siguiente.
- El peso resultante de la solución fue de 27,34 kg. Utilizando 2,69 mol la solución contenía aritméticamente 1,45 kg de 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril.

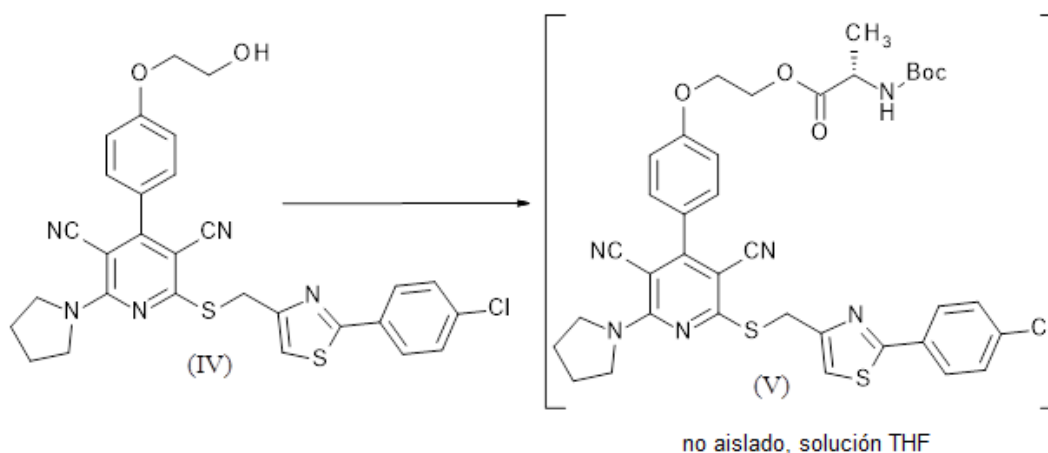
2. paso parcial

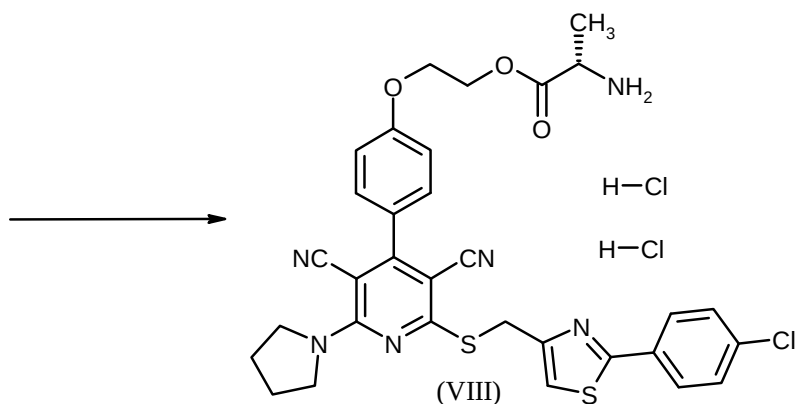
- A la solución producida en el primer paso parcial de 27,34 kg (2,69 mol) 2-cloro-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitril en acetato de isopropilo se agregó 5,51 kg (7,01 l) metanol y se agregó en forma dosificada 0,77 kg (10,77 mol) pirrolidina. La adición se mantuvo por enfriamiento en max. 25 °C. La mezcla se continuó agitando durante 2 h a temperatura ambiente y se calentó durante la noche a reflujo (65-66 °C). Se enfrió a aprox. 20 °C, se agitó durante 2 h a aprox. 20 °C, se enfrió adicionalmente a aprox. 5 °C y se siguió agitando durante 1 h. Después se filtró con succión, se aclaró y se lavó con un total de 5,34 kg (6,8 l) metanol. El producto húmedo (1,42 kg) se secó a 50 °C a vacío.

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

Ejemplo 5

2-{4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alaninato-dihidrocloruro (VIII)





1. paso parcial

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

2. paso parcial

La solución del 1. paso parcial de 3,2 kg (2,177 mol) de Boc-L-alaninato (V) se diluyó con 11,9 kg THF. Luego se agregó en forma dosificada 6,90 kg (26,15 mol) de una solución de 4 M HCl en dioxano a aprox. 23 °C (20-25 °C) de temperatura interna. Finalmente se agitó el contenido del recipiente durante 12 h a aprox. 23 °C (20-25 °C). El sólido precipitado se filtró por succión y se lavó con un total de 19,0 kg (21,0 l) THF. El producto húmedo se secó a 40 °C a vacío durante 20 h.

Esto dio un peso resultante de 1719 g de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alaninato-dihidrocloruro a lo largo de ambas etapas. Calculado con el peso molecular de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alaninato-dihidrocloruro esto dio lugar a un rendimiento formal de 109 % de la teoría. El rendimiento formal calculado sobre 100 % es debido a los residuos de reactivos y disolventes así como sustancialmente por el hidrocloreuro de dimetilaminopiridina, contenidos en el producto aislado. Estas impurezas no representan una degradación del intermedio dihidrocloruro de alaninato (VIII) porque todos los reactivos van a ser usados nuevamente en la siguiente etapa y de esta manera se van a purificar por completo de estas impurezas la etapa subsiguiente Boc-dialaninato (VII) o dihidrocloruro de dialaninato (IX).

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

Como componentes secundarios se obtienen típicamente:

N,N-dimetilpiridina-4-amina (dimetilaminopiridina) con un concentrado típicamente de 8 a 10 %.

Método HPLC C: tiempo de retención relativo 0,15 (aprox. 1,8 min.).

2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-hidroxipiridina-4-il]fenoxi}etil L-alaninato („hidroxi-alaninato“) con un concentrado típicamente de 0,3 %.

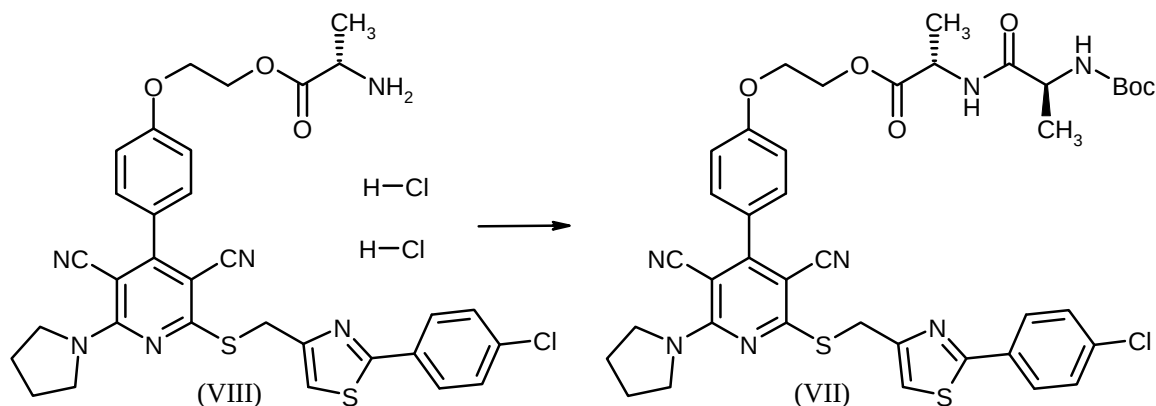
Método HPLC C: tiempo de retención relativo 0,77 (aprox. 9,2 min.).

2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,5-dicarbonitril (IV) con un concentrado típicamente de 0,5 bis 1 %.

Método HPLC C: tiempo de retención relativo 1,71 (aprox. 20,5 min.).

5 Ejemplo 6

2-{4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-N-(tert-butoxicarbonilo)-L-alanil-L-alaninato (VII)



Se cargaron 1,650 kg (2,298 mol) 2-{4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alaninato-dihidrocloruro (VIII), 14,7 kg THF y 562 g (4,599 mol) DMAP y se agitó a 20-25 °C. Luego se agregó 522 g (2,757 mol) Boc-L-alanina a 20-25 °C. Luego se agregó en forma dosificada una solución de 570 g (2,761 mol) DCC y 3,10 kg THF, se aclaró con 200 g THF y se agitó durante 4 h a 20-25 °C. La urea precipitada se separó por filtración y se lavó con un total de 2,60 kg THF. La solución resultante se lavó tres veces con 5,2 kg de una solución acuosa al 15% de cloruro de amonio en agua cada vez. De la fase orgánica humedecida con agua se tomó a 200 mbar y max. 50 °C de temperatura interna una cantidad de 9,4 kg destilado. Al residuo se le agregó 7,7 kg dioxano y a 200 mbar hasta max. 60 °C de temperatura interna se tomó nuevamente una cantidad de 10,2 kg de destilado. Al residuo se le agregó nuevamente 7,7 kg dioxano y a 200 mbar hasta max. 70 °C de temperatura interna se tomó 7,9 kg de destilado. Al residuo se le agregó por tercera vez 7,7 kg dioxano y a 200 mbar hasta max. 70 °C de temperatura interna se tomó una última cantidad de 7,9 kg de destilado. Finalmente se agregó 6,7 kg dioxano al residuo y se filtró el contenido del recipiente para eliminar pequeñas cantidades de sólidos.

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

Esto dio 1403 g en este momento. Corresponió a un rendimiento de 74,8 % de la teoría de 2-{4-[2-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-N-(tert-butoxicarbonilo)-L-alanil-L-alaninato sin considerar el dihidrocloruro de alaninato (VIII).

Método HPLC D: tiempo de retención aprox. 11,9 min.

Como componentes secundarios se obtienen típicamente:

2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil N-(tert-butoxicarbonilo)-L-alanil-L-alaninato („Boc-Trialaninat“) con un concentrado típicamente de 0,4 %.

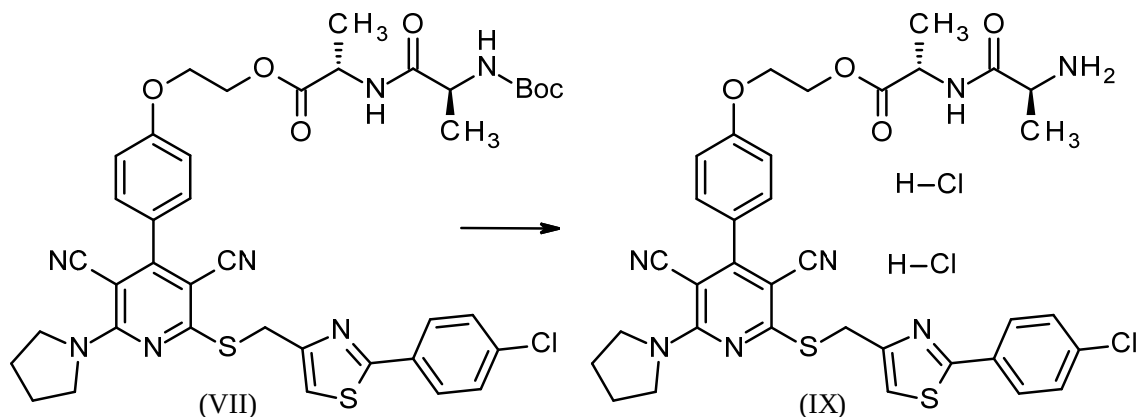
Método HPLC D: tiempo de retención relativo 0,89 (aprox. 10,6 min.).

- 5 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil N-(tert-butoxicarbonilo)-L-alaninato („Boc-alaninatos“, V) con un concentrado típicamente de 0,3 %.

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

Ejemplo 7

- 10 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alanil-L-alaninato-dihidrocloruro (IX)

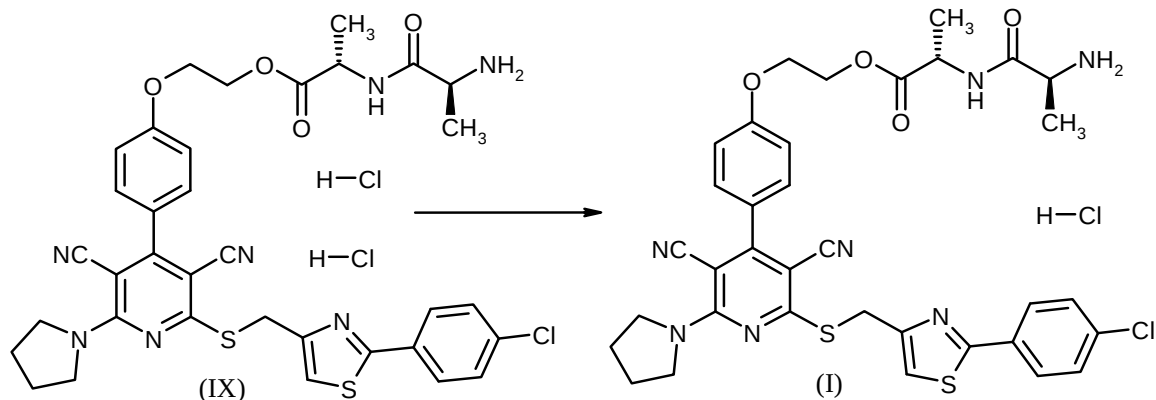


- Se cargaron 1440 g (1,76 mol) 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-N-(tert-butoxicarbonilo)-L-alanil-L-alaninato (VII).
 15 A ello se agregó 26,0 kg diclorometano y agitando se calentó a 40 °C. La solución ligeramente turbia se filtró mientras todavía estaba caliente y se aclaró con 2,0 kg diclorometano. A presión atmosférica se extrajo aprox. 16,6 kg (aprox. 12,5 l) de destilado con una temperatura de impulsión de máximo 60 °C. El residuo restante se diluyó con 3,5 kg diisopropiléter. Para ello se agregó en forma dosificada 5,56 kg (21,2 mol) 4 M HCl en dioxano a 20-25 °C,
 20 se aclaró con 200 g dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 h). El sólido incoloro precipitado se filtró por succión y se lavó con 18,6 kg diclorometano en tres porciones iguales. A continuación se lavó la torta con 13,5 kg de isopropanol. Luego se retiró la torta húmeda y se secó durante 6 h en un horno de secado a vacío a 50 °C.

- Esto dio 1349 g o 96,9 % de la teoría de 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alanil-L-alaninato-dihidrocloruro.
 25

Ejemplo 8

2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alanil-L-alaninato-monohidrocloruro (I)



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

- 10 Esto dio 1185 g (1,57 mol) o 88,2 % de la teoría [haciendo referencia al uso de Boc-Dialaninato protegido (VII)] o 91,8 % de la teoría [haciendo referencia al dihidrocloruro de dialaninato (IX)] de monohidrocloruro 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alanil-L-alaninato como un polvo incoloro.

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

- 15 Como componentes secundarios se obtienen típicamente:

2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil L-alanil-L-alanil-L-alaninato („Trialaninatos“) con un concentrado típicamente de 0,4 %.

Método HPLC E: tiempo de retención relativo 0,88 (aprox. 13,3 min.).

- 20 rac 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil L-alanil-D-alaninato („D,L-Dialaninate“) con un concentrado típicamente de 0,1 %.

Método HPLC E: tiempo de retención relativo 1,07 (aprox. 16,2 min.).

- 25 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil L-alaninato („Alaninato“) con un concentrado típicamente de 0,3 %.

Método HPLC E: tiempo de retención relativo 1,35 (aprox. 20,4 min.).

2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridina-3,5-dicarbonitril (V) con un concentrado típicamente de 0,3 %.

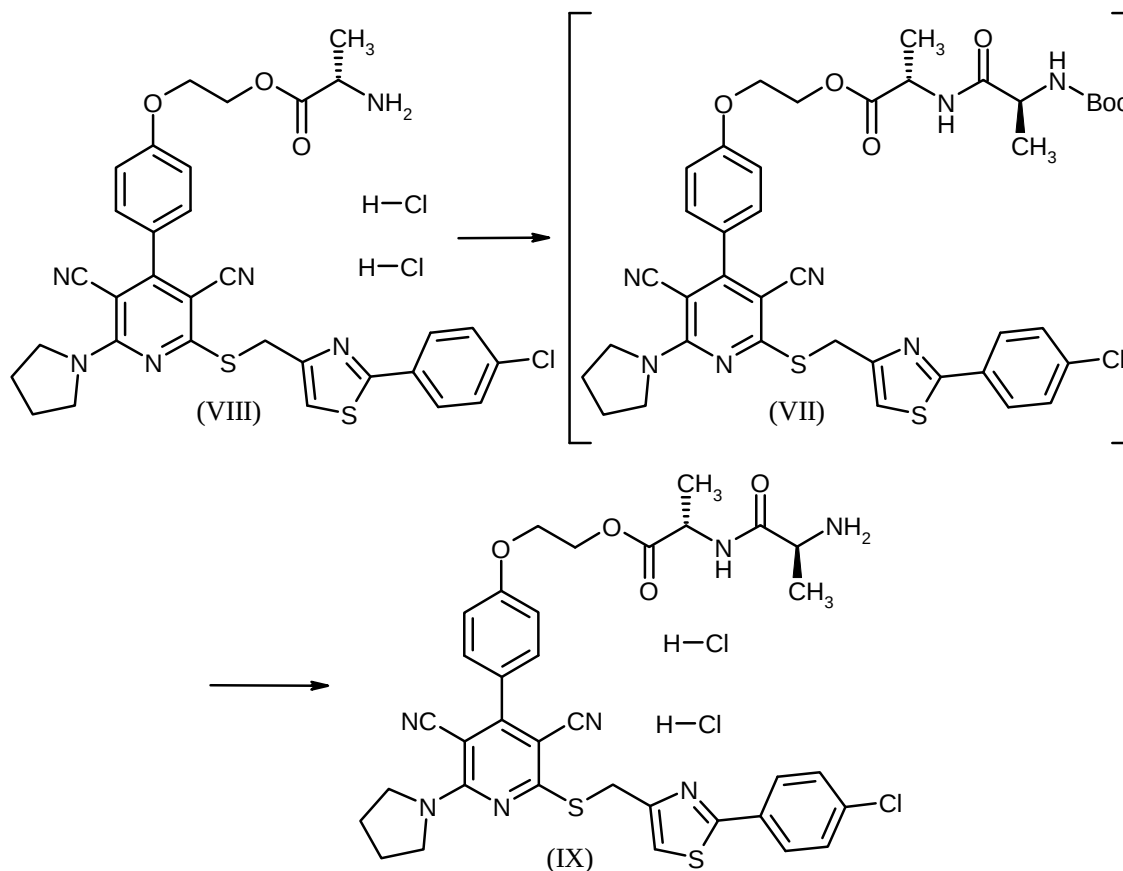
Método HPLC E: tiempo de retención relativo 1,60 (aprox. 24,1 min.).

- 30 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil N-(tert-butoxicarbonilo)-L-alanil-L-alaninato („Boc-Dialaninatos“) con un concentrado típicamente de 0,1 %.

Método HPLC E: tiempo de retención relativo 2,35 (aprox. 35,5 min.).

Ejemplo 9

2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alanil-L-alaninato-dihidrocloruro (IX)



1. paso parcial

Se cargaron 1,37 kg (1,908 mol) 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridina-4-il]fenoxi}etil-L-alaninato-dihidrocloruro (VIII), 12,2 kg THF y 466 g (3,813 mol) DMAP y se agitó a 20-25 °C. Luego se agregó 432 g (2,281 mol) Boc-L-alanina a 20-25 °C. Luego se agregó en forma dosificada una solución de 473 g (2,291 mol) DCC y 2,33 kg THF, se aclaró con 400 g THF y se agitó durante 4 h a 20-25 °C. La urea precipitada se separó por filtración y se aclaró con un total de 2,40 kg THF. La solución resultante se lavó tres veces con 4,3 kg de una solución acuosa al 15% de cloruro de amonio en agua cada vez. De la fase orgánica se tomó a 200 mbar y max. 50 °C de temperatura interna una cantidad de 8,2 kg de destilado. Al residuo restante se le agregó 6,9 kg dioxano y a 200 mbar hasta max. 60 °C de temperatura interna se tomó nuevamente 9,6 kg de destilado. Al residuo se agregó nuevamente 6,9 kg dioxano y a 200 mbar hasta max. 70 °C de temperatura interna se tomó 6,9 kg de destilado. Al residuo se le agregó por tercera vez 6,9 kg dioxano y a 200 mbar hasta max. 70 °C de temperatura interna se tomó una última cantidad de 6,2 kg de destilado. Finalmente se agregó 19,0 kg dioxano al residuo, se filtró el contenido del recipiente para eliminar pequeñas cantidades de sólidos y se aclaró con 3,6 kg dioxano.

10

15

20

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

2. paso parcial

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

Ejemplo 10

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

Se cargaron 1.5 g (1.837 mmol) del Boc-dialaninato protegido (VII) en 24 ml diclorometano. La mezcla se calentó brevemente a reflujo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche después de haber adicionado 18.37 ml de una solución de 1N cloruro de hidrógeno en éter dietílico, a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró por succión y se lavó 2 veces con aprox. 20 ml de éter dietílico cada vez. Después de secar durante la noche a vacío a 50°C se obtuvo 1.43 g del compuesto diana.

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

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

Condiciones/métodos HPLC

Método A

Zorbax Bonus RP; 150 × 3 mm; 3,5 μm

Temperatura del horno: 40 °C; volumen de inyección: 2 μL; velocidad de flujo: 0,5 ml/min

Fase móvil A: 1,36 g dihidrógeno fosfato de potasio + 1,15 g ácido fosfórico conc. (85% en agua) / 1 l agua;

Fase móvil B: acetonitrilo;

Gradiente lineal con pasos: 0': 10 % B; 12': 66 % B; 25': 80 % B; 35': 80 % B

Detección UV: 0' a 4': 265 nm, 4' a 35': 300 nm.

Método B

Zorbax Bonus RP; 150 × 3 mm; 3,5 μm

Temperatura del horno: 40 °C; volumen de inyección: 2 μL; velocidad de flujo: 0,7 ml/min

Fase móvil A: 1,36 g dihidrógeno fosfato de potasio + 1,15 g ácido fosfórico conc. (85% en agua) / 1 l agua;

Fase móvil B: acetonitrilo;

Gradiente lineal con pasos: 0': 50 % B; 20': 80 % B; 50': 80 % B

Detección UV: 300 nm.

Método C

Zorbax Bonus RP; 150 × 3 mm; 3,5 µm

Temperatura del horno: 40 °C; volumen de inyección: 3 µL; velocidad de flujo: 0,7 ml/min

5 Fase móvil A: 1,36 g dihidrógeno fosfato de potasio + 1,15 g ácido fosfórico conc. (85% en agua) + 1 g ácido hexanosulfónico-sal sódica / 1 l agua;

Fase móvil B: 50 ml Metanol / 1 L acetonitrilo;

Gradiente lineal con pasos: 0': 10 % B; 5': 40 % B; 13': 50 % B; 20': 75 % B; 30': 80 % B; 35': 80 % B

Detección UV: 250 nm.

10 Método D

Zorbax RRHD Eclipse Plus C8; 100 × 2,1 mm; 1,8 µm

Temperatura del horno: 30 °C; volumen de inyección: 2 µL; velocidad de flujo: 0,5 ml/min

Fase móvil A: 0,5 ml ácido fosfórico conc. (85% en agua) / 1 l agua;

Fase móvil B: 300 ml metanol / 1 L acetonitrilo;

15 Gradiente lineal con pasos: 0': 60 % B; 20': 80 % B; 30': 95 % B

Detección UV: 290 nm.

Método E

Zorbax YMC Triart C18; 100 × 3 mm; 1,9 µm

Temperatura del horno: 20 °C; volumen de inyección: 3 µL; velocidad de flujo: 0,6 ml/min

20 Fase móvil A: 1,5 g acetato de amonio + 3.5 ml ácido acético al 1% en agua / 1 l agua;

Fase móvil B: 50 ml Metanol / 1 L acetonitrilo;

Gradiente lineal con pasos: 0': 53 % B; 30': 70 % B; 40': 75 % B; 45': 75 % B

Detección UV: 300 nm.

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

Eje de escaneo 2 Theta

Temperatura de la medición [°C] 25

Material anódico Cu

K-Alpha1 [Å] 1,54060

30 Configuración del generador 40 mA, 40 kV

Tipo de difractómetro difractómetro de transmisión

Monocromador de haz primario Si

Rotación de muestra Si

Tabla 1: picos máximos del ángulo 2 Theta

Pico máximo [2 Theta]			
modificación I	modificación II	modificación III	modificación IV
4.3	3.7	3.1	3.0
5.4	4.0	6.2	6.0
6.5	6.4	8.0	9.0
8.7	7.5	10.0	12.1
9.8	9.1	10.4	13.7
10.8	9.5	12.3	15.3
11.8	10.5	13.2	17.0
13.0	12.5	15.2	20.8
13.9	13.7	15.7	21.3
14.9	14.1	16.5	22.8
15.4	14.8	18.3	25.2
16.0	15.1	19.2	27.5
16.3	15.7	19.8	29.2
17.1	16.3	21.1	31.0
18.2	17.0	22.0	
18.3	17.5	22.7	
18.9	19.3	24.0	
19.7	19.7	26.0	
19.9	22.8	27.0	
20.2	23.8	29.7	
20.7	24.9	31.5	
21.5	25.4	32.5	
22.6	26.7	33.7	
23.0	27.5		
23.5	34.7		

Pico máximo [2 Theta]			
modificación I	modificación II	modificación III	modificación IV
23.7			
24.3			
24.9			
25.6			
26.3			
27.4			
28.4			
29.3			
30.3			
31.6			
32.9			
35.8			
37.3			

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

- 5 Dispositivo Bruker Raman RFS 100/S
- Número de exploraciones 64
- Resolución 2 – 4 cm^{-1}
- Laser Power 50 mW
- Longitud de onda de laser 1064 nm

10 *Tabla 2: máximos de banda [cm^{-1}] en el espectro Raman*

máximos de banda [cm^{-1}]				
modificación I	modificación II	modificación III	modificación IV	solvato de isopropanol
3102	3066	3071	3073	3090
3069	2944	2973	2988	3074

máximos de banda [cm ⁻¹]				
modificación I	modificación II	modificación III	modificación IV	solvato de isopropanol
2965	2212	2946	2942	2987
2939	1607	2879	2883	2939
2907	1595	2217	2212	2880
2211	1534	1609	1610	2209
1610	1501	1596	1597	1728
1596	1454	1546	1523	1666
1539	1401	1525	1503	1609
1515	1323	1497	1451	1595
1498	1241	1449	1400	1551
1447	1188	1400	1326	1539
1402	1135	1326	1224	1526
1394	1093	1294	1186	1517
1338	739	1267	1112	1495
1325	650	1185	1093	1447
1295	526	1162	737	1399
1245	419	1133	650	1391
1225		1090	629	1339
1182		774	529	1320
1163		737	444	1295
1133		647	417	1253
1095		627	361	1231
1018		531	322	1174
1004		506		1136
883		424		1092
783		362		1015
736		317		956
646		272		939
627				921
598				879

máximos de banda [cm ⁻¹]				
modificación I	modificación II	modificación III	modificación IV	solvato de isopropanol
527				819
506				781
420				763
361				734
337				645
315				627
294				529
270				505
227				453
				421
				361
				328
				315
				267
				225
				120
				163

Descripción de las figuras:

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

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

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

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

Figura 5: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación IV

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

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

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

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

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