

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 271 244**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/85 (2006.01)**A61K 31/4418** (2006.01)**C07D 405/04** (2006.01)**C07D 417/12** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**A61K 31/443** (2006.01)**A61K 31/4436** (2006.01)**A61P 9/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02722101 .9**(86) Fecha de presentación : **20.02.2002**(87) Número de publicación de la solicitud: **1368320**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**(54) Título: **2-oxi-3,5-diciano-4-aryl-6-aminopiridinas sustituidas y su uso.**(30) Prioridad: **05.03.2001 DE 101 10 438**(73) Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**
51368 Leverkusen, DE(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007(72) Inventor/es: **Rosentreter, Ulrich;**
Krämer, Thomas;
Vaupel, Andrea;
Hübsch, Walter;
Diedrichs, Nicole;
Krahn, Thomas;
Dembowsky, Klaus y
Stasch, Johannes-Peter(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

2-oxi-3,5-diciano-4-aryl-6-aminopiridinas sustituidas y su uso.

5 La presente invención se refiere al uso de 2-oxi-3,5-diciano-4-aryl-6-aminopiridinas sustituidas como medicamentos, así como a nuevas 2-oxi-3,5-diciano-4-aryl-6-aminopiridinas y a un procedimiento para su preparación.

10 La adenosina, un nucleósido de adenina y D-ribosa, es un factor endógeno con actividad protectora celular, especialmente en condiciones dañinas para células con abastecimiento limitado de oxígeno y sustrato como, por ejemplo, en isquemia en distintos órganos (por ejemplo, corazón y cerebro).

15 La adenosina se forma intracelularmente mediante la degradación de 5'-monofosfato de adenosina (AMP) y S-adenosilhomocisteína como producto intermedio, pero puede liberarse también de las células y ejerce entonces funciones como sustancia similar a hormona o neurotransmisor mediante la unión a receptores específicos.

20 25 En condiciones normóxicas, la concentración de adenosina libre en el espacio extracelular es muy baja. Sin embargo, la concentración extracelular de adenosina aumenta drásticamente en los órganos afectados en condiciones isquémicas o hipóxicas. Así, es conocido por ejemplo que la adenosina inhibe la agregación de trombocitos y aumenta la circulación sanguínea de los vasos cardíacos. Además, actúa sobre la frecuencia cardíaca, sobre la distribución de neurotransmisores y sobre la diferenciación de linfocitos.

25 30 Estos efectos de la adenosina persiguen aumentar la oferta de oxígeno de los órganos afectados o reducir el metabolismo de estos órganos para conseguir así una adaptación del metabolismo del órgano a la circulación sanguínea del órgano en condiciones isquémicas o hipóxicas.

35 40 El efecto de la adenosina está mediado por receptores específicos. Se conocen hasta ahora los subtipos A1, A2a, A2b y A3. Los efectos de estos receptores de adenosina están mediados intracelularmente por el mensajero AMPc. En caso de unión de adenosina a receptores A2a o A2b, se llega mediante una activación de la adenilato ciclasa de membrana a un aumento del AMPc intracelular, mientras que la unión de la adenosina a los receptores A1 o A3 provoca una reducción del contenido de AMPc intracelular mediante una inhibición de la adenilatociclasa.

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

35 40 Los ligandos selectivos de receptor de adenosina pueden dividirse según su selectividad de receptor en distintas clases como, por ejemplo, en ligandos que se unen selectivamente a los receptores A1 o A2, por último también, por ejemplo, aquellos que se unen selectivamente a los receptores A2a o A2b de adenosina. También son posibles ligandos de receptor de adenosina que se unen selectivamente a varios subtipos de receptores de adenosina como, por ejemplo, ligandos que se unen selectivamente a receptores de adenosina A1 y A2, pero no a A3.

45 La selectividad de receptor anteriormente citada puede determinarse mediante el efecto de las sustancias sobre líneas celulares que expresan los respectivos subtipos de receptor después de transfección estable con el correspondiente ADNc (véase a este respecto el documento M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis" en J. Biol. Chem. 267 (1992), páginas 10764-10770, cuya publicación se incluye en el presente documento en su totalidad como referencia).

50 55 El efecto de las sustancias sobre dichas líneas celulares puede cuantificarse mediante la medida bioquímica del mensajero intracelular AMPc (véase para ello el documento K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes- characterization of stably transfected receptors in CHO cells" en Naunyn Schmiedebergs Arc. Pharmacol. 357 (1998), páginas 1-9, cuya publicación se incluye en el presente documento en su totalidad como referencia).

60 65 En los ligandos conocidos en el estado de la técnica válidos como "específicos de receptor de adenosina", se trata predominantemente de derivados basados en adenosina natural (S.-A. Poulsen y R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" en Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998), páginas 619-641; K.J. Broadley, "Drugs modulating adenosine receptors as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases" en Exp. Opin. Ther. Patents 10 (2000), páginas 1669-1692). Los ligandos de adenosina conocidos en el estado de la técnica tienen sin embargo por lo general la desventaja de que no resultan realmente específicos de receptor, son más débilmente eficaces que la adenosina natural o después de administración oral son sólo muy débilmente eficaces. Por tanto, a causa de las desventajas anteriormente citadas se usan predominantemente sólo con fines experimentales.

65 Es el objetivo de la presente invención encontrar o preparar sustancias farmacológicamente activas que sean adecuadas para la profilaxis y/o el tratamiento de distintas enfermedades, especialmente enfermedades del sistema cardio-circulatorio (enfermedades cardiovasculares), y preferiblemente a este respecto que actúen como ligandos selectivos de receptor de adenosina.

ES 2 271 244 T3

El documento WO02/06237 da a conocer dicianopiridinas y su uso medicinal.

Las dicianopirimidinas que pueden usarse según la presente invención para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades son parcialmente conocidas en la bibliografía (véanse Álvarez-Insúa, Lora-Tamayo, Soto, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 7, páginas 1305-1309 (1970); Quintela y col., *Eur. J. Med. Chem. Ther.* 19, 555-557 (1984); Ballantyne, *Drug Chem. Toxicol.* 8, 171-173 (1985); Seada y col., *Orient. J. Chem.* 5, 273-280 (1989); Mishriki y col., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 113, 35-39 (1994); Quintela y col., *Tetrahedron* 52, 10497-10506 (1996)). Sin embargo, no se ha descrito hasta ahora en la bibliografía un uso terapéutico para los compuestos conocidos. Éste aparece por primera vez en el marco de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir, dependiendo del patrón de sustitución, en formas estereoisomericas que se comportan como objeto e imagen espectral (enantiómeros) o que no se comportan como objeto e imagen espectral (diastereómeros). La invención se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros, así como a sus respectivas mezclas. Las formas racémicas pueden separarse de modo conocido igualmente que los diastereómeros en los componentes estereoisomericos individuales. Igualmente, la presente invención se refiere también a los tautómeros de los compuestos de fórmula (I).

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

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

Como hidratos o solvatos se designan según la invención aquellas formas de compuestos de fórmula (I) que en estado sólido o líquido forman un compuesto molecular o un complejo mediante hidratación con agua o coordinación con moléculas de disolvente. Son ejemplos de hidratos sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Igualmente, pueden tenerse en cuenta también los hidratos o solvatos de sales de los compuestos según la invención.

Además, la invención abarca también profármacos de los compuestos según la invención. Como profármacos se designan según la invención aquellas formas de los compuestos de fórmula (I) que pueden ser por sí mismas biológicamente activas o inactivas, pero que en condiciones fisiológicas pueden transformarse en la correspondiente forma biológicamente activa (por ejemplo, metabólica o solvolíticamente).

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

Halógeno representa en general flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo. Se prefieren muy especialmente flúor o cloro.

Alquilo (C_1-C_8), *alquilo* (C_1-C_6) o *alquilo* (C_1-C_4) representan en general un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8, ó 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere especialmente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo.

Alquenilo (C_2-C_4) representa en general un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: vinilo, alilo, isopropenilo y n-2-buten-1-ilo.

Alquinilo (C_2-C_4) representa en general un resto alquinilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: etinilo, n-2-propin-1-ilo y n-2-butin-1-ilo.

Alcoxi (C_1-C_8), *alcoxi* (C_1-C_6) o *alcoxi* (C_1-C_4) representan en general un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 8, 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere especialmente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi.

Alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo representa en general un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono que está unido a través de un grupo carbonilo. Se citan como ejemplos: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Mono- o dialquil (C_1-C_4)-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con uno o con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o diferentes que presentan respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino,

N,N-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino y *N-terc*-butil-*N*-metilamino.

5 *Cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquilo (C₂-C₆)* representan en general un resto alquilo cíclico de 3 a 7 ó 3 a 6 átomos de carbono. Se prefieren restos alquilo cíclicos de 3 a 6 átomos de carbono. Se citan como ejemplos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

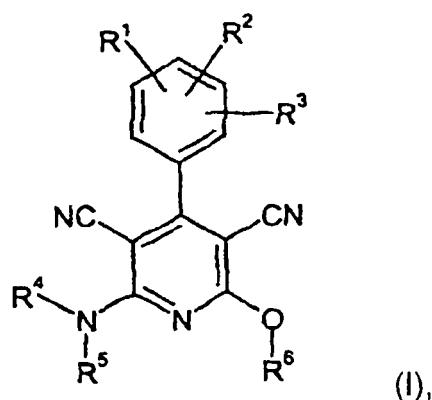
10 *Arilo (C₆-C₁₀)* representa en general un resto aromático de 6 a 10 átomos de carbono. Son restos arilo preferidos fenilo y naftilo.

10 *Aril (C₆-C₁₀)-oxi* representa en general un resto aromático como se define anteriormente que está unido a través de un átomo de oxígeno.

15 *Heteroarilo de 5 a 10 miembros con hasta 3 heteroátomos del grupo de N, O y/o S* representa en general un heteroaromático mono- o bicíclico, dado el caso benzocondensado, que está unido a través de un átomo de carbono de anillo del heteroaromático, dado el caso también a través de un átomo de nitrógeno de anillo del heteroaromático. Se citan como ejemplos: piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 20 triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo o bencimidazolilo. A partir de esta definición derivan análogamente los correspondientes heteroatomáticos con menos heteroátomos como, por ejemplo, con uno o dos heteroátomos del grupo de N, O y/o S o menor tamaño de anillo como, por ejemplo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros. En general, es válido que se prefieren los heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos del grupo de N, O y/o S. Se citan como ejemplos: piridilo, pirimidilo, piridazinilo, furilo, imidazolilo o tienilo.

25 *Heterociclo de 5 a 7 miembros* representa en general un heterociclo saturado o parcialmente insaturado, dado el caso benzocondensado, con hasta 3 heteroátomos del grupo de N, O y/o S. Se citan como ejemplos: tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidropirrolinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidropiranilo. A partir de esta definición derivan análogamente los correspondientes heterociclos con menos heteroátomos como, por ejemplo, con uno o dos heteroátomos del grupo de N, O y/o S o menores tamaños de anillo como, por ejemplo, heterociclico de 5 ó 6 miembros. Se prefieren heterociclos saturados con hasta dos heteroátomos del grupo de N, O y/o S, especialmente piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

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



en la que los sustituyentes poseen el significado definido en la reivindicación 1.

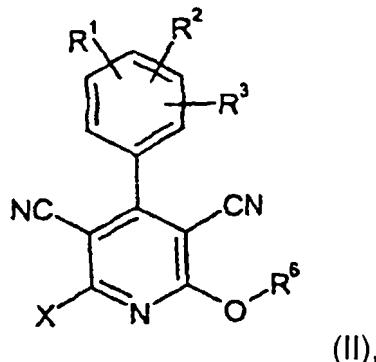
Son otro objeto de la invención los siguientes compuestos según la invención:

- 55 2-(2-hidroxietilamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-ethoxy-3,5-piridindicarbonitrilo,
 2-(2-metoxietilamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-ethoxy-3,5-piridindicarbonitrilo,
 2-amino-4-fenil-6-(2-piridinilmetoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo,
 60 2-amino-4-fenil-6-(3-piridinilmetoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo.
 2-amino-4-fenil-6-(4-piridinilmetoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo.
 2-benciloxi-6-(2-hidroxietilamino)-4-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), caracterizado porque

[A] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)

5



10

15

en la que

20 R^1 , R^2 , R^3 y R^6 tienen el significado dado anteriormente y X representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo, cloro, bromo, metiltio o feniltio,

en un disolvente inerte con compuestos de fórmula (III)

25



en la que

30 R^4 y R^5 tienen el significado dado anteriormente,

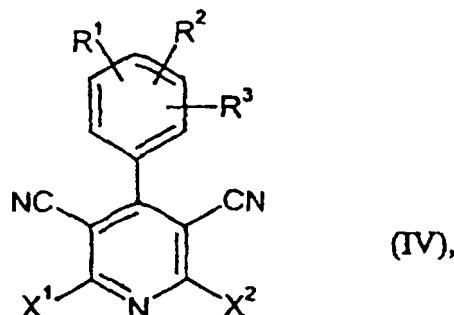
o

[B] se transforman compuestos de fórmula (IV)

35

40

45



en la que

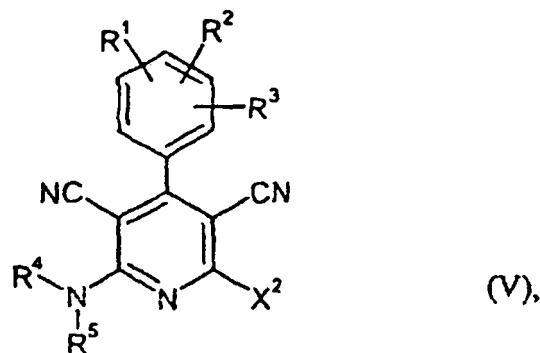
50 R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado anteriormente y X^1 y X^2 representan independientemente entre sí grupos salientes adecuados con el significado definido anteriormente de X ,

en primer lugar en un disolvente inerte con compuestos de fórmula (III) en compuestos de fórmula (V)

55

60

65



en la que

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y X^2 tienen el significado dado anteriormente,

5 y éstos se hacen reaccionar después en presencia de una base, dado el caso en un disolvente inerte, con compuestos de fórmula (VI)



10

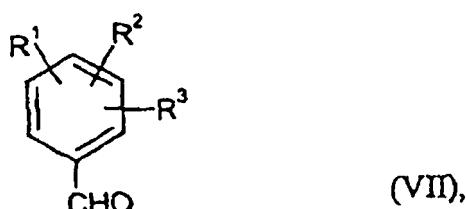
en la que

R^6 tiene el significado dado anteriormente,

15 o

[C] se hacen reaccionar, en el caso de que en compuestos de fórmula (I) R^4 y R^5 representen respectivamente hidrógeno, los compuestos de fórmula (VII)

20



25

en la que

30

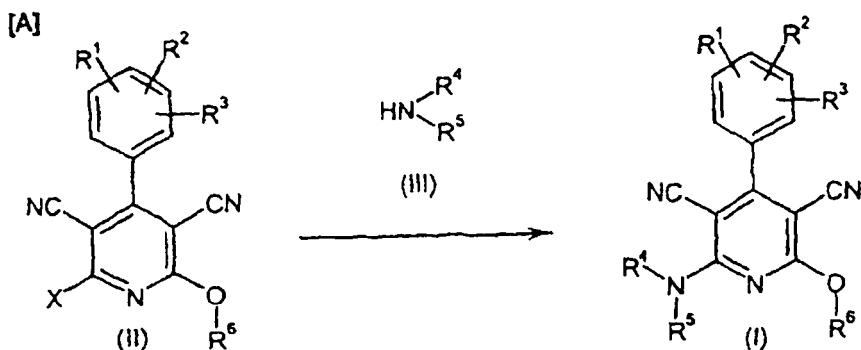
R^1, R^2 y R^3 tienen el significado dado anteriormente,

en presencia de una base, dado el caso con adición de un disolvente inerte, con malodinitrilo y compuestos de fórmula (VI).

35

El procedimiento según la invención puede ilustrarse ejemplarmente mediante el siguiente esquema de fórmulas:

40



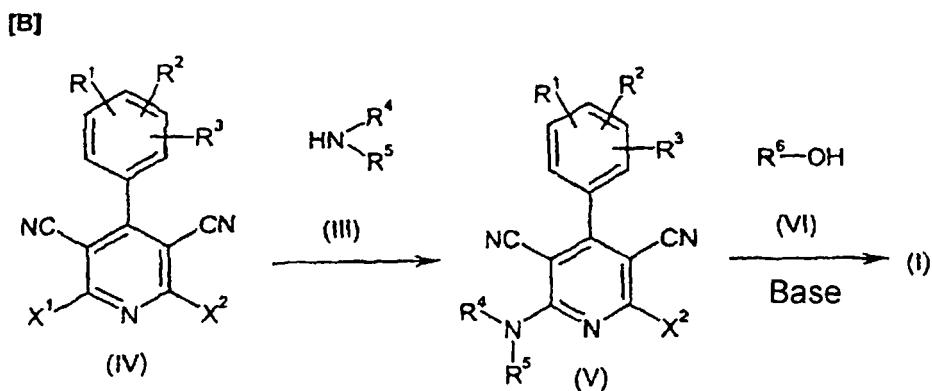
45

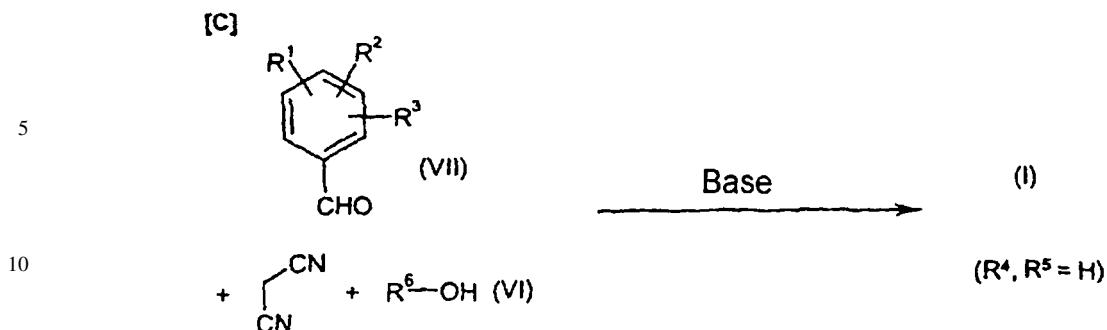
50

55

60

65





Para la etapa del procedimiento [A]: (II) + (III) → (I), son adecuados como disolvente disolventes orgánicos que no cambian en las condiciones de reacción. Pertenecen a ellos alcoholes como metanol, etanol e isopropanol, cetonas como acetona y metiletilectona, éteres acílicos y cílicos como éter dietílico y tetrahidrofurano, ésteres como acetato de etilo o acetato de butilo, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, hidrocarburos clorados como diclorometano, clorobenceno o dicloroetano u otros disolventes como dimetilformamida, acetonitrilo, piridina o dimetilsulfóxido (DMSO). El agua es igualmente adecuada como disolvente. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente citados. Se prefiere tetrahidrofurano.

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -78°C a +150°C, preferiblemente en el intervalo de +20°C a +80°C, especialmente de +20°C a +40°C.

25 La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa. En general, se trabaja a presión normal.

30 La reacción se realiza en general con un exceso de compuesto (III), preferiblemente en una relación de 2 a 8 moles de compuesto (III) por mol de compuesto (II).

Los compuestos de fórmula general (II) son conocidos por el experto o pueden prepararse por analogía con procedimientos conocidos en la bibliografía (véase, por ejemplo, J.M. Quintela, J.L. Soto, *Anales de Química* 79, 368-372 (1983)].

35 Los compuestos de fórmula general (III) son comercialmente obtenibles, conocidos por el experto o preparables según procedimientos habituales en la bibliografía.

40 Para la primera etapa del procedimiento [B]: (IV) + (III) → (V), son adecuados como disolvente disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Pertenecen a ellos cetonas como acetona y metiletilectona, éteres acílicos y cílicos como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano, ésteres como acetato de etilo o acetato de butilo, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, hidrocarburos clorados como diclorometano, clorobenceno o dicloroetano u otros disolventes como dimetilformamida, acetonitrilo, piridina o dimetilsulfóxido (DMSO). Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente citados. Se refieren 45 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano.

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -78°C a +120°C, preferiblemente en el intervalo de +20°C a +60°C, especialmente de +20°C a +40°C.

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

55 La reacción se realiza en general con una cantidad equivalente o con un exceso de compuesto (III), preferiblemente en una relación de 1 a 8 moles de compuesto (III), de forma especialmente preferida en una relación de 1 a 2 moles de compuesto (III) por mol de compuesto (IV).

La reacción puede llevarse a cabo también en presencia de bases auxiliares como, por ejemplo, trialquilaminas como trietilamina o diisopropiletilamina, carbonatos alcalinos como carbonato de sodio o potasio o amidinas como DBN (1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno) o DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno).

60 Los compuestos de fórmula general (IV) son conocidos o pueden prepararse por analogía con procedimientos conocidos en la bibliografía [véase, por ejemplo, Quintela y col., *Heterocycles* 38, 1299-1305 (1994)].

65 Los compuestos de fórmula general (V) son conocidos o pueden prepararse por analogía con procedimientos conocidos en la bibliografía [véanse, por ejemplo, Quintela y col., *Heterocycles* 38, 1299-1395 (1994), Kambe y col., *Synthesis*, 531-533 (1981), Elnagdi y col., *Z. Naturforsch.* 47b, 572-578 (1991)].

ES 2 271 244 T3

La segunda etapa de la reacción [B]: (V) + (VI) → (I) puede tener lugar sin disolvente en sustancia o en un disolvente. Son adecuados como disolvente disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Pertenecen a ellos cetonas como acetona y metiletilcetona, éteres acílicos y cílicos como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano, ésteres como acetato de etilo o acetato de butilo, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, hidrocarburos clorados como diclorometano, clorobenceno o dicloroetano u otros disolventes como dimetilformamida, acetonitrilo, piridina o dimetilsulfóxido (DMSP). El agua es igualmente adecuada como disolvente. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente citados. Se prefieren acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano.

Como bases son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Pertenecen a ellas hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, carbonatos alcalinos como carbonato de sodio o potasio o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, *terc*-butilato de potasio, hidruro de sodio, amiduros como amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio o diisopropilamiduro de litio, compuestos organometálicos como butil-litio o fenil-litio, aminas como trietilamina o piridina o también sales de sodio o potasio del respectivo compuesto de fórmula (VI) mismo. Se prefieren *terc*-butilato de potasio y carbonato de potasio.

La base puede utilizarse a este respecto en una relación de 1 a 10 moles, preferiblemente en una relación de 1 a 5 moles, especialmente en una relación de 1 a 4 moles de bases por mol de compuesto (VI).

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -78°C a +120°C, preferiblemente en el intervalo de +20°C a +100°C, especialmente de +20°C a +80°C.

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

La reacción se realiza en general con una cantidad equivalente o con un exceso de compuesto (VI), preferiblemente en una relación de 1 a 50 moles de compuesto (VI) por mol de compuesto (V).

Los compuestos de fórmula general (VI) son comercialmente obtenibles, conocidos por el experto o preparables según procedimientos habituales de la bibliografía.

El procedimiento [C]: (VII) → (I), en el que $R^4 = R^5 = H$, se lleva a cabo por analogía con un procedimiento conocido en la bibliografía [Álvarez-Insúa y col., Journal of Heterocyclic Chemistry 7, 1305-1309 (1970)].

La reacción puede tener lugar sin disolvente en sustancia o en un disolvente. Son adecuados como disolvente disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Pertenecen a ellos cetonas como acetona y metiletilcetona, éteres acílicos y cílicos como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano, ésteres como acetato de etilo o acetato de butilo, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, hidrocarburos clorados como diclorometano, clorobenceno o dicloroetano u otros disolventes como dimetilformamida, acetonitrilo, piridina o dimetilsulfóxido (DMSO). Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente citados. Se prefiere la reacción sin disolvente en sustancia.

Como bases son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Pertenecen a ellas hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, carbonatos alcalinos como carbonato de sodio o potasio o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, *terc*-butilato de potasio, hidruro de sodio, amiduros como amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio o diisopropilamiduro de litio, compuestos organometálicos como butil-litio o fenil-litio, aminas como trietilamina o piridina, o también la sal de sodio o potasio del respectivo compuesto de fórmula general (VI) mismo. Se prefiere la sal de sodio o potasio del respectivo compuesto de fórmula general (VI).

La base puede utilizarse a este respecto en una relación de 1 a 10 moles, preferiblemente en una relación de 1 a 5 moles, especialmente en una relación de 1 a 4 moles de base por mol de compuesto (VII).

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -78°C a +180°C, preferiblemente en el intervalo de +20°C a +160°C, especialmente de +20°C a +120°C.

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

La reacción se realiza en general con una cantidad equivalente o con un exceso de compuesto (VI), preferiblemente en una relación de 1 a 50 moles de (VI) por mol de compuesto (VII).

Los compuestos de fórmula general (VII) son comercialmente obtenibles, conocidos por el experto o preparables según procedimientos habituales de la bibliografía.

Sorprendentemente, los compuestos de fórmula (I) muestran un espectro de acción farmacológica impredecible y son por tanto especialmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades.

Los compuestos de fórmula (I) son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de una serie entera de enfermedades como especialmente, por ejemplo, de enfermedades del sistema cardiocirculatorio (enfermedades cardiovasculares).

5 En el sentido de la presente invención, han de entenderse por enfermedades del sistema cardiocirculatorio o enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, especialmente las siguientes enfermedades: enfermedad cardiaca coronaria, hipertensión (hipertensión), reestenosis como, por ejemplo, reestenosis después de dilatación con balón de vasos sanguíneos periféricos, arteriosclerosis, taquicardias, arritmias, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, angina de pecho estable e inestable y fibrilación auricular.

10 10 Además, los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados, por ejemplo, también para la reducción de las zonas del miocardio afectadas por un infarto.

15 15 Además, los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados, por ejemplo, para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias como infarto de miocardio, apoplejía y ataques isquémicos transitorios.

20 20 Otros ámbitos de indicación para los que son adecuados los compuestos de fórmula (I) son especialmente, por ejemplo, la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la zona urogenital como, por ejemplo, vejiga irritable, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina y cáncer, pero además también la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias como, por ejemplo, asma y dermatosis inflamatorias, de enfermedades neuroinflamatorias del sistema nervioso central como, por ejemplo, estados después de infarto cerebral, de enfermedad de Alzheimer, además también de enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson, así como estados de dolor.

25 25 Otro ámbito de indicación son especialmente, por ejemplo, la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio como, por ejemplo, asma, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrosis quística (muscoviscidosis) e hipertensión pulmonar.

30 30 Además, los compuestos de fórmula (I) se tienen en cuenta especialmente también, por ejemplo, para la profilaxis y/o el tratamiento de fibrosis hepática y cirrosis hepática.

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

35 35 La presente invención se refiere también al uso de sustancias de fórmula (I) para la preparación de medicamentos y composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o el tratamiento de los cuadros patológicos citados anteriormente.

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

40 40 La actividad farmacéutica de los compuestos anteriormente citados de fórmula (I) puede aclararse mediante su efecto como ligandos selectivos de subtipos individuales o varios de receptores de adenosina, especialmente como ligandos selectivos de receptores de adenosina A1, adenosina A2a y/o adenosina A2b, preferiblemente como ligandos selectivos de receptores de adenosina A1 y/o adenosina A2b.

45 45 Como "selectivo" se designa en el marco de la presente invención aquellos ligandos de receptor de adenosina en los que por un lado se observa un claro efecto sobre uno o varios subtipos de receptor de adenosina y por otro lado ninguno o un efecto claramente más débil sobre uno o varios de los otros subtipos de receptor de adenosina, en los que respecto a los procedimientos de ensayo para la selectividad de acción, se hará referencia a los procedimientos de ensayo descritos en el párrafo A II.

Una ventaja de los compuestos según la invención de fórmula (I) es que actúan más selectivamente frente a los ligandos de receptor de adenosina del estado de la técnica.

55 55 Especialmente, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ y R² están unidos a átomos de anillo de fenilo contiguos y representan un grupo -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- o -O-(CH₂)₃-O-, en general actúan selectivamente en receptores de adenosina A1 y adenosina A2b.

60 60 La selectividad de receptor puede determinarse mediante la medida bioquímica del mensajero intracelular AMPc en las células transfectadas que expresan específicamente sólo un subtipo de receptor de adenosina. En el caso de agonistas de A2a o A2b (acoplamiento preferido a través de proteínas Gs), se observa a este respecto un aumento del contenido de AMPc intracelular, en el caso de antagonistas de A2a o A2b, una reducción del contenido de AMPc intracelular después de preestimulación con adenosina o sustancias similares a adenosina (véanse los documentos B. Kull, G. Arslan, C. Nilsson, C. Owman, A. Lorenzen, U. Schwabe, B.B. Fredholm, "Differences in the order of potency for agonists but not antagonists at human and rat adenosine A2A receptors", Biochem. Pharmacol. 57 (1999), páginas 65-75 y S.P. Alexander, J. Cooper, J. Shine, S.J. Hill "Characterization of the human brain putative A2B adenosine receptor expressed in Chinese hamster ovary (CHO.A2B4) cells", Br. J. Pharmacol., 119 (1996), páginas 1286-1290, cuya publicación se incluye en el presente documento como referencia). Correspondientemente, los agonistas de A1

(acoplamiento preferido a través de proteínas Gi) conducen a una reducción y los antagonistas de A1 a un aumento del contenido de AMPc.

Así, son adecuados compuestos de fórmula (I) que se unen selectivamente a receptores de adenosina A1 preferiblemente para la protección de miocardio y para la profilaxis y/o el tratamiento de taquicardias, arritmias auriculares, insuficiencia cardíaca, infarto de corazón, insuficiencia renal, diabetes, estados de dolor, así como para la curación de heridas.

Los compuestos de fórmula (I) que se unen selectivamente a receptores de adenosina A2a son preferidos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, de enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson, así como para la curación de heridas.

Los compuestos de fórmula (I) que se unen selectivamente a receptores de adenosina A2b son adecuados preferiblemente para la profilaxis y/o la terapia de fibrosis hepática, de infarto de corazón, de enfermedades neuroinflamatorias, de enfermedad de Alzheimer, de incontinencia urogenital, así como de enfermedades del tracto respiratorio como, por ejemplo, asma y bronquitis crónica.

Son otro objeto de la presente invención medicamentos y composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I), preferiblemente junto con uno o varios coadyuvantes o portadores farmacológicamente inocuos, así como su uso con los fines anteriormente citados.

Para la administración de compuestos de fórmula (I), se tienen en cuenta todas las formas de administración habituales, es decir, oral, parenteral, inhalativa, nasal, sublingual, rectal, local como, por ejemplo, en implantes o prótesis endovasculares, o externas como, por ejemplo, transdérmica. En la administración parenteral, han de citarse especialmente la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, por ejemplo, en forma de depósito subcutáneo. Se prefiere especialmente la administración oral.

A este respecto, pueden administrarse los principios activos solos o en forma de preparados. Para administración oral, son adecuados como preparados, entre otros, comprimidos, cápsulas, pellas, grageas, píldoras, gránulos, aerosoles sólidos y líquidos, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones: en este momento debe presentarse el principio activo en una cantidad tal que consiga un efecto terapéutico. En general, el principio activo puede presentarse a una concentración de 0,1 a 100% en peso, especialmente de 0,5 a 90% en peso, preferiblemente de 5 a 80% en peso, es decir, el principio activo debería presentarse en cantidades que fueran suficientes para alcanzar los intervalos de dosificación dados.

Con este fin, los principios activos pueden transformarse de modo conocido en preparados habituales. Esto sucede usando portadores, coadyuvantes, disolventes, vehículos, emulsionantes y/o dispersantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados.

Como coadyuvantes se citan como ejemplos: agua, disolventes orgánicos no tóxicos como, por ejemplo, parafinas, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo), alcoholes (por ejemplo, etanol, glicerina), glicoles (por ejemplo, polietilenglicol), portadores sólidos como rocas pulverizadas naturales o sintéticas (por ejemplo, talco o silicatos), azúcares (por ejemplo, lactosa), emulsionantes, dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, sulfato de magnesio).

En caso de administración oral, los comprimidos pueden contener también en general aditivos habituales como citrato de sodio junto con sustancias suplementarias como almidón, gelatinas y similares. Los preparados acuosos para administración oral pueden mezclarse además con mejorantes del gusto o colorantes.

En general, se ha mostrado ventajoso administrar en administración parenteral cantidades de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10.000 µg/kg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 µg/kg, especialmente de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal, para obtener resultados eficaces. En la administración oral, la cantidad asciende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg/kg, especialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal.

Dependiendo del peso corporal, del modo de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparado y del momento o intervalo en el que se realiza la administración, puede ser necesario desviarse de las cantidades citadas.

La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos, que sin embargo no limitan en modo alguno la invención.

A. Evaluación de la actividad fisiológica

I. Examen del efecto cardiovascular

5 *Corazón de Langendorff de ratas*

Se extrae el corazón de ratas anestesiadas después de abrir la cavidad torácica y se introduce en un aparato Langendorff convencional. Se perfunden las arterias coronarias a volumen constante (10 ml/min) y se registra la presión de perfusión que se presenta mediante el correspondiente sensor de presión. Una reducción de la presión de perfusión 10 en esta disposición se corresponde con una relajación de las arterias coronarias. Simultáneamente, se mide la presión que desarrolla el corazón durante cada contracción mediante un balón introducido en la cámara cardiaca izquierda y otro sensor de presión. Se determina la frecuencia del corazón latiendo aislado calculando a partir del número de contracciones por unidad de tiempo.

15 *II. Examen de la selectividad del receptor*

a) *Selectividad del receptor de adenosina A1, A2a, A2b y A3*

Se transfectan establemente células de la línea permanente CHO (ovario de hámster chino) con el ADNc de los 20 subtipos de receptor de adenosina A1, A2a, A2b y A3. Se determina la unión de las sustancias a los subtipos de receptor A2a o A2b mediante la medida del contenido de AMPc intracelular en estas células con un ensayo radioinmunológico convencional (RIA de AMPc).

En caso de efecto de las sustancias como agonistas, se llega como expresión de la unión de las sustancias a un 25 aumento del contenido de AMPc intracelular. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos el compuesto análogo de adenosina NECA (5-N-etylcarboxamidoadenosina), que se une no selectivamente, pero con alta afinidad, a todos los subtipos de receptor de adenosina y posee una actividad agonista (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998), 30 1-9).

35 Los receptores de adenosina A1 y A3 están acoplados a una proteína Gi, es decir, una estimulación de estos receptores conduce a una inhibición de la adenilato ciclase y por tanto a una reducción del nivel de AMPc intracelular. Para la identificación de agonistas de receptor A1/A3, se estimula la adenilato ciclase con forskolina. Sin embargo, una estimulación adicional de los receptores A1/A3 inhibe la adenilato ciclase, de modo que los agonistas de receptor A1/A3 pueden detectarse mediante un contenido comparativamente menor de AMPc en las células.

40 Para el examen del efecto antagonista sobre receptores de adenosina, se estimulan previamente con NECA las células recombinantes transfectadas con el correspondiente receptor y se examina el efecto de las sustancias sobre la reducción del contenido de AMPc intracelular mediante esta estimulación previa. Como compuesto de referencia sirve en estos experimentos XAC (congénere de xantina amina) que se une no selectivamente, pero con alta afinidad, a todos los subtipos de receptor de adenosina y posee un efecto antagonista (Müller, C.E., Stein, B., "Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications", Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

45 b) *Selectividad de receptores de adenosina A1, A2a, A2b*

50 Se transfectan establemente células de la línea CHO permanente (ovario de hámster chino) con el ADNc para los subtipos de receptor de adenosina A1, A2a, A2b. Los receptores de adenosina A1 están acoplados a adenilato ciclase a través de proteínas Gi y los receptores de adenosina A2a y A2b a través de proteínas Gs. Correspondientemente, se inhibe o se estimula la formación de AMPc en la célula. Mediante un promotor dependiente de AMPc, se modula después la expresión de luciferasa. Se optimiza el ensayo de luciferasa con el objetivo de una mayor sensibilidad y reproducibilidad, menor varianza y buena aplicabilidad para la realización en un sistema automatizado mediante la variación de varios parámetros de ensayo como, por ejemplo, densidad celular, duración de la fase de 55 cultivo y de la incubación de ensayo, concentración de forskolina y composición del medio. Para la caracterización farmacológica de las células y para la selección del ensayo de sustancia automatizado, se usa el siguiente protocolo de ensayo:

60 Se cultivan los cultivos originales en medio DMEM/F12 con FCS al 10% (suero de ternero fetal) a 37°C a 5% de CO₂ y se escinden 1:10 respectivamente después de 2-3 días. Se siembran los cultivos de ensayo a 1.000 a 3.000 células por pocillo en placas de 384 pocillos, y se activan aproximadamente 48 horas a 37°C. Después, se sustituye el medio por una solución de sal común fisiológica (NaCl 130 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, HEPES 20 mM, MgCl₂·6H₂O 1 mM, NaHCO₃ 5 mM, pH 7,4). Se diluyen las sustancias disueltas en DMSO 3 veces 1:10 con esta solución de sal común fisiológica y se pipetean en los cultivos de ensayo (concentración final de DMSO máxima en la preparación 65 de ensayo: 0,5%). Así, se obtienen concentraciones finales de sustancia de por ejemplo 5 µM a 5 nM. Diez minutos después, se añade forskolina a las células A1 y a continuación se incuban todos los cultivos durante 4 horas a 37°C. Después, se añaden a los cultivos de ensayo 35 µl de solución compuesta por 50% de reactivo de lisis (hidrogenofosfato de disodio 30 mM, glicerina al 10%, Triton X-100 al 3%, Tris-HCl 25 mM, ditiotreitol (DTT) 2 mM, pH 7,8) y por

ES 2 271 244 T3

50% de solución sustrato de luciferasa (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricina 10 mM, MgSO₄ 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8), se agita aproximadamente 1 minuto y se mide la actividad luciferasa con un sistema de cámaras.

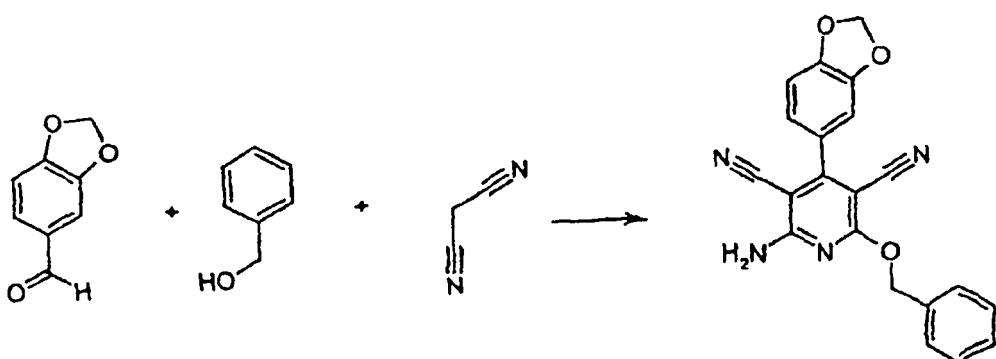
5 B. Ejemplos de realización

Abreviaturas usadas

DMSO	dimetilsulfóxido
10 d.t.	del teórico
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
15 RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
THF	tetrahidrofurano
20 a.v.	a vacío

25 Ejemplo 1

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitrilo



Se disuelven 344 mg (15 mmol) de sodio en 20,7 ml de alcohol bencílico. Despues, se añaden 660 mg (10 mmol) de malodinitrilo y 750 mg (5 mmol) de piperonal y se agita durante aproximadamente 16 h a temperatura ambiente. Se mezcla la mezcla de reacción con 20 ml de agua y se ajusta a neutralidad con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae tres veces con 50 ml de diclorometano cada vez, se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se evaporan a.v. Se purifica el residuo de evaporación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano como agente de elución).

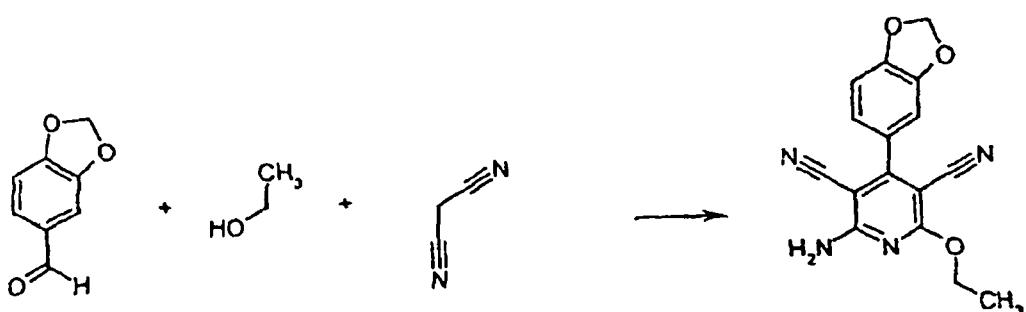
Rendimiento: 872 mg (=40,1% d.t.).

Espectro de masas: masa molecular buscada: 370, [M+H]⁺ encontrada= 371.

Espectro de RMN: [RMN-¹H, DMSO-d₆] 5,45 [2H] s, 6,15 [2H] s, 7,0-7,2 [3H] m, 7,3-7,6 [5H] m, 7,8-8,2 [2H] s ancho.

Ejemplo 2

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-ethoxy-3,5-piridindicarbonitrilo



Se prepara el compuesto análogamente al ejemplo 1.

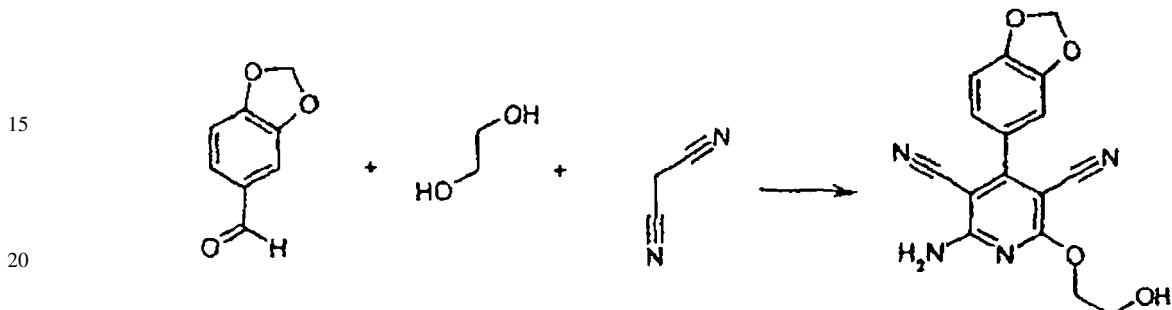
Rendimiento: 850 mg (=41,4% d.t.).

5 Espectro de masas: masa molecular buscada: 308, $[M+H]^+$ encontrada= 309.

Ejemplo 3

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(2-hidroxietoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo

10



Se prepara el compuesto análogamente al ejemplo 1.

Rendimiento: 1.100 mg (=50,9% d.t.).

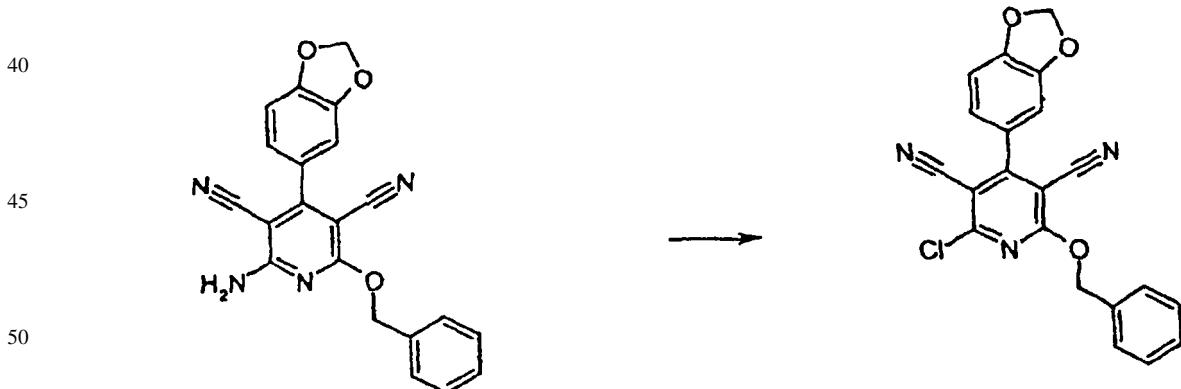
Espectro de masas: masa molecular buscada: 324, $[M+H]^+$ encontrada= 325.

Ejemplo 4

2-Etilamino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitirlo

1^a Etapa

2-Cloro-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitirlo



Se disuelven 400 mg (1,08 mmol) de 2-amino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitirlo (ejemplo 1) en 10 ml de acetonitrilo. Después, se añaden 759 mg (0,87 ml, 6,48 mmol) de nitrito de isoamilo y 871 mg (6,48 mmol) de cloruro de cobre (I), y se agita durante aproximadamente 16 h a 40°C. Se diluye después la solución de reacción con ácido clorhídrico 1 N y se extrae 3 veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se evaporan a.v. Se cristaliza el residuo de evaporación con diclorometano/metanol.

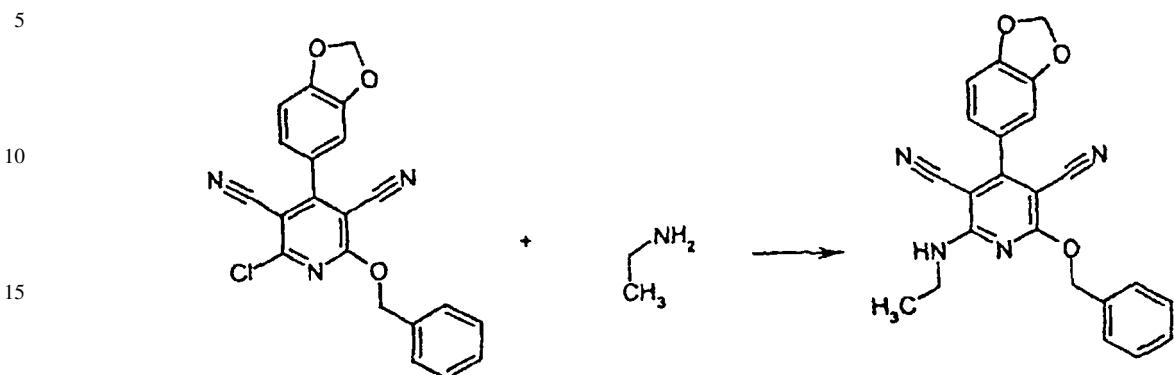
Rendimiento: 214 mg (=50,9% d.t.).

Espectro de masas: masa molecular buscada: 389, $[M+H]^+$ encontrada= 390.

65

2^a etapa:

2-Etilamino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitrilo



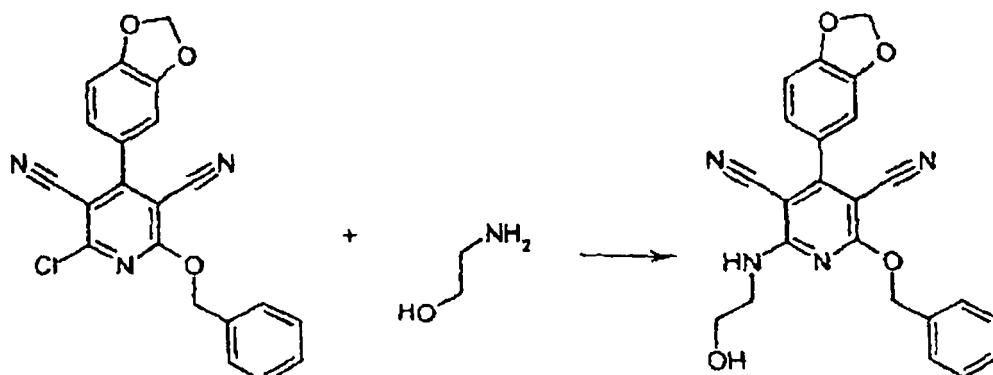
Se agitan 30 mg (0,08 mmol) de 2-cloro-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitrilo (ejemplo 4, 1^a etapa) junto con 10,4 g (0,23 mmol) de etilamina en 0,12 ml de THF durante aproximadamente 16 h. Se mezcla la solución de reacción con agua, se separa por filtración con succión el producto cristalizado y se seca a.v.

Rendimiento: 22 mg (=72,7% d.t.)

Espectro de masas: masa molecular buscada: 398, [M+H]⁺ encontrada= 399.

Ejemplo 5

2-(2-Hidroxietilamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitrilo



Se agitan 30 mg (0,08 mmol) de 2-cloro-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitrilo (ejemplo 4, 1^a etapa) junto con 14,1 mg (0,23 mmol) de 2-hidroxietilamina en 0,5 ml de THF durante aproximadamente 16 h. Se mezcla la solución de reacción con agua, se separa por filtración con succión el producto cristalizado y se seca a.v. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice con diclorometano y diclorometano/metanol 50:1 como eluyente.

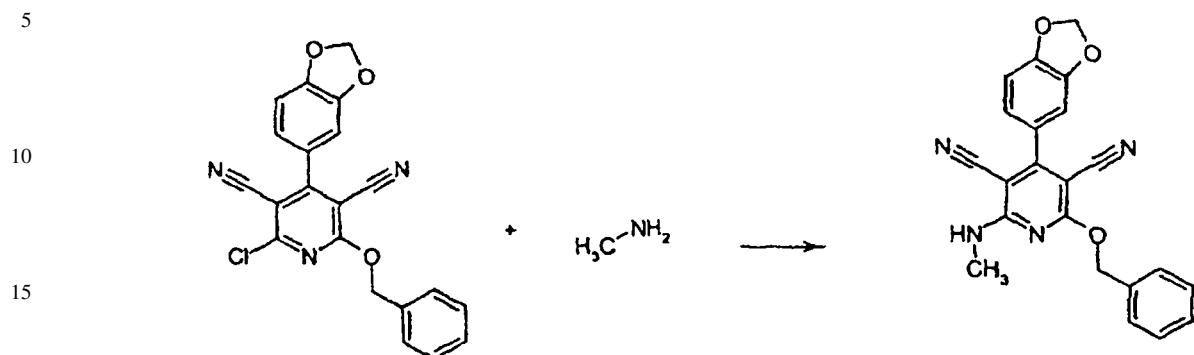
Rendimiento: 16 mg (=50% d.t.)

Espectro de masas: masa molecular buscada: 414, [M+H]⁺ encontrada= 415.Espectro de RMN: [RMN-¹H, DMSO-d₆]: 3,55 [4H] s, 4,8 [1H] s, 5,5 [2H] s, 6,15 [2H], 7,0-7,2 [3H] m, 7,3-7,6 [5H] m, 8 [1H] s.

60

65

Ejemplo 6

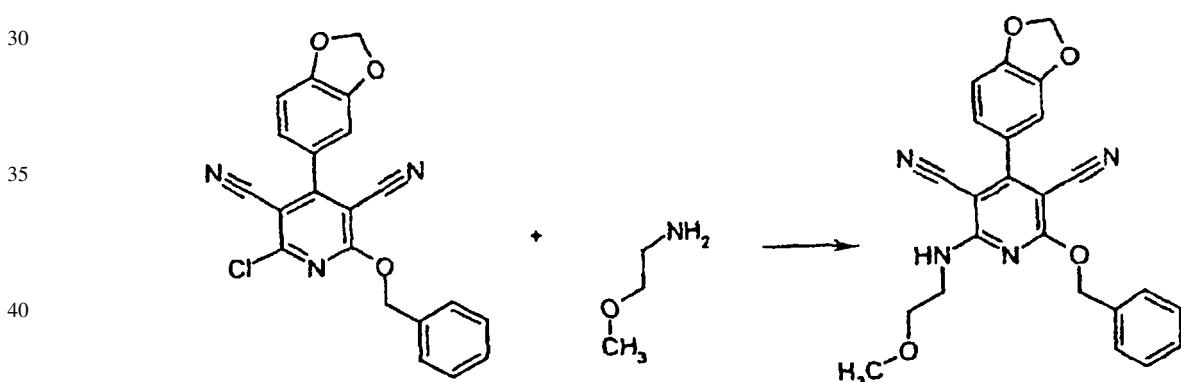
2-Metilamino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitrilo

Se prepara el compuesto análogamente al ejemplo 4, 2º etapa.

Rendimiento: 26 mg (=88,9% d.t.).

Espectro de masas: masa molecular buscada: 384, $[M+H]^+$ encontrada= 385.

Ejemplo 7

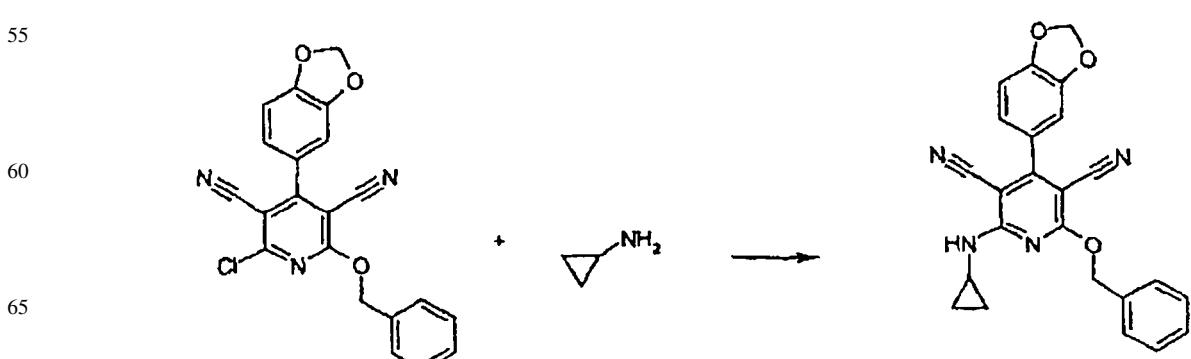
2-(2-Metoxietilamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitrilo

Se prepara el compuesto análogamente al ejemplo 4, 2ª etapa.

Rendimiento: 27 mg (=82,8% d.t.).

Espectro de masas: masa molecular buscada: 428, $[M+H]^+$ buscada= 429.

Ejemplo 8

2-Ciclopropilamino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitrilo

Se prepara el compuesto análogamente al ejemplo 4, 2^a etapa.

Rendimiento: 24 mg (=76,9% d.t.).

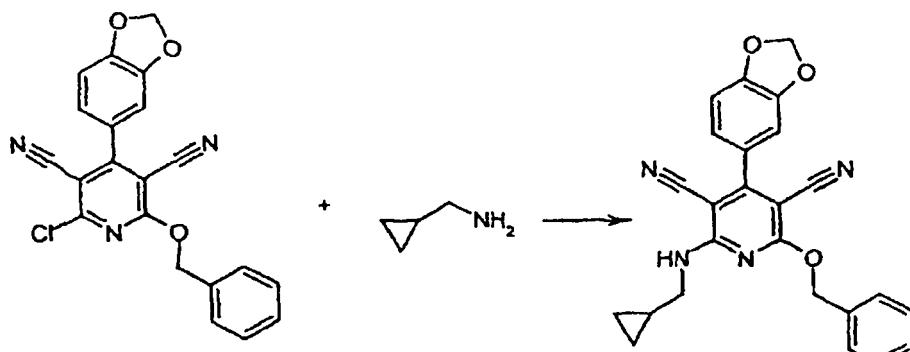
5 Espectro de masas: masa molecular buscada: 410, [M+H]⁺ encontrada= 411.

Ejemplo 9

2-Ciclopropilmetilamino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-benciloxi-3,5-piridindicarbonitrilo

10

15



20

25 Se prepara el compuesto análogamente al ejemplo 4, 2^a etapa.

Rendimiento: 24 mg (=73,5% d.t.).

30

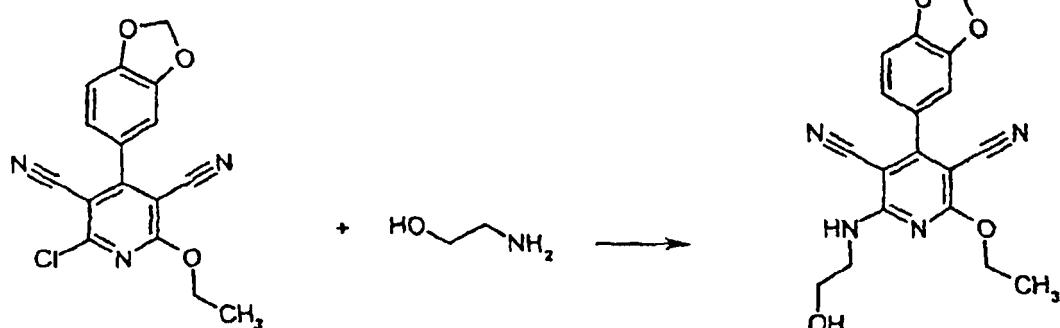
Espectro de masas: masa molecular buscada: 424, [M+H]⁺ encontrada= 425.

Ejemplo 10

35 2-(2-Hidroxietilamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etoxy-3,5-piridindicarbonitrilo

40

45



50

55 Se prepara el reactante 2-cloro-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etoxy-3,5-piridindicarbonitrilo análogamente al ejemplo 4, 1^a etapa, el producto 2-(2-hidroxietilamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etoxy-3,5-piridindicarbonitrilo se prepara análogamente al ejemplo 4, 2^a etapa.

55

Rendimiento: 22 mg (=39,9% d.t.).

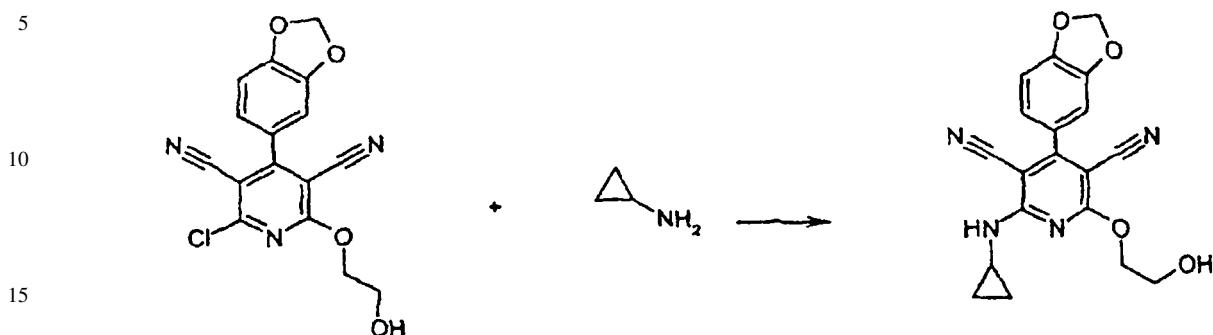
Espectro de masas: masa molecular buscada: 352, [M+H]⁺ encontrada= 353.

60

65

Ejemplo 11

2-Ciclopropilamino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(2-hidroxietoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo



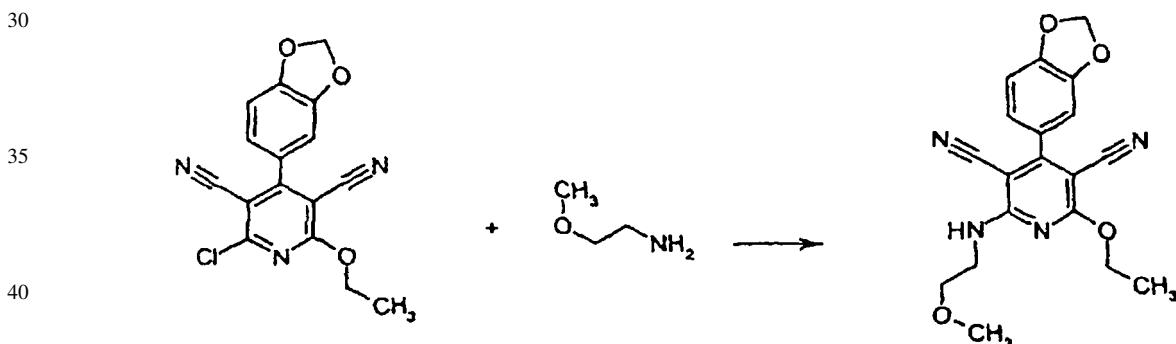
Se prepara el reactante 2-cloro-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(2-hidroxietoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo análogamente al ejemplo 4, 1^a etapa, el producto 2-ciclopropilamino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(2-hidroxietoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo se prepara análogamente al ejemplo 4, 2^a etapa.

Rendimiento: 51 mg (=80% d.t.).

Espectro de masas: masa molecular buscada: 364, [M+H]⁺ encontrada= 365.

Ejemplo 12

2-(2-Metoxietilamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etoxy-3,5-piridindicarbonitrilo



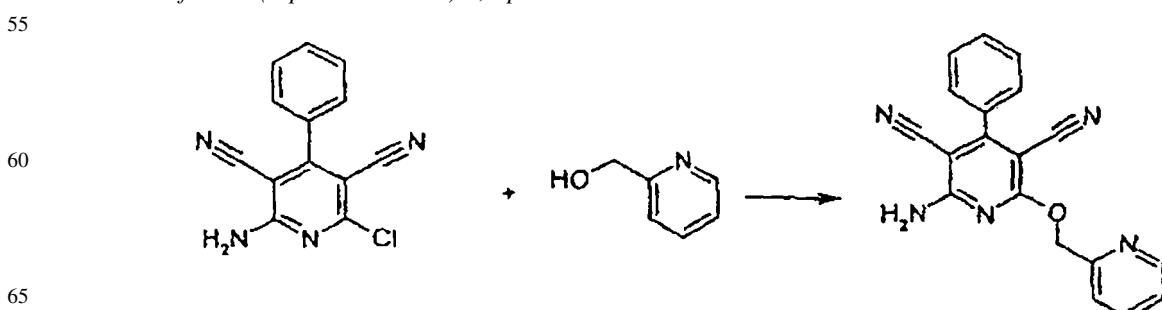
Se prepara el reactante 2-cloro-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etoxy-3,5-piridindicarbonitrilo análogamente al ejemplo 4, 1^a etapa, el producto 2-(2-metoxietilamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etoxy-3,5-piridindicarbonitrilo se prepara análogamente al ejemplo 4, 2^a etapa.

Rendimiento: 54 mg (=96,5% d.t.).

Espectro de masas: masa molecular buscada: 366, [M+H]⁺ encontrada: 367.

Ejemplo 13

2-Amino-4-fenil-6-(2-piridinilmetoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo



ES 2 271 244 T3

Se disuelven 102 mg (0,4 mmol) de 2-amino-6-cloro-4-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo [Quintela y col., *Heterocycles* 38, 1299-1305 (1994)] junto con 54 mg (0,48 mmol) de *terc*-butilato de potasio en 1,696 g (=1,5 ml, 15,5 mmol) de 2-hidroximetilpiridina y se agitan durante aproximadamente 16 h a 60°C. Se separa por filtración con succión el producto cristalizado, se lava con agua y se seca a.v.

5

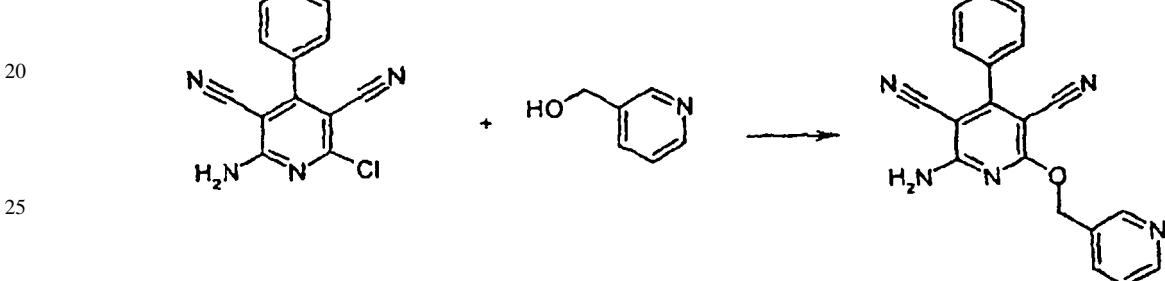
Rendimiento: 128 mg (=97,8% d.t.).

Espectro de masas: masa molecular buscada: 327, $[M+H]^+$ encontrada= 328.

10 Espectro de RMN: [RMN-¹H, DMSO-d₆] 5,55 [2H] s, 7,35 [1H] m, 7,5 [6H] m, 7,85 [1H] m, 8,05 [2H] s ancha, 8,6 [1H] m.

Ejemplo 14

15 2-Amino-4-fenil-6-(3-piridinilmetoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo



30 Se disuelven 102 mg (0,4 mmol) de 2-amino-6-cloro-4-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo [Quintela y col., *Heterocycles* 38, 1299-1305 (1994)] junto con 54 mg (0,48 mmol) de *terc*-butilato de potasio en 1,69 g (=1,5 ml, 15,55 mmol) de 3-hidroximetilpiridina y se agita durante aproximadamente 16 h a 60°C. Se acidifica la suspensión creada con dos gotas de ácido acético glacial. Se separa por filtración con succión el producto precipitado, se lava con agua y se seca a.v.

35

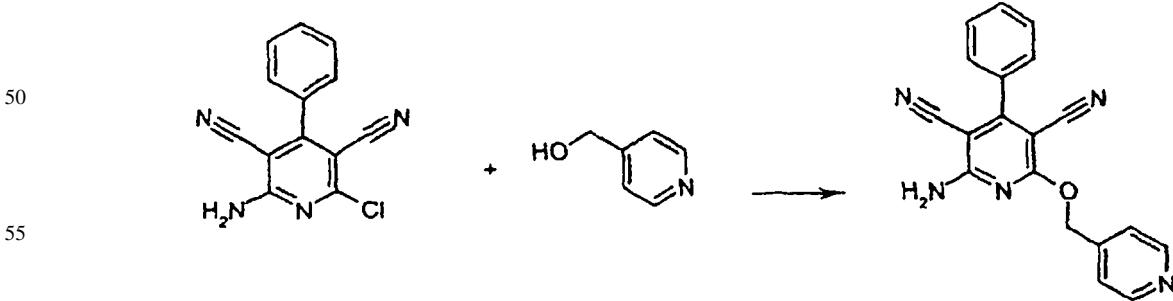
Rendimiento: 130 mg (=99,7% d.t.)

Espectro de masas: masa molecular buscada: 327, $[M+H]^+$ encontrada= 328.

40 Espectro de masas: [RMN-¹H, DMSO-d₆] 5,5 [2H] s, 7,45 [6H] m, 7,95 [1H] m, 8,1 [2H] s ancho, 8,55 [1H] m, 8,8 [1H] d.

Ejemplo 15

45 2-Amino-4-fenil-6-(4-piridinilmetoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo



60 Se disuelven 102 mg (0,4 mmol) de 2-amino-6-cloro-4-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo [Quintela y col., *Heterocycles* 38, 1299-1305 (1994)] junto con 54 mg (0,48 mmol) de *terc*-butilato de potasio y 131 mg (1,2 mmol) de 4-hidroximetilpiridina en 1,5 ml de DMSO y se agitan durante aproximadamente 16 h a 60°C. Se acidifica la mezcla de reacción con dos gotas de ácido acético glacial. Se purifica la solución mediante HPLC preparativa en gel de sílice en fase inversa (gradiente: agua + 0,1% de ácido fórmico/acetona 90:10 → 10:90 en 12 minutos).

65

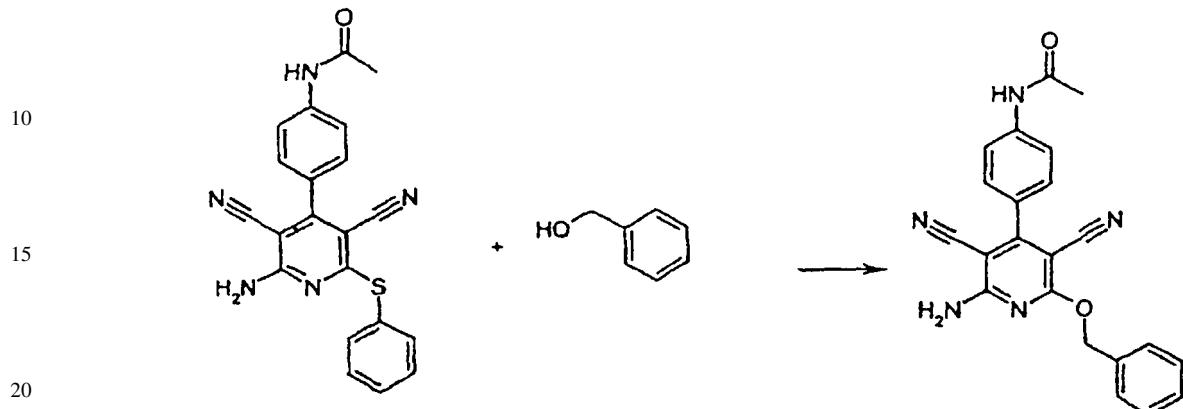
Rendimiento: 66 mg (=50,5% d.t.).

Espectro de masas: masa molecular buscada: 327, $[M+H]^+$ encontrada= 328.

Ejemplo 16

N-{4-[2-Amino-6-(benciloxi)-3,5-diciano-4-piridinil]fenil}acetamida

5



25 Se disuelven/suspenden 58 mg (0,15 mmol) de *N*-{4-[2-amino-3,5-diciano-6-(fenilsulfanil)-4-piridinil]fenil}acetamida [preparada análogamente a Kambe *et al.*, Synthesis, 531-533 (1981)] junto con 41 mg (0,3 mmol) de carbonato de potasio en 1,88 g (=1,8 ml, 17,4 mmol) de alcohol bencílico y se agitan durante 3,5 h a 100°C. Se evapora el alcohol bencílico a.v., se purifica el residuo de evaporación mediante HPLC preparativa en gel de sílice de fase inversa (gradiente: agua/acetonitrilo 90:10 → 10:90 en 38 minutos).

30 Rendimiento: 38 mg (=67% d.t.).

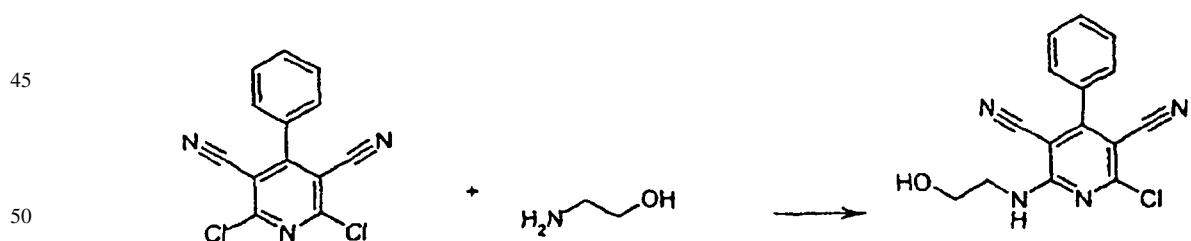
Espectro de masas: masa molecular buscada: 383, $[M+H]^+ = 384$.

Ejemplo 17

2-Benciloxi-6-(2-hidroxietilamino)-4-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo

35 1^a etapa

40 2-Cloro-4-fenil-6-(2-hidroxietilamino)-3,5-piridindicarbonitrilo

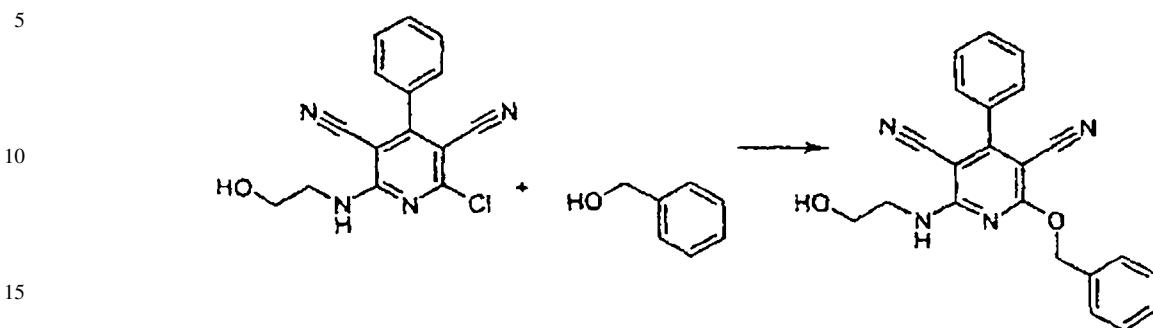


45 Se disuelven 1 g (3,65 mmol) de 2,6-dicloro-4-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo [Quintela y col, Heterocycles 38, 55 1299-1305 (1994)] junto con 0,33 g (5,47 mmol) de 2-aminoetanol en 3 ml de THF y se calientan a reflujo durante 8 h. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa en gel de sílice en fase inversa (gradiente: agua + 0,1% de ácido fórmico/acetonitrilo 90:10 → 5:95 en 35 minutos).

50 Rendimiento: 977 mg (=89,7% d.t.).

60 Espectro de masas: masa molecular buscada: 298, $[M+H]^+$ encontrada= 299.

65

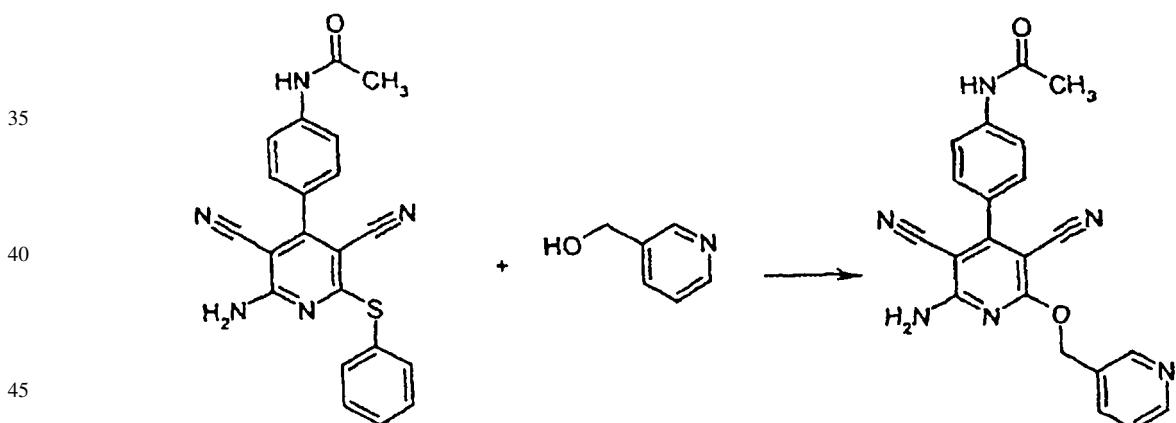
2^a etapa*2-Benciloxi-6-(2-hidroxietilamino)-4-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo*

20 Se disuelven 58 mg (0,2 mmol) de 2-cloro-4-fenil-6-(2-hidroxietilamino)-3,5-piridindicarbonitrilo (ejemplo 17, 1^a etapa) junto con 27 mg (0,24 mmol) de *terc*-butilato de potasio en 0,96 g (= 1 ml, 8,9 mmol) de alcohol bencílico y se agitan durante aproximadamente 16 h a 40°C. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa en gel de sílice en fase inversa (gradiente: agua + 0,1% de ácido fórmico/acetonitrilo 90:10 a 5:95 en 35 minutos).

Rendimiento: 62 mg (=83,3% d.t.).

25 Espectro de masas: masa molecular buscada: 370, [M+H]⁺ encontrada= 371.

Ejemplo 18

30 *N*-(4-[2-Amino-6-(3-piridilmetiloxi)-3,5-diciano-4-piridinil]fenil)acetamida

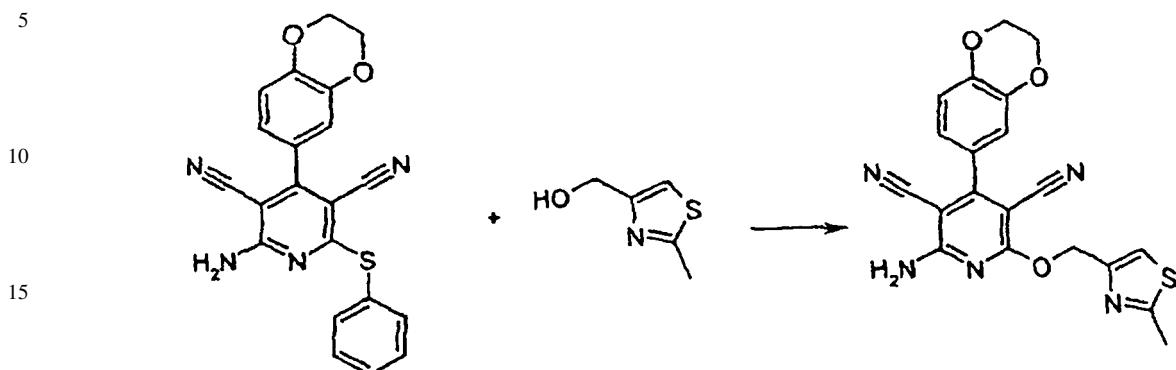
50 Se disuelven/suspenden 115 mg (0,3 mmol) de *N*-(4-[2-amino-3,5-diciano-6-(fenilsulfanil)-4-piridinil]fenil)acetamida [preparada análogamente a Kambe y col., Synthesis, 531-533 (1981)] junto con 50 mg (0,45 mmol) de *terc*-butilato de potasio en 1,12 g (= 1 ml, 10,3 mmol) de alcohol 3-piridilmetílico y se agitan durante 2 h a 60°C. Se separa por filtración con succión el precipitado, se suspende en una mezcla de etanol y agua y se mezcla con 0,3 ml de ácido acético 5 N. Despues de filtrar, se purifica mediante HPLC preparativa en gel de sílice en fase inversa (gradiente: agua/acetonitrilo 95:5 → 10:90 en 38 minutos).

55 Rendimiento: 24 mg (=20% d.t.).

Espectro de masas: masa molecular buscada: 384, [M+H]⁺ encontrada= 385.60 Espectro de RMN: [RMN-¹H, DMSO-d₆] 2,1 [3H] s, 5,5 [2H] s, 7,45 [3H, m], 7,7 [2H] d, 7,95 [1H] m, 8,1 [2H] s ancho, 8,6 [1H] m, 8,8 [1H] s, 10,2 [1H] s.

Ejemplo 19

2-Amino-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]-3,5-piridindicarbonitrilo



Se agitan 100 mg (0,26 mmol) de 2-amino-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(fenilsulfanil)-3,5-piridindicarbonitrilo [preparado análogamente a Kambe y col., *Synthesis*, 531-533 (1981)] junto con 44 mg (0,39 mmol) de *terc*-butilato de potasio y 334 mg (2,59 mmol) de alcohol (2-metil-1,3-tiazol-4-il)metílico en 5 ml de 1,2-dimetoxietano durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de evaporar la solución de reacción a.v., se purifica el residuo mediante HPLC preparativa en gel de sílice en fase inversa.

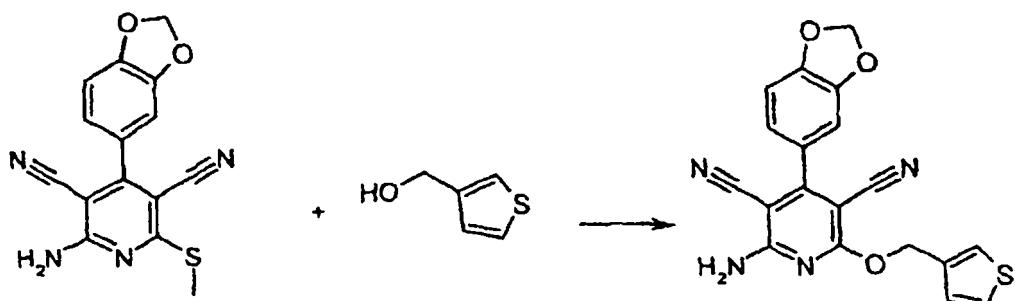
Rendimiento: 41 mg (=39% d.t.).

Espectro de masas: masa molecular buscada: 405, $[M+H]^+$ encontrada= 406.

Espectro de RMN: (RMN- 1 H, DMSO-d₆) 2,65 (s, 3H), 4,3 (s, 4H), 5,45 (s, 2H), 7,0 (m, 3H), 7,7 (s, 1H), 8,0 (s ancho, 2H).

Ejemplo 20

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(3-tienilmetoxi)-3,5-piridindicarbonitrilo



Se agitan 100 mg (0,26 mmol) de 2-amino-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(metilsulfanil)-3,5-piridindicarbonitrilo [preparado análogamente a Dyachenko y col., *Russian Journal of Chemistry*, vol. 33, nº 7, 1997, páginas 1014-1017 o vol. 34, nº 4, 1998, páginas 557-563] junto con 181 mg (1,6 mmol) de *terc*-butilato de potasio y 184 mg (1,6 mmol) de 3-hidroximetiltiopheno durante 4 h a 50°C. Después de enfriar, se diluye la mezcla de reacción y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se evapora a.v. Se cristaliza el residuo con éter dietílico.

Rendimiento: 57 mg (=47% d.t.).

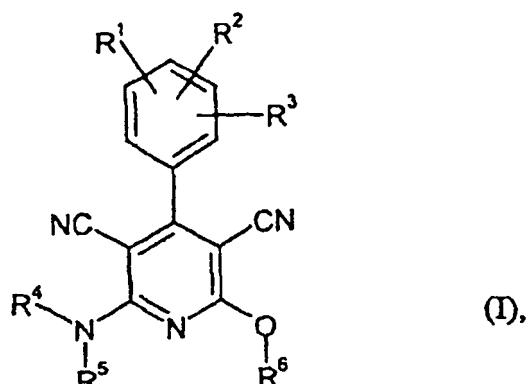
Espectro de masas: masa molecular buscada: 376, $[M+H]^+$ encontrada= 377.

Espectro de RMN: (RMN- 1 H, DMSO-d₆) 5,45 (s, 2H), 6,15 (s, 2H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,0 (s ancho, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

5



10

15

20

en la que

R¹ significa -NH-C(O)-CH₃ o -NH-C(O)-C₂H₅ y

25

R² y R³ significan hidrógeno

o

30 y R¹ y R² están unidos a átomos de anillo de fenilo contiguos y representan un grupo -O-CH₂-O- u -O-CH₂-CH₂-O-,R³ significa hidrógeno,

35

R⁴ y R⁵ significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido con hidroxi,

40

alcoxi (C₁-C₄) o ciclopropilo, ciclopropilo, bencilo o piridilmetilo,

o

45

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que puede contener otro heteroátomo del grupo de N, O o S y que puede estar sustituido una a tres veces, independientemente entre sí, con hidroxi, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)

y

50

R⁶ significa cicloalquilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₆) que está sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxi, alcoxi (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta 3 heteroátomos del grupo de N, O y/o S, en los que fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos a su vez con flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- o dialquil (C₁-C₄)-amino, nitro, ciano o hidroxi,

55

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

2. 2-(2-hidroxietilamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etoxy-3,5-piridindicarbonitrilo,

55

2-(2-metoxietilamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etoxy-3,5-piridindicarbonitrilo,

2-amino-4-fenil-6-(2-piridinilmethoxy)-3,5-piridindicarbonitrilo,

2-amino-4-fenil-6-(3-piridinilmethoxy)-3,5-piridindicarbonitrilo.

60

2-amino-4-fenil-6-(4-piridinilmethoxy)-3,5-piridindicarbonitrilo.

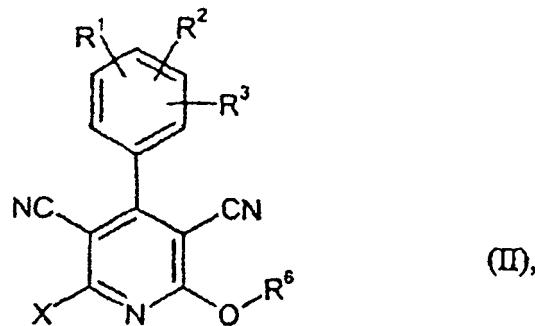
2-benciloxi-6-(2-hidroxietilamino)-4-fenil-3,5-piridindicarbonitrilo.

65

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se definen en la reivindicación 1, **caracterizado** porque o

[A] se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)

5



10

15

en la que

20

R^1 , R^2 , R^3 y R^6 tienen el significado dado en la reivindicación 1 y X representa un grupo saliente, con compuestos de fórmula (III)



25

en la que

30

R^4 y R^5 tienen el significado dado en la reivindicación 1,

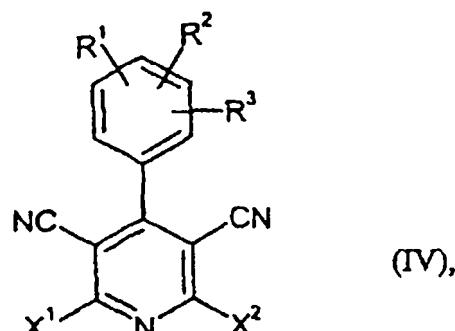
o

[B] se transforman compuestos de fórmula (IV)

35

40

45



en la que

50

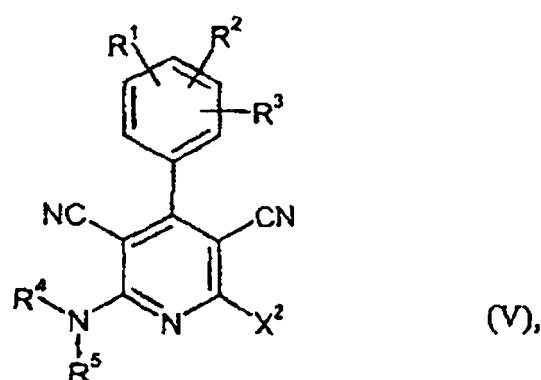
R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado en las reivindicaciones 1 y 2 y X^1 y X^2 son iguales o distintos y representan grupos salientes,

en primer lugar con compuestos de fórmula (III) en compuestos de fórmula (V)

55

60

65



ES 2 271 244 T3

en la que

5 R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen el significado dado en las reivindicaciones 1 y 2 y X^2 representa un grupo saliente, y éstos se hacen reaccionar después con compuestos de fórmula (VI)

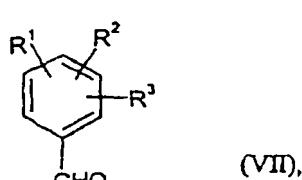


10 en la que

R^6 tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 y 2,

15 o

[C] se hacen reaccionar, en el caso de que en compuestos de fórmula (I) R^4 y R^5 representen respectivamente hidrógeno, los compuestos de fórmula (VII)



en la que

30 R^1, R^2 y R^3 tienen el significado dado en las reivindicaciones 1 y 2,

en presencia de una base con malodinitrilo y compuestos de fórmula (VI).

35 4. Compuestos de fórmula (I) como se definen en las reivindicaciones 1 y 2, para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades.

5. Composición que contiene al menos uno de los compuestos de fórmula (I) como se definen en las reivindicaciones 1 y 2, y al menos un coadyuvante adicional.

40 6. Uso de compuestos de fórmula (I) como se definen en las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades del sistema cardiocirculatorio (enfermedades cardiovasculares).

45 7. Uso de compuestos de fórmula (I) como se definen en las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de la región urogenital y cáncer.

8. Uso de compuestos de fórmula (I) como se definen en las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias y neuroinflamatorias, enfermedades neurodegenerativas y estados de dolor.

50 9. Uso de compuestos de fórmula (I) como se definen en las reivindicaciones 1 y 2 para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, de fibrosis hepática, cirrosis hepática y diabetes.

55

60

65