



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 335 090**

⑯ Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02793210 .2**

⑯ Fecha de presentación : **07.11.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1450750**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2004**

⑭ Título: **Derivados de 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina y su utilización como inhibidores de NO-sintasa reducible.**

⑯ Prioridad: **09.11.2001 FR 01 14508**
30.01.2002 US 352978 P

⑬ Titular/es: **Aventis Pharma S.A.**
20, avenue Raymond Aron
92160 Antony, FR

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2010

⑭ Inventor/es: **Bacque, Eric;**
Bigot, Antony;
Carry, Jean-Christophe;
Mignani, Serge;
Ronan, Baptiste y
Tabart, Michel

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2010

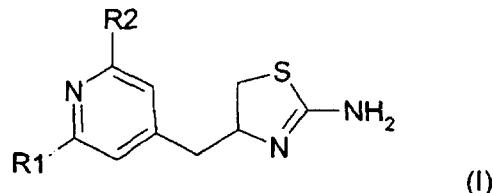
⑭ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Derivados de 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina y su utilización como inhibidores de NO-sintasa inducible.

5 La presente invención se refiere a la utilización de los derivados de 2-amino-4-piridilmetiltiazolina de la fórmula (I):



o sus sales farmacéuticamente aceptables, como inhibidores de la NO-sintasa inducible.

20 La invención tiene como objetivo la utilización de los derivados de 2-amino-4-piridilmetiltiazolina de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a prevenir y tratar las enfermedades en las que está implicada una producción anormal de monóxido de nitrógeno (NO) por inducción de NO-sintasa inducible (NOS-2 o iNOS), conteniendo las composiciones farmacéuticas los nuevos derivados de 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina y sus sales farmacéuticamente aceptables y los nuevos derivados de 2-amino-4-piridilmetil-tiazolina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 El monóxido de nitrógeno (NO) es un radical difusible implicado en numerosos procesos fisiológicos y patológicos. Se sintetiza por oxidación de la L-arginina, una reacción catalizada por una familia de enzimas llamada sintasa del monóxido de nitrógeno o NO-Sintasa (NOS), referenciada en el sistema internacional de nomenclatura de las enzimas con el número E.C. 1.14.13.39.

30 Se conocen tres isoformas de la NOS, de las que dos son constitutivas y una inducible:

- 35
- una NOS neuronal (NOS-1 o nNOS) ha sido aislada y clonada al principio a partir de tejido nervioso del que es una enzima constitutiva. La NOS-1 produce NO en respuesta a diversos estímulos fisiológicos tales como la activación de receptores de membrana según un mecanismo que depende del calcio y de la calmodulina.

40

 - una NOS inducible (NOS-2 o iNOS) puede ser inducida en respuesta a estímulos inmunológicos tales como por ejemplo citoquinas o antígenos bacterianos en diferentes células tales como por ejemplo los macrófagos, las células endoteliales, los hepatocitos, las células gliales, así como un gran número de otros tipos de células. La actividad de esta isoforma no está regulada por el calcio. Por este motivo es por lo que una vez inducida, produce grandes cantidades de NO de duración prolongada.

45

 - una NOS endotelial (NOS-3 o eNOS) es constitutiva y dependiente de calcio/calmodulina. Ha sido identificada al principio en las células del endotelio vascular donde genera NO en respuesta a estímulos fisiológicos tales como la activación de receptores de membrana.

50 El NO producido por las isoformas constitutivas neuronales y endoteliales (NOS-1 y NOS-3) generalmente está implicado en funciones de señalización intercelular. Por ejemplo, las células endoteliales que tapizan la pared interna de los vasos sanguíneos inducen la relajación de las células musculares lisas subyacentes a través de la producción de NO. Contribuye así a la regulación de la presión arterial.

55 El NO producido en gran cantidad por la isoforma inducible NOS-2 está implicado, entre otros, en los fenómenos patológicos asociados a los procesos inflamatorios agudos y crónicos en una gran variedad de tejidos y de órganos.

Una producción excesiva de NO por inducción de NOS-2 participa así en patologías degenerativas del sistema nervioso como por ejemplo la esclerosis en placas, la isquemia cerebral focal o global, los traumatismos cerebrales o espinales, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la migraña, la depresión, la esquizofrenia, la ansiedad y la epilepsia. Asimismo, aparte del sistema nervioso central, la inducción de la NOS-2 está implicada en numerosas patologías de componentes inflamatorios como por ejemplo la diabetes, ateroesclerosis, miocarditis, artritis, artrosis, asma, síndrome del colon irritable, enfermedad de Crohn, peritonitis, reflujo gastro-esofágico, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, glomerulonefritis, lupus eritematoso y psoriasis. La NOS-2 ha sido igualmente implicada en el crecimiento de ciertas formas de tumores como por ejemplo los epitelomas, los adenocarcinomas o los sarcomas, y en las infecciones por bacterias intracelulares o extracelulares, Gram-positivas o Gram-negativas.

En todos los casos en los que una sobreproducción de NO es nefasta, parecería pues deseable reducir la producción de NO mediante la administración de sustancias capaces de inhibir la NOS-2. Sin embargo, teniendo en cuenta los importantes papeles fisiológicos desempeñados por la isoforma constitutiva NOS-3 en particular en la regulación de la presión arterial, es primordial que la inhibición de la isoforma NOS-2 afecte lo menos posible a la isoforma NOS-3. En efecto, se sabe que la administración de inhibidores no selectivos de las isoformas de NOS conduce a una vasoconstricción y a un aumento de la presión arterial (Moncada, S., Palmer, R.M.J. et Higgs, E.A., Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication, Biochem. Pharmacol., 1989, 38: 1709-1715). Estos efectos sobre el sistema cardiovascular son nocivos en la medida en que reducen el aporte de nutrientes a los tejidos. En consecuencia, la presente invención se refiere a compuestos que presentan una actividad inhibidora de la NOS-2 significativamente más potente que su actividad inhibidora de la NOS-3.

Los inhibidores de la NOS derivados de la tiazolina están especialmente descritos en las solicitudes de patentes WO94/1216, WO95/1123 y WO96/14842.

La presente invención se refiere a la utilización de los derivados de 2-amino-4-piridilmetiltiazolina de la fórmula (I) en la que:

o bien R1, R2 son idénticos y representan un radical hidroxi, alquilo(C1-C4), un cloro o un alcoxi(C1-C4);

o bien al menos uno de los dos R1, R2 es un hidrógeno y el otro es un radical alquilo(C1-C4), alcoxi(C1-C4), un hidroxi o un cloro

para la preparación de medicamentos útiles para prevenir o tratar las enfermedades en las que está implicada una producción anormal de monóxido de nitrógeno (NO) por inducción de la NO-sintasa inducible (NOS-2 o iNOS).

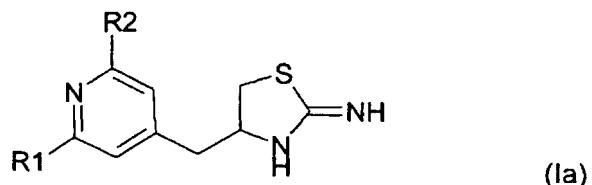
25

En las definiciones precedentes y en las que siguen, los radicales alquilo(C1-C4) y alcoxi(C1-C4) contienen 1 a 4 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada.

30 Los compuestos de la fórmula (I) presentan uno o varios carbonos asimétricos y por lo tanto se pueden presentar en forma de racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros; éstos forman igualmente parte de la invención así como sus mezclas.

Por otra parte, los compuestos de la fórmula (I) se pueden presentar en la forma tautómera (Ia):

35



45

Estos tautómeros forman igualmente parte de la invención.

Entre los compuestos de la fórmula (I) útiles según la invención se pueden citar los siguientes compuestos:

4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

50

4-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

55

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

y más particularmente los siguientes compuestos:

60

(+)-4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

4-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

65

4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

sus tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 335 090 T3

Entre los compuestos útiles según la invención y particularmente preferidos, se puede citar el siguiente compuesto:

4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

5 su racémico, sus enantiómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

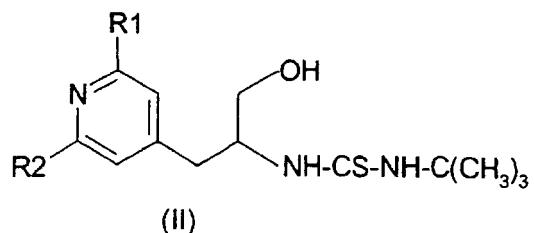
y más particularmente el siguiente compuesto:

10 (+)-4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

sus tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 La invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un derivado de la fórmula (I) para el cual o bien R1, R2 son idénticos y representan un radical hidroxi, alquilo(C1-C4), un cloro, o un alcoxi (C1-C4); o bien al menos uno de los dos R1, R2 es un hidrógeno y el otro es un radical alquilo(C1-C4), alcoxi(C1-C4), un hidroxi o un cloro así como sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por ciclación de un derivado de la fórmula:



en la que R₁ y R₂ tienen los mismos significados que en la fórmula (I).

Esta ciclación se efectúa generalmente por medio de un ácido tal como el ácido clorhídrico, en medio acuoso, a una temperatura próxima a 100°C. Preferentemente, se utiliza el ácido clorhídrico 6 N.

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

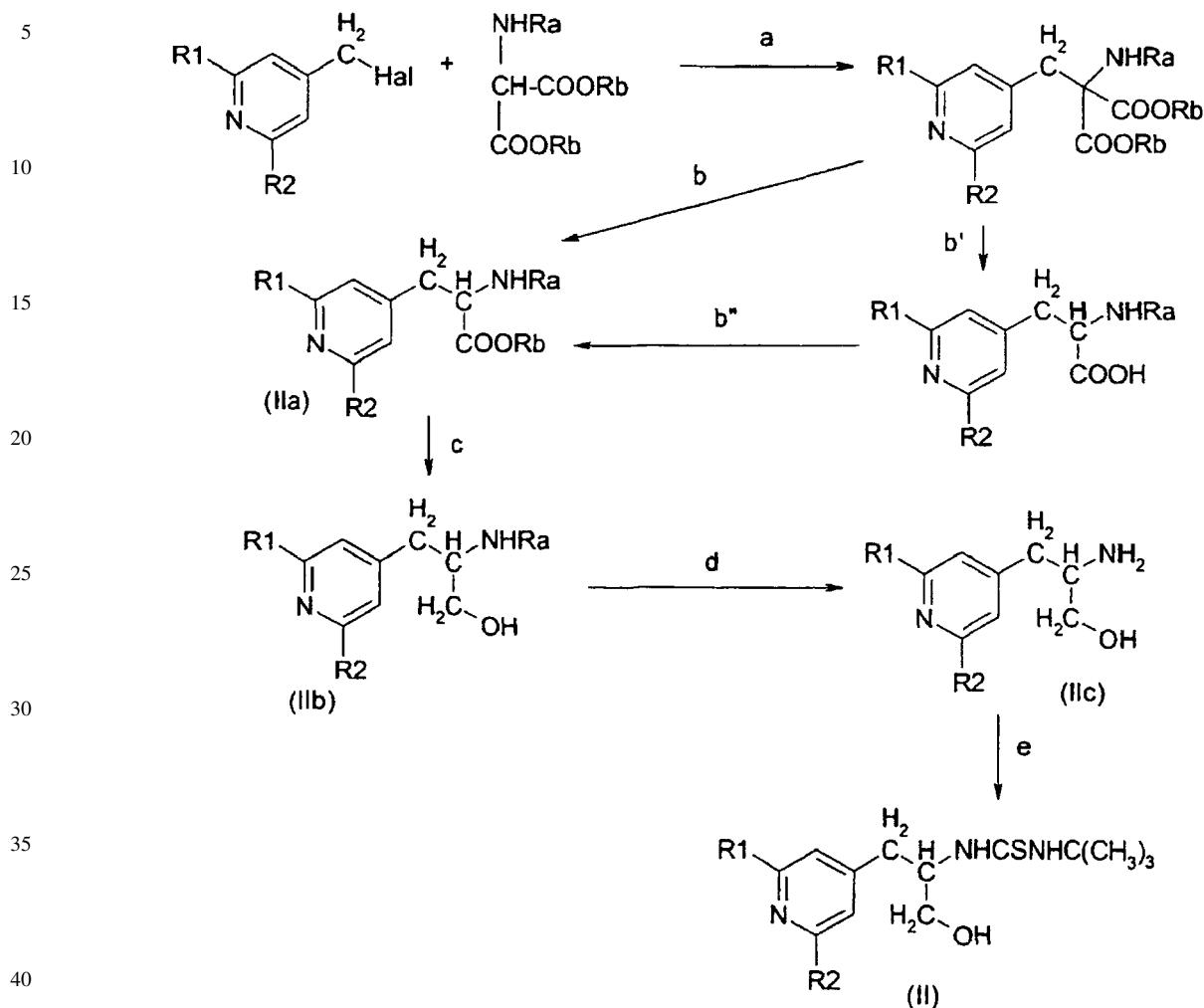
50

55

60

65

Los derivados de la fórmula (II) se pueden obtener según el esquema de reacción siguiente:



en estas fórmulas Ra es un grupo protector de la función amina tal como los descritos por T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), con preferencia un radical acetilo o *terc*-butoxicarbonilo, Rb es un radical alquilo (1-4C) o alcoxcarbonilo, con preferencia, metilo, etilo o isobutiloxicarbonilo y Hal es un átomo de halógeno, con preferencia, cloro, bromo o yodo.

La reacción a se lleva a cabo generalmente en presencia de alcoholato de sodio (1-4C) (con preferencia etilato de sodio), en el seno del alcohol correspondiente, a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción b se lleva a cabo generalmente en el seno de un disolvente inerte tal como la dimetilformamida en presencia de yoduro de litio, a una temperatura comprendida entre 100°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción o bien en el seno de un alcohol alifático (1-4C), en presencia de sosa, a una temperatura de 10 a 30°C seguida de una neutralización por HCl acuoso (con preferencia 6 N a 12 N) después de calentamiento en el seno de un disolvente tal como dioxano o un alcohol alifático (1-4C) a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción b' se lleva a cabo con preferencia por medio de ácido clorhídrico 12 N, a una temperatura próxima a 100°C.

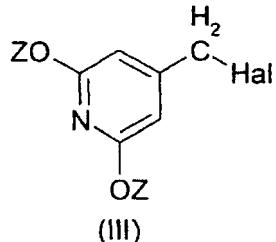
La reacción b'' para los derivados para los que Rb es un radical alquilo, se lleva a cabo generalmente por acción de un alcohol alifático (1-4C) (metanol, etanol, con preferencia), en presencia de un ácido mineral tal como el ácido sulfúrico, a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. Para los derivados para los que Rb es un radical isobutiloxicarbonilo, esta reacción se lleva a cabo generalmente por acción de cloroformiato de isobutilo en presencia de una base tal como la trietilamina, en el seno de un disolvente inerte tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -20°C y 0°C.

Se pasa del compuesto IIa al IIb por la acción de un agente de reducción. La reacción de reducción c se lleva a cabo con preferencia por medio de un hidruro tal como el borohidruro de sodio o el aluminohidruro de litio, en el seno de un alcohol alifático (1-4C) o del tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 10°C y 30°C.

- 5 Se pasa del compuesto IIb al IIc por la acción de un agente de desprotección. La reacción de desprotección d para los compuestos para los que Ra es un grupo protector de la función amina, se lleva a cabo por cualquier método de desprotección conocido por los expertos en la técnica y especialmente los descritos por T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Preferentemente cuando el grupo protector es un radical acetilo esta reacción se efectúa por medio de ácido clorhídrico acuoso, a una temperatura próxima a 100°C.
- 10 15 10 Cuando el grupo protector es un radical *terc*-butoxicarbonilo esta reacción se efectúa por medio de ácido clorhídrico en medio de dioxano, a una temperatura próxima a 20°C.

La reacción e se lleva a cabo por acción del isotiocianato de *terc*-butilo, en el seno de un disolvente inerte tal como un alcohol alifático (1-4C) (metanol, etanol, con preferencia), opcionalmente en presencia de una amina terciaria tal como la trietilamina, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

20 El compuesto de la fórmula (II) para el que R₁ y R₂ son OH se puede preparar de la misma forma a partir de los compuestos de la fórmula (III) para los que Z es un radical sililo, con preferencia *terc*-butildimetilsililo, cuya preparación está descrita en Synthesis 1994, 486 y Tetrahedron 1986, 42, 2725.



35

(Esquema pasa a página siguiente)

40

45

50

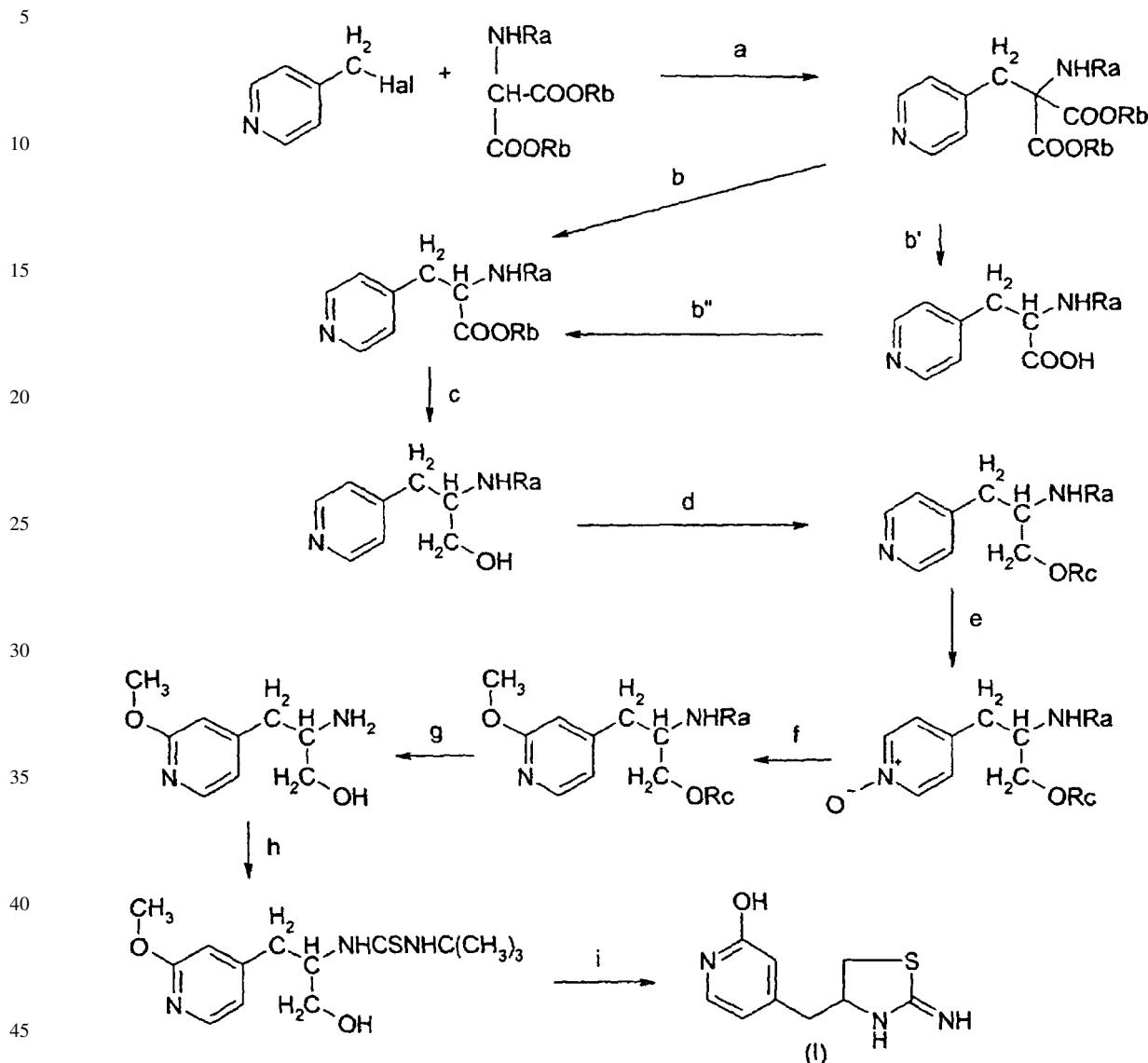
55

60

65

ES 2 335 090 T3

El compuesto de la fórmula (I) para el que R₁ es OH y R₂ es hidrógeno se puede preparar según el siguiente esquema de reacción:



en estas fórmulas Ra es un grupo protector de la función amina tal como los descritos por T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), con preferencia un radical acetilo o *terc*-butoxicarbonilo y Rb es un radical alquilo (1-4C) o alcoxycarbonilo, con preferencia, metilo, etilo o isobutiloxycarbonilo. Rc es un grupo protector de la función alcohol tal como los descritos por T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), con preferencia un radical sililo y más particularmente *terc*-butildimetilsililo.

La reacción a se lleva a cabo generalmente en presencia de alcoholato de sodio (1-4C) (con preferencia etilato de sodio), en el seno del alcohol correspondiente, a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción b se lleva a cabo generalmente en el seno de un disolvente inerte tal como la dimetilformamida en presencia de yoduro de litio, a una temperatura comprendida entre 100°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción o bien en el seno de un alcohol alifático (1-4C), en presencia de sosa, a una temperatura de 10 a 30°C seguida de una neutralización por HCl 6 N después de calentamiento en el seno de un disolvente tal como dioxano o un alcohol tal como el etanol a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción b' se lleva a cabo con preferencia por medio de ácido clorhídrico 12 N, a una temperatura próxima a 100°C.

ES 2 335 090 T3

La reacción b" para los derivados para los que Rb es un radical alquilo se lleva a cabo generalmente por acción de un alcohol alifático (1-4C) (metanol, etanol con preferencia), en presencia de un ácido mineral tal como el ácido sulfúrico, a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. Para los derivados para los que Rb es un radical isobutiloxicarbonilo, esta reacción se lleva a cabo generalmente por acción 5 de cloroformato de isobutilo en presencia de una base tal como la trietilamina, en el seno de un disolvente inerte tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -20°C y 0°C.

La reacción de reducción c se lleva a cabo con preferencia por medio de un hidruro tal como el borohidruro de 10 sodio o el borohidruro de litio, en el seno de un alcohol alifático (1-4C) y/o del tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 10°C y 30°C.

La reacción de protección d se lleva a cabo por cualquier método de protección de la función alcohol tal como los descritos por T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), con preferencia por medio de cloruro de *terc*-butildimetilsililo, en presencia de una base tal como una amina terciaria 15 (diisopropiletilamina con preferencia), en el seno de un disolvente tal como el diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

La reacción e se lleva a cabo en presencia de ácido 3-cloro-peroxibenzoico, en el seno de un disolvente tal como 20 el diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción f se lleva a cabo en presencia de cloruro de *para*-toluenosulfonilo, en presencia de una base tal como una amina terciaria (trietilamina con preferencia), en el seno de un disolvente tal como un alcohol (metanol con preferencia) a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

25 La reacción de desprotección g para los compuestos para los que Ra es un grupo protector de la función amina y Rc es un grupo protector de la función alcohol se lleva a cabo por cualquier método de desprotección conocido por los expertos en la técnica y especialmente los descritos por T.W. GREENE, Protective groups in Organic Sythesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Con preferencia cuando el grupo protector Ra es un radical acetilo y cuando el grupo protector Rc es un radical sililo y más particularmente *terc*-butildimetilsililo, esta reacción se lleva a 30 cabo por medio de ácido clorhídrico acuoso (con preferencia HCl 6 N), a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

35 La reacción h se lleva a cabo por acción del isotiocianato de *terc*-butilo, en el seno de un disolvente inerte tal como un alcohol alifático (1-4C) (metanol, etanol, con preferencia), opcionalmente en presencia de una amina terciaria tal como la trietilamina, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

40 La reacción i se lleva a cabo generalmente por medio de un ácido tal como el ácido clorhídrico, en medio acuoso, a la temperatura de ebullición próxima a 100°C del medio de reacción. Preferentemente, se utiliza el ácido clorhídrico 6 N.

45 Los compuestos de la fórmula (I) para los que o bien R₁ es OAlk y R₂ es hidrógeno, o bien R₁ y R₂ son OAlk, se pueden preparar respectivamente a partir de los compuestos de la fórmula (I) para los que o bien R₁ es OH y R₂ es hidrógeno, o bien R₁ y R₂ son OH, por alquilación con un compuesto de estructura Hal-Alk. Hal representa un átomo de halógeno (con preferencia cloro, bromo o yodo) y Alk tiene el mismo significado que en la fórmula (I). Esta reacción se lleva a cabo generalmente en el seno de un disolvente inerte tal como la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, el dioxano, el tetrahidrofurano en presencia de un aceptor de ácido tal como una trialquilamina (trietilamina por ejemplo), de un hidróxido de metal alcalino (sosa, potasa por ejemplo) o un hidruro de metal alcalino (hidruro de sodio por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

50 Los compuestos de la fórmula (I) se aíslan y se pueden purificar por los métodos conocidos habituales, por ejemplo por cristalización, cromatografía o extracción.

55 Los enantiómeros de los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener por desdoblamiento de los racémicos por ejemplo por cromatografía en columna quiral según PIRCKLE W.H. et col., *Asymmetric Synthesis*, vol. 1, Academic Press (1983) o por formación de sales o por síntesis a partir de los precursores quirales. Los diastereoisómeros se pueden preparar según los métodos clásicos conocidos (cristalización, cromatografía o a partir de los precursores quirales).

60 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden transformar opcionalmente en sales de adición con un ácido mineral u orgánico por acción de dicho ácido en un disolvente orgánico tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado. Estas sales forman igualmente parte de la invención.

65 Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se pueden citar las siguientes sales: bencenosulfonato, hidrobromuro, hidrocloruro, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, isetionato, maleato, metanosulfonato, metilen-bis-b-oxinaftoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinacetato y p-toluenosulfonato.

ES 2 335 090 T3

Los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de la NO-sintasa inducible o NO-sintasa de tipo 2 (NOS-2) y así son útiles para la prevención y el tratamiento de los trastornos ligados a una producción excesiva de NO tales como esclerosis en placas, isquemia cerebral focal o global, traumatismos cerebrales o espinales, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, migraña, depresión, 5 esquizofrenia, ansiedad, epilepsia, diabetes, ateroesclerosis, miocarditis, artritis, artrosis, asma, síndrome del colon irritable, enfermedad de Crohn, peritonitis, reflujo gastro-esofágico, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, glomerulonefritis, lupus eritematoso, psoriasis, el crecimiento de ciertas formas de tumores como por ejemplo los epitelomas, los adenocarcinomas o los sarcomas, y las infecciones por bacterias intracelulares o extracelulares, Gram-positivas o Gram-negativas.

10 Sus actividades como inhibidores de la NOS-2 y de la NOS-3 han sido determinadas por la medida de la conversión de [³H]-L-arginina en [³H]-L-citrulina mediante, respectivamente, una fracción enzimática de NOS-2 extraída de los pulmones de ratas o ratones previamente tratados con lipopolisacáridos (10 mg/kg i.p. 6 horas antes de extraer el tejido) y mediante una preparación comercial de NOS-3 recombinante de buey. Los compuestos se han incubado durante 20 15 a 30 minutos a 37°C en presencia de [³H]-L-arginina 5 μ M (para la actividad NOS-2) o 10 μ M (para la actividad NOS-3), NADPH 1 mM, tetrabiopteroquina 15 μ M, FAD 1 μ M, DTT 0,1 mM en un tampón HEPES (50 mM, pH 6,7) que contenía 10 μ g/ml de calmodulina y CaCl₂ 1,25 mM cuando se ha medido la actividad NOS-3. La incubación se ha detenido por adición de tampón HEPES frío (100 mM, pH 5,5) que contenía EGTA 10 mM y 500 mg de una resina catiónica intercambiadora de iones (AG50W-X8, contra-ión: Na⁺) para separar la [³H]-L-arginina de la [³H]-L- 20 citrulina. Después de 5 min de decantación, la radiactividad restante en la fase líquida se ha medido en un contador de centelleo de líquidos en presencia de un líquido centelleante apropiado. El rendimiento de la recuperación de la L-[³H]-citrulina formada se ha podido estimar utilizando L-[ureido-¹⁴C]-citrulina como patrón externo.

25 La actividad NOS-2 o NOS-3 se ha expresado en picomoles de [³H]-L-citrulina formada por minuto y por miligramo de proteína contenido en el medio de reacción.

En este ensayo sobre la enzima NOS-2, la CI₅₀ de los compuestos de la fórmula (I) es inferior o igual a 10 μ M.

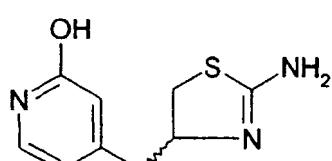
30 La selectividad se mide por la relación CI₅₀ NOS-3/CI₅₀ NOS-2. Esta selectividad es superior a 45.

35 Los compuestos de la fórmula (I) presentan una toxicidad baja. Su DL₅₀ es superior a 40 mg/kg por vía subcutánea en los ratones.

El siguiente ejemplo ilustra la invención de manera no limitativa.

Ejemplo 1

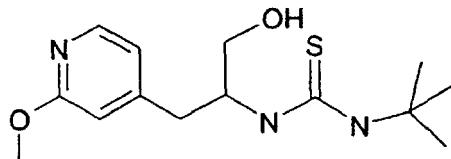
(+)-4-(2-Hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamina



50 Una suspensión de 0,4 g de *N*-(terc-butil)-*N'*-[2-hidroxi-1-(3-metoxipiridin-4-il-metil)etil]-tiourea en 4 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N, se calienta a una temperatura próxima a 100 °C durante 18 horas. El medio de reacción se concentra a continuación a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. El residuo obtenido se recoge con 25 cm³ de agua destilada y se lava la mezcla 2 veces con 20 cm³ de diclorometano. La fase acuosa se evapora a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. El residuo se recoge 2 veces con 15 cm³ de etanol y se concentra a sequedad según las condiciones descritas antes, después se seca en estufa a presión reducida (10 Pa) a una temperatura próxima a 40°C durante 4 horas. Se obtienen 0,31 g de hidrocloruro de 4-(2-amino-4,5-dihidro-tiazol-4-ilmetil)-1H-piridin-2-ona racémico, en forma de un sólido amarillo pálido y que funde a aproximadamente 124°C. Este producto se purifica por cromatografía sobre una columna CHIRALCEL OD 20 μ en una mezcla heptano-etanol-trietilamina (80/20/0,1 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a presión reducida (1 kPa) a una temperatura próxima a 40°C y después el residuo se seca en estufa a presión reducida (10 Pa) a una temperatura próxima a 40°C. Se obtienen así 0,0131 g de (+)-4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamina, (α_D^{20} = +12,1°/−0,7° en DMSO al 0,5%). Espectro de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm): 2,73 (dd, J = 13,5 y 7 Hz: 1H); 2,80 (dd, J = 13,5 y 7 Hz: 1H); 3,27 (dd, J = 11,5 y 5,5 Hz: 1H); 3,62 (dd, J = 11,5 y 7,5 Hz: 1H); 4,53 (mt: 1H); 6,13 (dd, J = 6,5 y 1,5 Hz: 1H); 6,24 (s ancho: 1H); 7,34 (d, J = 6,5 Hz: 1H); de 8,90 a 9,40 (mf muy extendido: 2H); de 9,60 a 10,40 (mf muy extendido: 1H).

N-(terc-Butil)-N'-[2-hidroxi-1-(3-metoxi-piridin-4-il-metil)etil]-tiourea

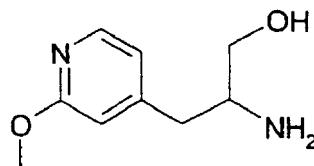
5



10 A una solución de 0,3 g de 2-amino-3-(3-metoxi-piridin-4-il)-1-propanol en 50 cm³ de etanol absoluto, se añaden 0,337 cm³ de isoftiocianato de *terc*-butilo después se agita el medio de reacción en atmósfera inerte a una temperatura próxima a 20°C durante 18 horas. Se añade entonces una nueva porción de 0,337 cm³ de isoftiocianato de *terc*-butilo y se calienta la mezcla de reacción a una temperatura próxima a 60°C durante 4 horas. Despues de enfriamiento, se concentra el medio de reacción a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. El aceite obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-63 μm; diámetro 4 cm; altura 22 cm), eluyendo con una mezcla de diclorometano-metanol-amoniaco al 20% (90/10/0,5 en volumen) y recogiendo fracciones de 10 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. Se obtienen así 0,4 g de *N*-(*terc*-butil)-N'-[2-hidroxi-1-(3-metoxi-piridin-4-il-metil)etil]-tiourea, en forma de un aceite amarillo. Espectro de infrarrojos CH₂Cl₂ 3620; 3411; 2972; 1614; 1561; 1532; 1400; 1319; 1161; 1041 y 815 cm⁻¹.

2-Amino-3-(3-metoxi-piridin-4-il)-1-propanol

25

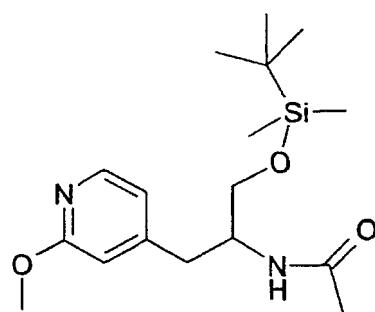


30

35 Una mezcla de 1,2 g de *N*-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(3-metoxipiridin-4-il)etil]-acetamida en 60 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 N, se calienta a una temperatura próxima a 100 °C durante 30 minutos. Despues de enfriamiento a una temperatura próxima a 20°C, se añade gota a gota un volumen suficiente de una solución acuosa de sosa al 30% para obtener un pH próximo a 10. La mezcla se extrae 3 veces con 100 cm³ de acetato de etilo y se reúnen los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de magnesio y despues se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. Se obtienen así 0,3 g de 2-amino-3-(3-metoxi-piridin-4-il)-1-propanol, en forma de un aceite de color amarillo. Espectro de infrarrojos CH₂Cl₂ 3628; 3335; 2948; 1614; 1561; 1400; 1319; 1162; 1044 y 815 cm⁻¹.

N-[1-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(3-metoxi-piridin-4-il)etil]-acetamida

45



50

55

60 A una mezcla de 5,12 g de *N*-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)etil]-acetamida en 150 cm³ de metanol anhídrico, se añaden 6 g de cloruro de *p*-tolueno-sulfonilo y despues 8,9 cm³ de trietilamina. El medio de reacción se calienta a una temperatura próxima a 60°C durante 96 horas y despues se concentra a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. El residuo se recoge con 200 cm³ de diclorometano y se lava 3 veces con 150 cm³ de agua destilada y con 100 cm³ de una solución acuosa de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y despues se concentra a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-63 μm; diámetro 7 cm; altura 30 cm), eluyendo con una mezcla de diclorometano-metanol-amoniaco al 20% (95/5/0,5 en volumen) y recogiendo fracciones de 10 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. Se obtienen así 1,24 g de *N*-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(3-metoxi-piridin-4-il)-etil]-acetamida, en forma de un aceite amarillo. Espectro de infrarrojos CCl₄ 3446; 2954; 2930; 2858; 1684; 1614; 1562; 1499; 1399; 1255; 1117; 1043 y 837 cm⁻¹.

N-[1-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-etil]-acetamida

5

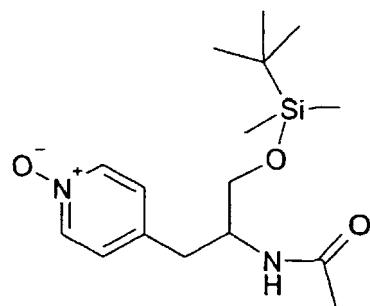
10

15

20

25

30



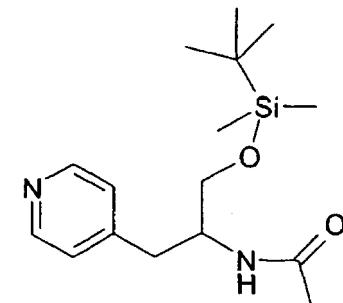
35

40

45

50

55

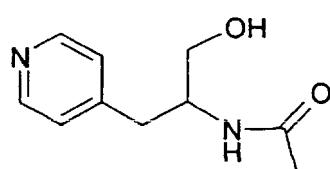


A una mezcla de 21 g de *N*-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(piridin-4-il)-etil]-acetamida en 250 cm³ de diclorometano con agitación y en atmósfera inerte, se añaden progresivamente 9,4 g de ácido 3-cloro-peroxi-benzoico y después se calienta a una temperatura próxima a 40°C durante 30 minutos. El medio de reacción se enfriá a continuación, después se lava 3 veces con 200 cm³ de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con 150 cm³ de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y después se concentra a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. El aceite obtenido se purifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-63 µm; diámetro 7 cm; altura 37 cm), eluyendo con mezclas sucesivas de diclorometano-metanol-amoniaco al 20% (97/3/0,5, 95/5/0,5, 90/10/0,5 en volumen) y reco-
giendo fracciones de 50 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. Se obtienen así 4,5 g de *N*-[1-(terc-butil-dimetilsilaniloximetil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-etil]-acetamida, en forma de un aceite amarillo. Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 0,07 (s: 6H); 0,90 (s: 9H); 1,65 (s: 3H); 2,57 (dd, J = 13,5 y 9,5 Hz: 1H); 2,85 (dd, J = 13,5 y 4,5 Hz: 1H); de 3,40 a 3,60 (mt: 2H); 3,96 (mt: 1H); 7,22 (d, J = 7 Hz: 2H); 7,73 (d, J = 8 Hz: 1H); 8,12 (d, J = 7 Hz: 2H).

N-(1-Hidroximetil-2-(piridin-4-il)-etil)-acetamida

60

65

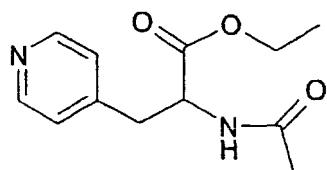


ES 2 335 090 T3

A una solución de 21,5 g de 2-(acetilamino)-3-(4-piridinil)propanoato de etilo en 800 cm³ de metanol anhídrico, en agitación y en atmósfera inerte, se añaden 8,7 g de borohidruro de sodio progresivamente manteniendo la temperatura inferior a 30°C. El medio de reacción se agita a una temperatura próxima a 20°C durante 24 horas y después se concentra a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 30°C. El residuo se recoge en 450 cm³ de agua y se extrae 4 veces con 150 cm³ de diclorometano. La fase acuosa se concentra a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 50°C. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-63 μm; diámetro 7,5 cm; altura 40 cm), eluyendo con una mezcla de diclorometano-metanol-amoniaco al 20% (90/10/0,5 en volumen) y recogiendo fracciones de 50 cm³. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y se concentran a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. Se obtienen así 2,6 g de *N*-(1-hidroximetil-2-(piridin-4-il)-etil)-acetamida, en forma de un aceite que se solidifica. Espectro IR (KBr) 3279; 3200; 2865; 1647; 1609; 1560; 1374; 1080; 1057; 1005; 907; 806; 566 y 517 cm⁻¹.

2-(Acetilamino)-3-(4-piridinil)propanoato de etilo

15

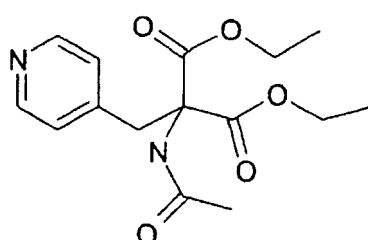


20

A una solución de 49,4 g de 2-(acetilamino)-2-(4-piridinilmetil)malonato de dietilo en 600 cm³ de etanol absoluto se añaden gota a gota 51,2 cm³ de una solución acuosa de sosa 5 N. La mezcla se agita durante 1 hora a una temperatura próxima a 20°C y después se añaden gota a gota 21,3 cm³ de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12 N y el medio de reacción se calienta a una temperatura próxima a 70°C durante 5 horas. Después de enfriamiento a una temperatura próxima a 20°C, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 50°C. El residuo se recoge en 200 cm³ de etanol frío y el precipitado obtenido se lava 2 veces con 30 cm³ de etanol frío. El filtrado se evapora en las condiciones descritas anteriormente. Esta operación se realiza varias veces con el fin de eliminar el cloruro de sodio del medio de reacción. Se obtienen así 43,1 g de 2-(acetilamino)-3-(4-piridinil)propanoato de etilo, en forma de un aceite amarillo anaranjado. Espectro de masas EI m/z=236 M⁺ m/z=178 M - NHAc m/z=121 C₇H₉N₂⁺ m/z=93 C₆H₇N⁺ pico de base m/z=43 C₂H₃O⁺.

2-(Acetilamino)-2-(4-piridinilmetil)malonato de dietilo

35



40

45

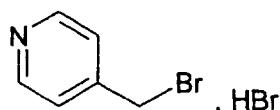
A 750 cm³ de etanol, se añaden en pequeñas porciones, agitando en atmósfera inerte, 9 g de sodio. Después del consumo total del sodio y retorno a una temperatura próxima a 20°C, se añaden lentamente 42 g de acetamidomalonato de dietilo y después se deja en agitación la mezcla a una temperatura próxima a 20°C durante 1 hora 30 minutos. Se añade a continuación rápidamente una suspensión de 61,5 g de hidrobromuro de la 4-bromometilpiridina en 250 cm³ de etanol y la suspensión resultante se agita a una temperatura próxima a 20°C durante 18 horas. El medio de reacción se concentra a continuación a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. Se recoge el residuo en 200 cm³ de agua destilada y se neutraliza por una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta que el pH sea igual a 7. La suspensión obtenida se enfriá a una temperatura próxima a 0°C, se filtra y el material insoluble se lava 2 veces con 50 cm³ de agua helada, se escurre y después se seca en estufa a presión reducida (10 Pa) a una temperatura próxima a 40°C durante 18 horas. Se obtienen así 49,4 g de 2-(acetilamino)-2-(4-piridinilmetil)malonato de dietilo, en forma de un sólido blanco rosado.

Espectro de infrarrojos CH₂Cl₂ 3409; 2895; 1741; 1681; 1603; 1496; 1302; 1198; 1057; 855; 557 y 524 cm⁻¹.

60

Hidrobromuro de la 4-bromoetil-piridina

65



ES 2 335 090 T3

A una suspensión de 140 g de bromuro de trifenilfosfina en 750 cm³ de diclorometano en agitación y atmósfera inerte, se añade gota a gota una solución de 30 g de 4-piridil-carbinol en 250 cm³ de diclorometano manteniendo una temperatura inferior a 27°C. El medio de reacción se agita a una temperatura próxima a 20°C durante 4 horas, después el material insoluble obtenido se filtra, se lava con 100 cm³ de diclorometano y se escurre. Se obtienen así 61,5 g de hidrobromuro de la 4-bromotil-piridina, en forma de un sólido blanco. Espectro de masas EI m/z=171 M⁺ m/z=92 C₆H₆N pico de base m/z=65 C₅H₅⁺.

Las composiciones farmacéuticas según la invención están constituidas por un compuesto de fórmula (I) o un isómero o un tautómero o una sal de dicho compuesto, en estado puro o en forma de una composición en la que está 10 asociado a cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos según la invención se pueden utilizar por vía oral, parenteral, rectal o tópica.

Como composiciones sólidas para administración oral, se pueden utilizar comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, sellos) o gránulos. En estas composiciones, el principio activo según la invención está mezclado con 15 uno o varios diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, en corriente de argón. Estas composiciones pueden comprender igualmente otras sustancias aparte de los diluyentes, por ejemplo uno o varios lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, un colorante, un recubrimiento (grageas) o un barniz.

Como composiciones líquidas para administración oral, se pueden utilizar soluciones, suspensiones, emulsiones, 20 jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables conteniendo diluyentes inertes tales como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender otras sustancias aparte de los diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

Las composiciones estériles para administración parenteral pueden ser con preferencia soluciones acuosas o no 25 acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo se puede emplear agua, propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo u otros disolventes orgánicos convenientes. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonizantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización se puede hacer de varias maneras, por ejemplo, por filtración aséptica, incorporando a la composición agentes esterilizantes, por irradiación o 30 por calentamiento. También se pueden preparar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en el momento del uso en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, además 35 del producto activo, excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilenglicoles.

Las composiciones para administración tópica pueden ser por ejemplo cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

En terapéutica humana, los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o la 40 prevención de la esclerosis en placas, isquemia cerebral focal o global, traumatismos cerebrales o espinales, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, migraña, depresión, esquizofrenia, ansiedad, epilepsia, diabetes, ateroesclerosis, miocarditis, artritis, artrosis, asma, síndrome del colon irritable, enfermedad de Crohn, peritonitis, reflujo gastro-esofágico, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, 45 glomerulonefritis, lupus eritematoso, psoriasis, el crecimiento de ciertas formas de tumores como por ejemplo los epitelios, los adenocarcinomas o los sarcomas, y las infecciones por bacterias intracelulares o extracelulares, Gram-positivas o Gram-negativas.

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada; están comprendidas generalmente entre 1 mg y 100 mg al día por vía oral para un adulto, con dosis unitarias que van de 0,5 50 mg a 50 mg de sustancia activa. + De forma general, el médico determinará la posología apropiada en función de la edad, el peso y los demás factores propios del sujeto que se va a tratar.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones de acuerdo con la invención.

55

60

65

ES 2 335 090 T3

Ejemplo A

Se preparan, de acuerdo con la técnica habitual, cápsulas con dosis de 50 mg de producto activo con la siguiente composición:

5	-	Compuesto de la fórmula (I)	50 mg
10	-	Celulosa	18
-	-	Lactosa	55 mg
15	-	Sílice coloidal	1 mg
-	-	Carboximetilalmidón sódico	10 mg
20	-	Talco	10 mg
-	-	Estearato de magnesio	1 mg

Ejemplo B

Se preparan de acuerdo con la técnica habitual comprimidos con una cantidad de 50 mg de producto activo, teniendo la siguiente composición:

30	-	Compuesto de la fórmula (I)	50 mg
-	-	Lactosa	104 mg
35	-	Celulosa	40 mg
-	-	Polividona	10 mg
-	-	Carboximetilalmidón sódico	22 mg
40	-	Talco	10 mg
-	-	Estearato de magnesio	2 mg
45	-	Sílice coloidal	2 mg
-	-	Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicerina, óxido de titanio (72-3,5-24,5) c.s.p. 1 comprimido recubierto con película de 245 mg	

Ejemplo C

50 Se prepara una solución inyectable que contiene 10 mg de producto activo con la siguiente composición:

55	-	Compuesto de la fórmula (I)	10 mg
-	-	Ácido benzoico	80 mg
60	-	Alcohol bencílico	0,06 ml
-	-	Benzoato de sodio	80 mg
65	-	Etanol a 95 %	0,4 ml
-	-	Hidróxido de sodio	24 mg
-	-	Propilenglicol	1,6 ml
-	-	Agua c.s.p.	4 ml

ES 2 335 090 T3

La presente invención se refiere igualmente al método de prevención y de tratamiento de las enfermedades en las que está implicada una producción anormal de monóxido de nitrógeno (NO) por inducción de la NO-sintasa inducible (NOS-2 o iNOS), por administración de un compuesto de la fórmula (I) sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, su tautómero y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

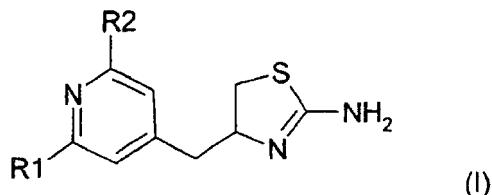
60

65

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de la fórmula (I)

5



15 en la que

o bien R1, R2 son idénticos y representan un radical hidroxi, alquilo(C1-C4), un cloro o un alcoxi(C1-C4);

o bien al menos uno de los dos R1, R2 es un hidrógeno y el otro es un radical alquilo(C1-C4), alcoxi(C1-C4), un hidroxi o un cloro

siendo entendido que los radicales alquilo(C1-C4) y alcoxi(C1-C4) tienen 1 a 4 carbonos en cadena lineal o ramificada

25 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se selecciona entre:

30 4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamina

4-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

35 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque se selecciona entre:

(+)-4-(2-hidroxi-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-tiazol-2-ilamina

4-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

45 4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilamina

sus tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

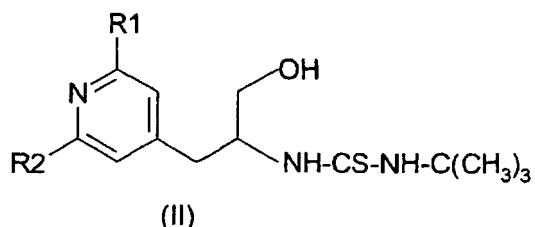
50 4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, utilizado para preparar un medicamento.

55 5. Una composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende, en un medio farmacéuticamente aceptable, un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

60 6. Los medicamentos según la reivindicación 4, **caracterizados** porque contienen al menos un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades en las que está implicada una producción anormal de monóxido de nitrógeno (NO) por inducción de la NO-sintasa inducible (NOS-2).

7. Los medicamentos según la reivindicación 4, **caracterizados** porque contienen al menos un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su aplicación terapéutica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

65 8. Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) tales como los definidos en la reivindicación 1, **caracterizado** porque un derivado de la fórmula:



10

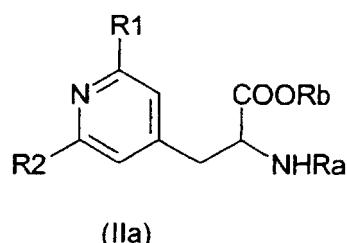
en la que R1 y R2 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se cicla, y se transforma opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

15 9. El procedimiento de preparación según la reivindicación 8, **caracterizado** porque la ciclación se realiza en medio ácido a una temperatura próxima a 100°C.

10. El procedimiento de preparación según la reivindicación 9, **caracterizado** porque el medio ácido es preferiblemente el ácido clorhídrico 6 N.

20 11. El procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 8 y en la que R1 y R2 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, **caracterizado** porque un compuesto de la fórmula (IIa)

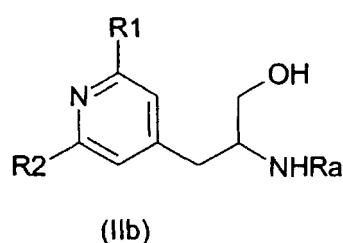
25



35

40 Ra es un grupo protector de la función amina tal como CO₂ tBu o Ac y siendo Rb o bien un radical alquilo (1-4C), o bien un radical alcoxcarbonilo, se somete a la acción de un agente de reducción con el fin de obtener el compuesto de la fórmula (IIb)

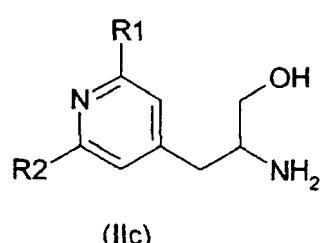
45



50

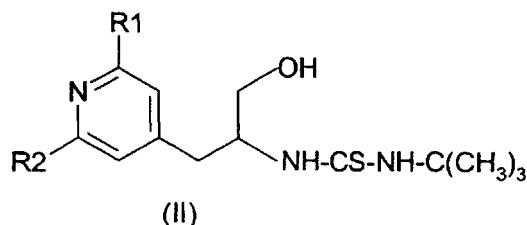
que se somete a la acción de un agente de desprotección con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (IIc)

55



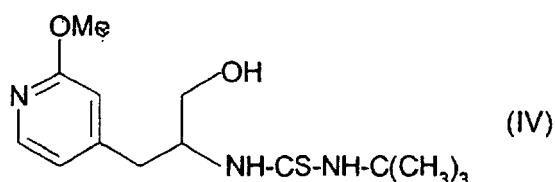
65

que se somete a la acción del isocianato de *terc*-butilo para obtener un compuesto de la fórmula (II):



12. El procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) tal como los definidos en la reivindicación 1, para los que R1 es OH y R2 es H, **caracterizado** porque un derivado de la fórmula:

15



se cicla y se transforma opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

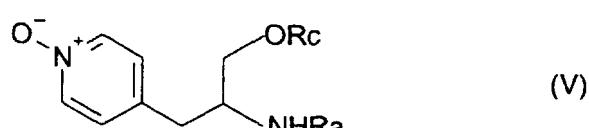
13. El procedimiento de preparación según la reivindicación 12, **caracterizado** porque la ciclación se realiza en medio ácido a una temperatura próxima a 100°C.

30

14. El procedimiento de preparación según la reivindicación 13, **caracterizado** porque el medio ácido es preferiblemente el ácido clorhídrico 6 N.

15. El procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 12, **caracterizado** porque un compuesto de la fórmula (V):

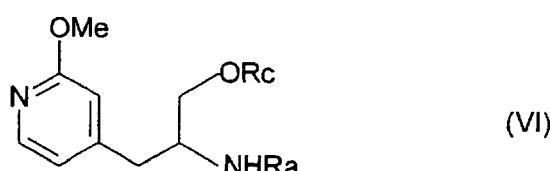
35



45

en la que Ra es un grupo protector de la función amina y Rc es un grupo protector de la función alcohol tal como un radical acetilo o *terc*-butoxicarbonilo para Ra y tal como *terc*-butildimetilsililo para Rc, se somete a la acción del cloruro de *para*-toluenosulfonilo en presencia de una base en un disolvente alcohólico con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (VI)

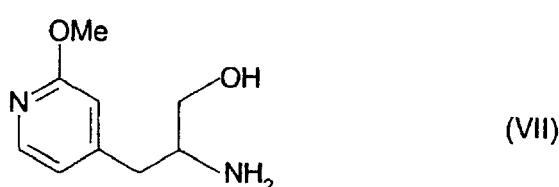
50



55

que se somete a la acción de un agente de desprotección con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (VII)

60



65

que se somete a la acción del isocianato de *terc*-butilo con el fin de obtener un compuesto de la fórmula (IV) tal como se define en la reivindicación 12.

ES 2 335 090 T3

16. Como productos intermedios, los compuestos de las fórmulas IV, V, VI, VII tal como se definen en la reivindicación 15.

5 17. Como productos intermedios, los compuestos de las fórmulas II, IIa, IIb, IIc tal como se definen en la reivindicación 11 con la exclusión de 2-acetilamino-3-(2-etoxy-piridin-4-il)-propionato de etilo.

18. Como productos intermedios, los compuestos *N*-(*tert*-butil)-*N'*-[2-hidroxi-1-(3-metoxi-piridin-4-il-metil)etil]-tiourea; 2-amino-3-(3-metoxi-piridin-4-il)-1-propanol; *N*-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(3-metoxi-piridin-4-il)etil]-acetamida; *N*-[[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(1-oxi-piridin-4-il)-etil]-acetamida.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65