



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 931**

51 Int. Cl.:
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06828882 .8**
96 Fecha de presentación : **30.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1948176**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **Diaril ureas para tratar la hipertensión pulmonar.**

30 Prioridad: **10.11.2005 EP 05024508**
15.12.2005 EP 05027449
13.04.2006 EP 06007775

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.04.2011

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA**
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es: **Sandner, Peter;**
Tinel, Hanna;
Hütter, Joachim;
Riedl, Bernd;
Klein, Martina;
Schermuly, Ralph y
Grimminger, Friedrich

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 356 931 T3

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

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o controlar la hipertensión pulmonar que comprenden al menos un compuesto de diaril urea opcionalmente combinado con al menos un agente terapéutico adicional. Las combinaciones útiles incluyen, por ejemplo, BAY 43-9006 como un compuesto de diaril urea.

5 BAY 43-9006 se refiere a metilamida del ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico y es una especie de compuestos de diaril urea que son potentes agentes anti-cancerosos y anti-angiogénicos que poseen diversas actividades, incluyendo actividad inhibidora en las moléculas señalizadores de quinasas VEGFR, PDGFR, raf, p38 y/o flt-3. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2004/113274 y WO 2005/000284.

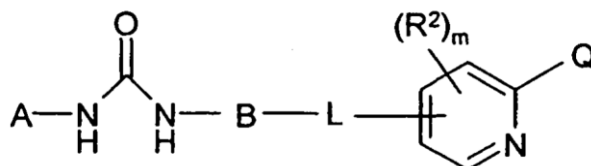
10 La hipertensión se refiere a una enfermedad caracterizada por elevaciones sostenidas de la presión arterial pulmonar (L.J. Rubin, The New Engly Journal of Medicine, 1997, 336(2), 111). El tratamiento actual de la hipertensión pulmonar depende de la fase y el mecanismo de la enfermedad. Los tratamientos típicos para la hipertensión pulmonar incluyen anti-coagulación, complementación con oxígeno, terapia vasodilatadora convencional, trasplante y cuidado quirúrgico. Los agentes terapéuticos usados actualmente para el tratamiento de la hipertensión pulmonar incluyen, por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio y vasodilatadores pulmonares.

15 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o controlar la hipertensión pulmonar que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional.

20 La presente invención puede usarse, por ejemplo, administrando un compuesto de diaril urea de fórmula I y opcionalmente un agente terapéutico adicional, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y derivados del mismo, etc.

25 Los compuestos con la estructura de fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, solvatos, hidratos, metabolitos y profármacos de los mismos, incluyendo formas diastereoisoméricas (tanto estereoisómeros aislados como mezclas de estereoisómeros) se denominan de forma colectiva en el presente documento "compuestos de fórmula I".

La Fórmula (I) es como se indica a continuación:



en la que

Q es -C(O)R_x

30 R_x es hidróxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o NR_aR_b,

R_a y R_b son independientemente:

a) hidrógeno;

b) alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con

-hidróxi,

35 -alcoxi C₁₋₄,

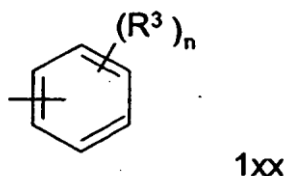
- un grupo heteroarilo seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, benzoxazol, isoquinolina, quinolinas e imidazopirimidina

40 - un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahidropirano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, piperidinona, tetrahidropirimidona, sulfuro de pentametileno, sulfuro de tetrametileno, dihidropirano, dihydrofurano y dihidrotiofeno,

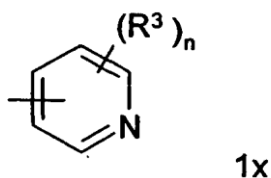
- amino, -NH₂, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄, o

- fenilo,
- c) fenilo opcionalmente sustituido con
- halógeno, o
- amino, -NH₂, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C₁₋₄, o
- 5 d) - un grupo heteroarilo seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, benzoxazol, isoquinolina, quinolina e imidazopirimidina;
- A fenilo es opcionalmente sustituido, piridinilo, naftilo, benzoxazol, isoquinolina, quinolina o imidazopirimidina;
- 10 B es fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos:
- L es un grupo de puente que es -S- o -O-;
- m es 0,1,2 ó 3, y
- cada R² es independientemente alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₃, N-oxo o N-hidroxi.

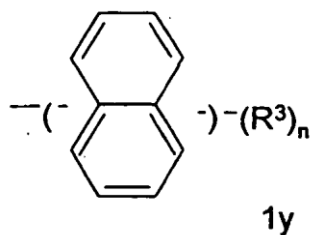
15 Las estructuras de restos fenilo opcionalmente sustituidos para A de fórmula (I) que son de particular interés incluyen las estructuras de fórmula 1xx:



Las estructuras de restos piridinilo opcionalmente sustituidos para A de fórmula (I) que son de particular interés incluyen las estructuras de fórmula 1x:

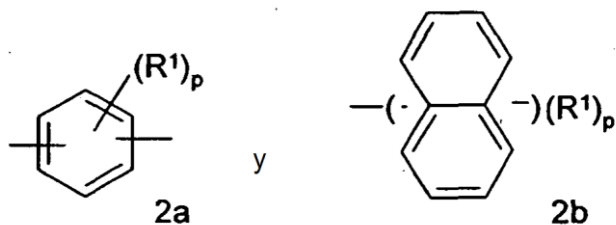


20 Las estructuras de restos naftilo opcionalmente sustituidos para A de fórmula (I) que son de particular interés incluyen las estructuras de fórmula 1y:



25 La estructura 1y representa que los sustituyentes R³ pueden estar presentes en cualquier átomo de carbono en cualquier anillo que tiene una valencia que de otra forma se completaría con un átomo de hidrógeno como un sustituyente. El enlace al grupo urea también puede ser a través de cualquier átomo de carbono en cualquier anillo que tenga una valencia que de otra forma se completaría con un átomo de hidrógeno como un sustituyente.

B es fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos. Las estructuras de restos fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos para B de fórmula (I) que son de particular interés incluyen las estructuras 2a y 2b:



5 Las estructuras 2a y 2b representan que los sustituyentes R^1 pueden estar presentes en cualquier átomo de carbono de la estructura que tiene una valencia que de otra forma se completaría con un átomo de hidrógeno como un sustituyente y el enlace al grupo urea puede ser a través de cualquier átomo de carbono en la estructura que tiene una valencia que de otra forma se completaría con un átomo de hidrógeno as un sustituyente.

10 En una clase de realizaciones de la presente invención, B está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. En otra clase de realizaciones, R_x es NR_aR_b , y R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxí y L es un grupo de puente que es -S- o -O-.

La variable p es 0, 1, 2, 3 ó 4, típicamente 0 ó 1. La variable n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, típicamente 0, 1, 2, 3 ó 4. La variable m es 0, 1, 2 ó 3, típicamente 0.

15 Cada R^1 es independientemente: halógeno, haloalquilo C_{1-5} , NO_2 , $C(O)NR^4R^5$, alquilo C_{1-6} , dialquilo C_{1-6} -amina, alquil C_{1-3} -amina, CN, amino, hidroxí o alcoxi C_{1-3} . Cuando está presente, R^1 es más frecuentemente halógeno y de los halógenos, típicamente cloro o flúor, y más frecuentemente flúor.

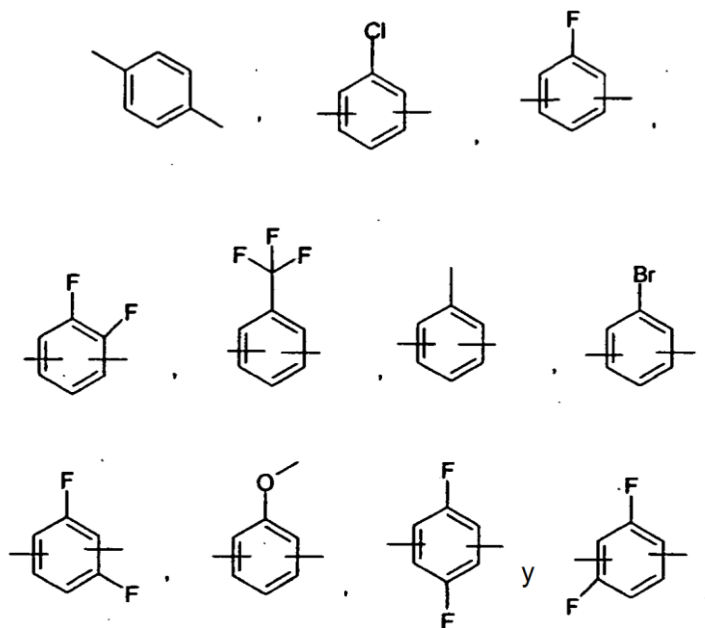
Cada R^2 es independientemente: alquilo C_{1-5} , haloalquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-3} , N-oxo o N-hidroxí. Cuando está presente, R^2 es típicamente metilo o trifluorometilo.

Cada R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, R^4 , OR^4 , $S(O)R^4$, $C(O)R^4$, $C(O)NR^4R^5$, oxo, ciano o nitro (NO_2).

20 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y hasta alquilo C_{1-6} per-halogenado.

Otros ejemplos de A incluyen: 3-terc-butil-fenilo, 5-terc-butil-2-metoxifenilo, 5-(trifluorometil)-2-fenilo, 3-(trifluorometil)-4-clorofenilo, 3-(trifluorometil)-4-bromofenilo y 5-(trifluorometil)-4-cloro-2-metoxifenilo.

Otros ejemplos de B incluyen:

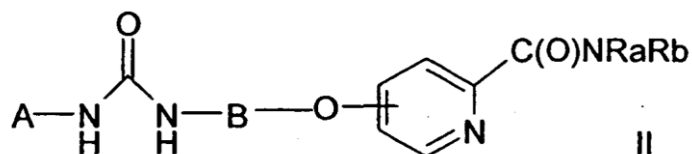


Preferentemente, el grupo urea -NH-C(O)-NH- y el grupo de puente, L, no están unidos a carbonos contiguos del anillo de B, sino que tienen 1 ó 2 carbonos del anillo que los separa.

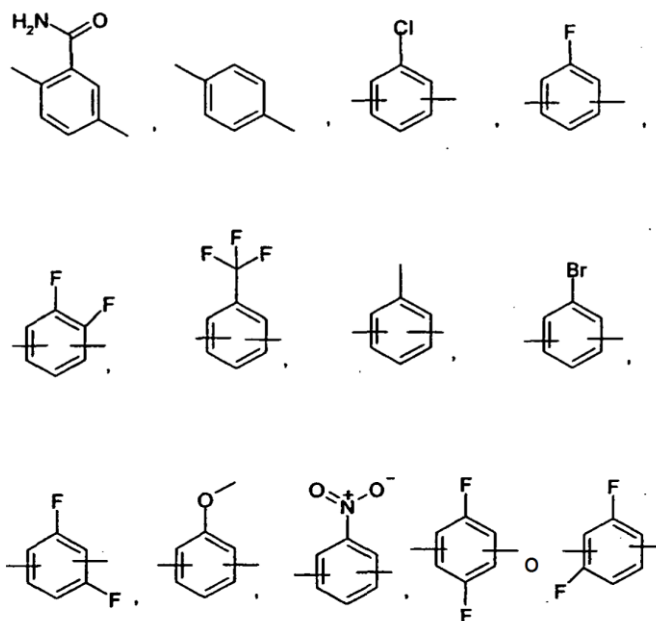
Los ejemplos de grupos R¹ incluyen flúor, cloro, bromo, metilo, NO₂, C(O)NH₂, metoxi, SCH₃, trifluorometilo y metanosulfonilo.

5 Los ejemplos de grupos R² incluyen metilo, etilo, propilo, oxígeno y ciano.

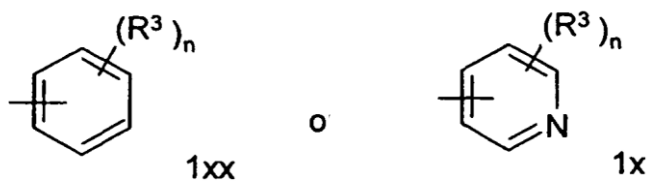
Los ejemplos de grupos R³ incluyen trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo, cloro, flúor, bromo, ciano, metoxi, acetilo, trifluorometanosulfonilo, trifluorometoxi y trifluorometiltio.



10 Una clase de compuestos de interés son los de fórmula II que se muestra a continuación en la que Ra y Rb son independientemente hidrógeno y alquilo C₁-C₄, B de fórmula II es



15 en la que el grupo urea, -NH-C(O)-NH-, y el grupo de puente oxígeno no están unidos a carbonos contiguos del anillo de B, sino que tienen 1 ó 2 carbonos del anillo que los separa, y A de fórmula (II) es

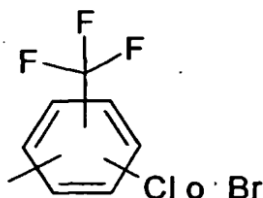


en la que la variable n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

R³ es trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo, cloro, flúor, bromo, ciano, metoxi, acetilo, trifluorometanosulfonilo, trifluorometoxi o trifluorometiltio.

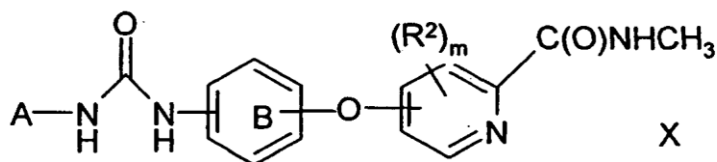
En una subclase de dichos compuestos, cada sustituyente R³ en A de fórmula II se selecciona entre cloro, trifluorometilo, terc-butilo o metoxi.

5 En otra subclase de dichos compuestos, A de fórmula II es



y B de fórmula II es fenileno, fenileno fluoro-sustituido o fenileno difluoro-sustituido.

Otra clase de compuestos de interés incluye compuestos que tienen la estructura de fórmula X que se muestra a continuación, en la que el anillo de fenilo "B" tiene opcionalmente un sustituyente halógeno.

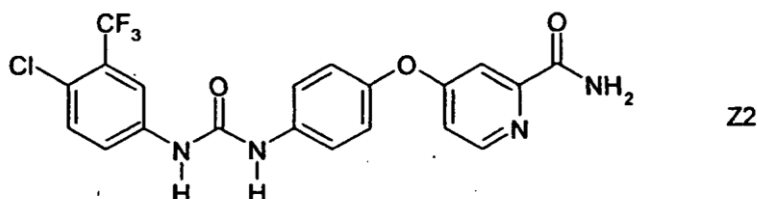
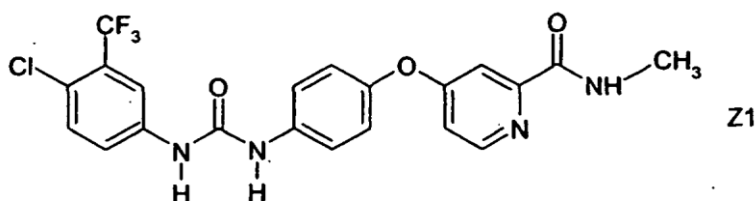


10

Para los compuestos de fórmula X, R², m y A son como se han definido anteriormente para la fórmula I. La variable "m" es preferentemente cero, dejando C(O)NHCH₃ como el único sustituyente en el resto piridinilo. Los valores preferidos para A son fenilo sustituido que tiene al menos un sustituyente, R³. R³ es preferentemente halógeno, preferentemente Cl o F, trifluorometilo y/o metoxi.

15

Una subclase de compuestos de interés incluye compuestos que tienen la estructura de fórmulas Z1 y Z2 a continuación:



20

Preferentemente, como compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se usa metilamida del ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico (BAY 43-9006) o la sal del ácido p-toluenosulfónico de metilamida del ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico (sal tosilato del compuesto (I)). Más preferentemente, la sal del ácido p-toluenosulfónico de metilamida del ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico existe para al menos el 80% en el polimorfo estable I. Más preferentemente la sal del ácido p-toluenosulfónico de metilamida del ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-

fenoxi)-piridin-2-carboxílico existe para al menos el 80% en el polimorfo estable I y en una forma micronizada.

La micronización puede conseguirse por procedimientos de molienda convencionales, preferentemente por molienda con aire-sílex, conocido por una persona experta. La forma micronizada puede tener un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , preferentemente de 1 a 6 μm , más preferentemente de 1 a 3 μm . El tamaño de partículas indicado es la media de la distribución del tamaño de partículas medida por difracción láser conocida por una persona experta (dispositivo de medición: HELOS, Sympatec).

El procedimiento para preparar la sal del ácido p-toluenosulfónico de metilamida del ácido 4-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico y su polimorfo estable I se describe en las solicitudes de patente EP 04023131.8 y EP 04023130.0.

Cuando cualquier resto está "sustituido", éste puede tener hasta el número máximo de sustituyentes indicados y cada sustituyente puede estar ubicado en cualquier posición disponible del resto y puede estar unido a través de cualquier átomo disponible del sustituyente. "Cualquier posición disponible" se refiere a cualquier posición en el resto que es químicamente accesible por medios conocidos en la técnica o mostrados en el presente documento y que no crea una molécula inestable, por ejemplo, que no pueda administrarse a un ser humano. Cuando hay dos o más sustituyentes en cualquier resto, cada sustituyente se define independientemente de cualquier otro sustituyente y, por consiguiente, puede ser igual o diferente.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el resto así modificado puede estar sin sustituir o sustituido con el sustituyente o sustituyentes identificados.

Se entiende que el término "hidroxi" como un sustituyente de piridina incluye 2-, 3- y 4-hidroxipiridina, y también incluye las estructuras referidas en la técnica como 1-oxo-piridina, 1-hidroxi-piridina o N-óxido de piridina:

Cuando se usa en el presente documento la forma plural de las palabras compuestos, sales y similares, se entiende que también se refiere al compuesto o sal individual, y similares.

El término alquilo C_{1-6} , a menos que se indique otra cosa, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica, que tienen de uno a seis átomos de carbono, que pueden ser cíclicos, lineales o ramificados con ramificación sencilla o múltiple. Dichos grupos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo y similares.

El término haloalquilo C_{1-6} , a menos que se indique otra cosa, se refiere a un radical hidrocarburo saturado que tiene hasta seis átomos de carbono, que está sustituido con al menos un átomo de halógeno, hasta perhalo. El radical puede ser cíclico, lineal o ramificado con ramificación sencilla o múltiple. El sustituyente o sustituyentes halo incluyen flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo, y se prefieren más flúor y cloro. El sustituyente o sustituyentes halógeno puede estar situados en cualquier carbono disponible. Cuando está presente más de un sustituyente halógeno en este resto, pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos sustituyentes alquilo halogenados incluyen, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, y similares.

El término alcoxi C_{1-6} , a menos que se indique otra cosa, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal, ramificada o cíclica, que tiene de uno a seis átomos de carbono saturados, que puede ser cíclico, lineal o ramificado con ramificación sencilla o múltiple, e incluye grupos tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, butoxi, pentoxi y similares. También incluye grupos halogenados tales como 2, 2-dicloroetoxi, trifluorometoxi y similares.

Halo o halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo, y se prefieren más flúor y cloro.

Alquilamina C_{1-3} , a menos que se indique otra cosa, se refiere a metilamino, etilamino, propilamino o isopropilamino.

Los ejemplos de dialquilamina C_{1-6} incluyen, pero sin limitación, dietilamino, etil-isopropilamino, metil-isobutilamino y dihexilamino.

El término heteroarilo se refiere a anillos de heteroarilo monocíclicos y bicíclicos. Heteroarilo monocíclico se refiere a un anillo monocíclico, aromático, que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes carbono. Cuando está presente más de un heteroátomo en el resto, se seleccionan independientemente entre los otros de manera que puedan ser iguales o diferentes. Los anillos de heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina y triazina.

Heteroarilo bicíclico se refiere a restos bicíclicos condensados en los que uno de los anillos se elige entre los anillos de heteroarilo monocíclicos descritos anteriormente y el segundo anillo es benceno u otro anillo de heteroarilo monocíclico descrito anteriormente. Cuando los dos anillos del resto bicíclico son anillos de heteroarilo pueden ser iguales o diferentes, mientras sean químicamente accesibles por medios conocidos en la técnica. Los anillos de

heteroarilo bicíclicos incluyen estructuras aromáticas bicíclicas, 5-5, 5-6 ó 6-6 condensadas, sintéticamente accesibles, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, benzoxazol (fenilo y oxazol condensados), quinolina (fenilo y piridina condensados), imidazopirimidina (imidazol y pirimidina condensados) y similares.

5 Cuando se indica, los restos heteroarilo bicíclicos pueden estar parcialmente saturados. Cuando está parcialmente saturado, el anillo de heteroarilo monocíclico que se ha descrito anteriormente está total o parcialmente saturado, el segundo anillo que se ha descrito anteriormente está total o parcialmente saturado o los dos anillos están parcialmente saturados.

10 La expresión "grupo heterocíclico", a menos que se indique otra cosa, se refiere a restos monocíclicos y bicíclicos que contienen al menos un átomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, que está saturado o parcialmente saturado, e incluye, pero sin limitación, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, piperidinona, tetrahidropirimidona, sulfuro de pentametileno, sulfuro de tetrametileno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiofeno y similares.

La expresión "alquil C₁₋₃-fenilo" incluye, por ejemplo, 2-metilfenilo, isopropilfenilo, 3-fenilpropilo o 2-fenil-1-metiletilo. Los ejemplos sustituidos incluyen 2-[2-clorofenil]etilo, 3,4-dimetilfenilmetilo y similares.

15 A menos que se indique o declare otra cosa, el término "arilo" incluye grupos hidrocarburo aromáticos, mono o bicíclicos, de 6-12 miembros (por ejemplo, grupo fenilo, naftaleno, azuleno, grupo indeno) que tienen 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos en la configuración (*R*) o (*S*) o en la configuración (*R,S*). En ciertos casos, también puede estar presente asimetría debido a la rotación limitada alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en forma *cis* o *trans*. Se pretende que todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos preferidos son aquellos con la configuración absoluta del compuesto de fórmula (I) que produce la actividad biológica deseable. Los isómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas pueden realizarse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

30 Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, por la formación de sales diastereoméricas usando un ácido o base ópticamente activa o formación de diastereómeros covalentes. Son ejemplos de ácidos apropiados ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico. Las mezclas de diaestereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Después, las bases o ácidos ópticamente activos se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivación convencional, elegida de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas fabricadas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, pueden elegirse de forma convencional. También son útiles separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Análogamente, los compuestos ópticamente activos de fórmula I pueden obtenerse por síntesis quiral utilizando materiales de partida ópticamente activos.

45 La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos que se han desvelado en el presente documento, tales como sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos y profármacos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, y funcionalizando en forma de una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las que el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y colina. Los expertos en la materia reconocerán además que las sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados pueden prepararse por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado por cualquiera de varios procedimientos conocidos. Como alternativa, se preparan sales de metales alcalinos y alcalinotérreos haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada por varios procedimientos conocidos.

55 Las sales representativas de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas por medios bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, dichas sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato,

5 canforsulfonato, cinnamato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, trifluorometanosulfonato y undecanoato.

10 Las sales de bases incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales potásicas y sódicas, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales cálcicas y magnésicas, y sales de amonio con bases orgánicas tales como dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estrearilo, haluros de arilo o aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros haluros de aralquilo monosustituidos o haluros de aralquilo polisustituidos.

15 Los solvatos para los propósitos de la invención son aquellas formas de los compuestos en las que las moléculas de disolvente forman un complejo en estado sólido e incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, etanol y metanol. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en la que la molécula de disolvente es agua.

20 Algunos agentes farmacológicamente activos pueden modificarse adicionalmente con grupos funcionales lábiles que se escinden después de la administración *in vivo* para formar el agente activo de partidas y el grupo de derivatización farmacológicamente inactivo. Estos derivados, denominados habitualmente profármacos, pueden usarse, por ejemplo, para alterar las propiedades fisicoquímicas del agente activo, para dirigir el agente activo a un tejido específico, para alterar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del agente activo, y para reducir los efectos secundarios indeseables. Los profármacos de la invención incluyen, por ejemplo, los ésteres de compuestos apropiados de la presente invención que son ésteres farmacéuticamente aceptables bien tolerados, tales como ésteres alquílicos incluyendo ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico o pentílico. Pueden usarse ésteres adicionales tales como fenil-alquilo C₁-C₅, aunque se prefiere el éster metílico.

25 Los procedimientos que pueden usarse para sintetizar otros profármacos se describen en las siguientes revisiones sobre la materia,

- Higuchi, T.; Stella, V. eds. Prodrugs As Novel Drug Delivery Systems. ACS Symposium Series. American Chemical Society: Washington, DC (1975).
- 30 • Roche, E. B. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs. American Pharmaceutical Association: Washington, DC (1977).
- Sinkula, A. A.; Yalkowsky, S. H. J. Pharm Sci. 1975, 64, 181-210.
- Stella, V. J.; Charman, W. N. Naringrekar, V. H. Drugs 1985, 29, 455-473.
- Bundgaard, H., ed. Design of Prodrugs. Elsevier: Nueva York (1985).
- Stella, V. J.; Himmelstein, K. J. J. Med. Chem. 1980, 23, 1275-1282.
- 35 • Han, H-K; Amidon, G. L. AAPS Pharmsci 2000, 2, 1-11.
- Denny, W. A. Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 577-595.
- Wermuth, C. G. en Wermuth, C. G. ed. The Practice of Medicinal Chemistry Academic Press: San Diego (1996), 697-715.
- 40 • Balant, L. P.; Doelker, E. en Wolff, M. E. ed. Burgers Medicinal Chemistry And Drug Discovery John Wiley y Sons: Nueva York (1997), 949-982.

Los metabolitos de los compuestos de la presente invención incluyen derivados oxidados de los compuestos de fórmula I, II, X, Z1 y Z2, en las que uno o más de los nitrógenos están sustituidos con un grupo hidroxilo; incluyendo derivados en los que el átomo de nitrógeno del grupo piridina está en forma de óxido, denominada en la técnica 1-oxo-piridina, o que tiene un sustituyente hidroxilo, denominada en la técnica 1-hidroxipiridina.

45 **Procedimientos Preparativos Generales**

El procedimiento particular a utilizar en la preparación de los compuestos usados en esta realización de la invención depende del compuesto específico deseado. Factores tales como la selección de los sustituyentes específicos juegan un papel en la ruta a seguir en la preparación de los compuestos específicos de la presente invención. Estos factores se reconocen fácilmente por un experto en la materia.

50 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante el uso de reacciones químicas conocidas y procedimientos como los descritos en las siguientes solicitudes internacionales publicadas WO 00/42012, WO

03/047579, WO 2005/009961, WO 2004/078747 y WO 05/000284 y en las solicitudes de patente Europea EP 04023131.8 y EP 04023130.0.

Los compuestos de la invención pueden fabricarse de acuerdo con procedimientos químicos convencionales, y/o como se desvela más adelante, a partir de materiales de partida que están disponibles en el mercado o que pueden producirse de acuerdo con procedimientos químicos convencionales rutinarios. Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos se dan a continuación.

La preparación de ureas de fórmula (I) puede realizarse a partir de la condensación de los dos fragmentos de arilamina y en presencia de fosgeno, di-fosgeno, tri-fosgeno, carbonildiimidazol o equivalentes en un disolvente que no reaccione con ninguno de los materiales de partida, como se describe en una o más de éstos publicados. Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse haciendo reaccionar compuestos de amino con compuestos de isocianato como se describe en una o más de las solicitudes internacionales publicadas que se han descrito anteriormente.

Los isocianatos están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse a partir de aminas heterocíclicas de acuerdo con procedimientos comúnmente conocidos por los expertos en la materia [por ejemplo, a partir del tratamiento de una amina con fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como cloroformiato de triclorometilo (difosgeno), bis(triclorometil)carbonato (trifosgeno) o NN'-carbonildiimidazol (CDI); o, como alternativa, por una transposición de tipo Curtius de una amida, o un derivado de ácido carboxílico, tal como un éster, un haluro de ácido o un anhídrido].

Las arilaminas de fórmulas están disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos comúnmente conocidos por los expertos en la materia. Las arilaminas se sintetizan habitualmente por reducción de nitroarilos usando un catalizador de metal, tal como Ni, Pd o Pt, y H₂ o un agente de transferencia de hidruro, tal como formiato, ciclohexadieno, o un borohidruro (Rylander. Hydrogenation Methods; Academic Press: Londres, Reino Unido (1985)). Los nitroarilos también pueden reducirse directamente usando una fuente fuerte de hidruro, tal como LiAlH₄ (Seyden-Penne. Reductions by the Aluminium- and borohydrides in Organic Synthesis; VCH Publishers: Nueva York (1991)), o usando un metal cero-valente, tal como Fe, Sn o Ca, normalmente en medios ácidos. Existen numerosos procedimientos para la síntesis de nitroarilos (March. Advanced Organic Chemistry, 3ª Ed.; John Wiley: Nueva York (1985). Larock. Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers: Nueva York (1989)). Los nitroarilos se forman normalmente por nitración aromática electrófila usando HNO₃, o una fuente alternativa de NO₂⁺.

Los 1-óxidos de piridina de fórmula (I) en la que el anillo de piridina porta un sustituyente hidroxilo en su átomo de nitrógeno, y A, B, L se definen ampliamente como antes, pueden prepararse a partir de las piridinas correspondientes usando condiciones de oxidación conocidas en la técnica. Algunos ejemplos son los siguientes:

- perácidos tales como ácidos meta-cloroperbenzoico en disolventes clorados tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo (Markgraf y col., Tetrahedron 1991, 47, 183);
- (Me₃SiO)₂ en presencia de una cantidad catalítica de ácido perrénico en disolventes clorados tales como diclorometano (Coperet y col., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 761);
- Perfluoro-cis-2-butil-3-propiloxaziridina en diversas combinaciones de disolventes halogenados (Amoné y col., Tetrahedron 1998, 54, 7831);
- Complejo de ácido hipofluórico - acetonitrilo en cloroformo (Dayan y col., Synthesis 1999, 1427);
- Oxone, en presencia de una base tal como KOH, en agua (Robker y col., J. Chem. Res., Synop. 1993, 10, 412);
- Monoperoxifalato de magnesio, en presencia de ácido acético glacial (Klemm y col., J. Heterocyclic Chem. 1990, 6, 1537);
- Peróxido de hidrógeno, en presencia de agua y ácido acético (Lin A.J., Org. Prep. Proced. Int. 1991, 23(1), 114);
- Dimetildioxirano en acetona (Boyd y col., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1991, 9, 2189).

Además, los procedimientos específicos para preparar diarilureas y compuestos intermedios ya se han descrito en otra parte en la bibliografía de patentes, y pueden adaptarse a los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, Miller S. y col., "Inhibition of p38 Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Diphenyl Ureas" Sol. Int. PCT WO 99 32463, Miller, S y col. "Inhibition of raf Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Substituted Diphenyl Ureas" Sol. Int. PCT, WO 99 32436, Dumas, J. y col., "Inhibition of p38 Kinase Activity using Substituted Heterocyclic Ureas" Sol. Int. PCT, WO 99 32111, Dumas, J. y col., "Method for the Treating of Neoplasm by Inhibition of raf Kinase using N-Heteroaryl-N'-(hetero)arylureas" Sol. Int. PCT, WO 99 32106, Dumas, J. y col., "Inhibition of p38 Kinase Activity using Aryl- and Heteroaryl- Substituted Heterocyclic Ureas" Sol. Int. PCT, WO 99 32110, Dumas, J., y col., "Inhibition of raf Kinase using Aryl- and Heteroaryl- Substituted Heterocyclic Ureas" Sol. Int. PCT, WO 99 32455, Riedl, B., y col., "O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as raf Kinase Inhibitors" Sol. Int. PCT, WO 00 42012, Riedl, B., y col., "O-

5 Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as p38 Kinase Inhibitors" Sol. Int. PCT, WO 00 41698, Dumas, J. y col. "Heteroaryl ureas containing nitrogen hetero-atoms as p38 kinase inhibitors" Publ. de Sol. de Pat. de Estados Unidos, US 20020065296, Dumas, J. y col. "Preparation of N-aryl-N'-[(acylfenoxy)phenyl]ureas as raf kinase inhibitors" Sol. Int. PCT, WO 02 62763, Dumas, J. y col. "Inhibition of raf kinase using quinolyl, isoquinolyl or piridyl ureas" Sol. Int. PCT, WO 02 85857, Dumas, J. y col. "Preparation of quinolyl, isoquinolyl or piridyl-ureas as inhibitors of raf kinase for the treatment of tumors y/o cancerous cell growth" U.S. Pat. Appl. Publ., US 20020165394,

Las transformaciones sintéticas que pueden emplearse en la síntesis de compuestos de fórmula (I) y en la síntesis de intermedios implicados en la síntesis de compuestos de fórmula (I) son conocidas por, o accesibles para, un experto en la materia. Pueden encontrarse colecciones de transformaciones sintéticas en recopilaciones tales como:

- 10
- J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed.; John Wiley: Nueva York (1992);
 - R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed.; Wiley-VCH: Nueva York (1999);
 - F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2ª ed.; Plenum Press: Nueva York (1984);
 - T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed.; John Wiley: Nueva York (1999);
- 15
- L.S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2ª ed.; University Science Books: Mill Valley, CA (1994);
 - L.A. Paquette, Ed. *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: Nueva York (1994);
 - A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1995);
- 20
- G. Wilkinson; F.G.A. Stone; E.W. Abel, Eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1982);
 - B.M. Trost; I. Fleming. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1991);
 - A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1984);
- 25
- A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1996); y
 - C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, Reino Unido (1990).

30 Además, las revisiones periódicas de la metodología sintética y temas relacionados incluyen *Organic Reactions*; John Wiley: Nueva York; *Organic Syntheses*; John Wiley: Nueva York; *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: Nueva York; *The Total Synthesis of Natural Products*; John Wiley: Nueva York; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; John Wiley: Nueva York; *Annual Reports in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego CA; y *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weilo)*; Thieme: Stuttgart, Alemania. Además, las bases de datos de transformaciones sintéticas incluyen *Resúmenes Químicos*, que pueden buscarse usando CAS OnLine o SciFinder, *Handbuch der Organischen Chemie* (Beilstein), que puede buscarse usando SpotFire y REACCS.

35

Agentes terapéuticos adicionales

40 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos adicionales actualmente usados para tratar, prevenir o controlar la hipertensión pulmonar, tales como, pero sin limitación, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de endopeptidasa, agentes hipolipemiantes, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos que reducen la presión arterial pulmonar.

Los ejemplos de anticoagulantes incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, warfarina útil en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar que tienen un riesgo aumentado de trombosis y tromboembolismo.

45 Los ejemplos de bloqueadores del canal de calcio incluyen, pero sin limitación, diltiazem, felodipina, amlodipina y nifedipina particularmente útiles para pacientes vasorreactivos a la cateterización cardíaca derecha.

Los ejemplos de vasodilatadores incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, prostaciclina, epoprostenol, treprostiniil, óxido nítrico (NO).

50 Los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa incluyen, pero sin limitación, particularmente inhibidores de fosfodiesterasa V tales como, por ejemplo, tadalafil, sildenafil y vardenafil.

Los ejemplos de antagonistas de endotelina incluyen, pero sin limitación, por ejemplo bosentan y sitaxentan, preferentemente bosentan.

Los ejemplos de análogos de prostaciclina incluyen, pero sin limitación, por ejemplo ilomedin, treprostinil y epoprostenol.

5 Los ejemplos de agentes hipolipemiantes incluyen, pero sin limitación, por ejemplo inhibidores de la HMG CoA reductasa tales como simvastatina, pravastatina, atorvastatina, lovastatina, itavastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, ZD-4522 y cerivastatina.

10 Los ejemplos de diuréticos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, clortalidon, indapamida, bendroflumetiácida, metolazona, ciclopentiácida, politiácida, mefrusida, ximapida, clorotiácida e hidrocloreotiácida particularmente útiles para el control del edema periférico.

15 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos conocidos que reducen la presión arterial pulmonar incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, inhibidores de ACE tales como enalapril, ramipril, captopril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, quinapril, moexipril, lisinopril y perindopril, o inhibidores de AT II tales como losartan, candesartan, irbesartan, embusartan, valsartan y telmisartan o iloprost, betaprost, L-arginina, omapatrilat, oxígeno particularmente útiles en aquellos pacientes con hipoxemia en reposo o inducida por el esfuerzo o digoxina particularmente útil para mejorar la función ventricular derecha en pacientes con disfunción ventricular derecha.

Además los compuestos y combinaciones de la presente invención pueden combinarse adicionalmente con inhibidores de quinasa y/o inhibidores de elastasa.

20 Los ejemplos de inhibidores de quinasa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, BMS-354825, canertinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, lonafarnib, pegaptanib, pelitinib, semaxanib, tandutinib, tipifarnib, vatalanib, lonidamine, fasudil, leflunomida, bortezomib, imatinib, erlotinib y glivec. Se proporciona preferencia a glivec.

Indicaciones

25 Los compuestos y combinaciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse para fabricar un medicamento para tratar, prevenir y controlar la hipertensión pulmonar. Además la presente invención proporciona procedimientos de tratamiento, prevención y control de la hipertensión pulmonar, que comprende administrar cantidades eficaces de al menos un compuesto de fórmula I y opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional de acuerdo con la presente invención. Una "cantidad eficaz" es la cantidad del compuesto que es útil para conseguir el resultado deseado, por ejemplo, tratar, prevenir o controlar la enfermedad o afección.

30 La expresión "hipertensión pulmonar" de acuerdo con la presente invención incluye, pero sin limitación, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar familiar, hipertensión pulmonar esporádica, hipertensión pulmonar precapilar, hipertensión arterial pulmonar de la arteria pulmonar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica, arteriopatía pulmonar plexogénica e hipertensión pulmonar asociada con o relacionada con, disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular por colágeno, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración alterada durante el sueño, trastorno por hiperventilación alveolar, exposición crónica a altitud elevada, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad falciforme, otros trastornos de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

40 Cualquier forma de hipertensión pulmonar puede tratarse de acuerdo con la presente invención, que incluye, pero sin limitación, leve, asociada, por ejemplo, con aumentos de presión arterial media de aproximadamente 20-30 mm Hg en reposo; moderada, asociada, por ejemplo, con aumentos de 30-39 mm Hg en reposo; y grave, asociada, por ejemplo, con aumentos de 40 mm Hg o más en reposo.

45 La hipertensión pulmonar incluye hipertensión arterial pulmonar (HAP) e incluye, hipertensión pulmonar primaria (HPP), HAP idiopática (HAPI), HAP familiar (HAPF). Se han publicado diversos sistemas de clasificación para la hipertensión pulmonar, incluyendo the Evian Nomenclature and Classification of pulmonary hypertension (PH) (1998) y the Revised Nomenclature and Classification of PH (2003). Véase, Lewis y col., Chest, 2004, 126, 73-10, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Cualquier enfermedad HP indicada en estos esquemas de clasificación puede tratarse, controlarse o prevenirse de acuerdo con la presente invención. Los factores de riesgo y criterios de diagnóstico para la HP se describen en McGoon y col., Chest, 126, 14-34, 2004.

50 La siguiente lista es de la clasificación del año 2003 propuesta en el Third World Conference on Pulmonary Hypertension: HAP, HAPI, HAPF, enfermedad vascular por colágeno, derivaciones sistémico-pulmonares congénitas (grandes, pequeñas, restauradas o no restauradas), hipertensión Portal, fármacos y toxinas, otras (enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía), asociadas con implicación venosa o capilar significativa, hipertensión venosa pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar, enfermedad cardíaca ventricular atrial del lado izquierdo,

5 enfermedad cardiaca valvular del lado izquierdo, hipertensión pulmonar asociada con hipoxemia, EPOC, enfermedad pulmonar intersticial, respiración alterada por el sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altitud elevada, HP debido a enfermedad tromboótica y/o embólica crónica, obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales, obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales, embolismo pulmonar (tumor, parásitos, material extraño), sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosante).

10 Cualquiera de los trastornos indicados anteriormente pueden asociarse con un riesgo aumentado de hipertensión pulmonar, que incluye sujetos que presentan, por ejemplo, enfermedad cardiaca congénita (por ejemplo síndrome de Eisenmenger); enfermedad cardiaca izquierda; enfermedad venosa pulmonar (por ejemplo estrechamiento del tejido fibrótico u oclusión de las venas y vénulas pulmonares); enfermedad arterial pulmonar; enfermedades que causan hipoxia alveolar; enfermedades pulmonares fibróticas; síndrome de Williams; sujetos con lesión por drogodependencia intravenosa; vasculitis pulmonar (tales como síndromes de Wegener, Goodpasture y Churg-Strauss); enfisema; bronquitis crónica; quifoscoliosis; fibrosis quística; trastornos de hiperventilación por obesidad y apnea del sueño; fibrosis pulmonar; sarcoidosis; silicosis; CREST (fenómeno de Raynaud, calcicosis cutánea; trastorno de motilidad esofágica; esclerodactilia y teleangiectasias) y otras enfermedades del tejido conectivo. Por ejemplo, un sujeto que posee una mutación BMPR2 (receptor II de la proteína ósea morfogenética) tiene un riesgo de adquisición de HAPF de por vida del 10-20%. Los sujetos con telangiectasia hemorrágica hereditaria también se han identificado como que están en riesgo de HAPI, especialmente aquellos que presentan mutaciones en ALK1. Véase, McGoon y col., Chest, 2004, 126, 14-34.

20 De acuerdo con la presente invención el término "tratamiento" se refiere a la administración de una composición farmacéutica después de la aparición de los síntomas de hipertensión pulmonar, mientras que "prevención" se refiere a la administración antes de la aparición de los síntomas, particularmente en pacientes con riesgo de hipertensión pulmonar. El término "controlar" incluye prevenir la reaparición de hipertensión pulmonar en un paciente que padece hipertensión pulmonar.

25 **Administración**

30 Los compuestos o combinaciones farmacológicas de la presente invención pueden administrarse de cualquier forma mediante cualquier vía eficaz, que incluye, por ejemplo, la vía oral, parenteral, enteral, intravenosa, intraperitoneal, tópica, transdérmica (por ejemplo, usando un parche convencional), oftálmica, nasal, local, no-oral, tal como por aerosol, por inhalación, subcutánea, intramuscular, bucal, sublingual, rectal, vaginal, intra-arterial e intratecal, etc. Pueden administrarse en solitario o en combinación con cualquier ingrediente (o ingredientes), activo o inactivo.

Se da preferencia a una administración oral.

35 Los compuestos o combinaciones farmacológicas de la presente invención pueden transformarse de manera conocida en las formulaciones habituales, que pueden ser formulaciones líquidas o sólidas por ejemplo sin limitación comprimidos normales y con revestimiento entérico, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, pigmentos, soluciones, suspensiones, jarabes, aerosoles sólidos y líquidos y emulsiones.

En las solicitudes provisionales de Estados Unidos N^{os} 60/605.753 y 60/658.827, se describen ejemplos de formulaciones sólidas para administración oral.

40 Las combinaciones de la presente invención pueden administrarse en cualquier momento y en cualquier forma eficaz. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse simultáneamente, por ejemplo, como una sola composición o unidad de dosificación (por ejemplo, una píldora o un líquido que contiene ambas composiciones) o pueden administrarse como composiciones individuales, pero al mismo tiempo (por ejemplo, en el que un fármaco se administra por vía intravenosa y el otro fármaco se administra por vía oral o intramuscular). Los fármacos también pueden administrarse secuencialmente en tiempos diferentes. Los agentes pueden formularse de manera convencional para conseguir los índices de liberación deseados durante periodos de tiempo ampliados, por ejemplo, 12 horas, 24 horas. Esto puede conseguirse usando agentes y/o sus derivados que tienen vidas medias metabólicas adecuadas y/o usando formulaciones de liberación controlada.

45 Las combinaciones farmacológicas pueden ser sinérgicas, por ejemplo en el que la acción conjunta de los fármacos es tal que el efecto combinado es mayor que la suma algebraica de sus efectos individuales. Por tanto, pueden administrarse cantidades reducidas de los fármacos, por ejemplo, reduciendo la toxicidad u otros efectos dañinos o no deseados y/o usando las mismas cantidades que se usan cuando los agentes se administran en solitario, pero consiguiendo una mayor eficacia.

55 Los compuestos o combinaciones farmacológicas de la presente invención pueden combinarse adicionalmente con cualquier otro aditivo adecuado o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichos aditivos incluyen cualquiera de las sustancias ya mencionadas, así como cualquiera de aquellas usadas convencionalmente, tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro y Gennaro, eds, 20^a edición, Lippincott Williams y Wilkins, 2000); Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Lachman y col., eds., 3^a edición, Lippincott Williams y Wilkins, 1986); Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Swarbrick y Boylan, eds., 2^a edición, Marcel Dekker, 2002). Estas pueden mencionarse en el presente documento como "vehículos farmacéuticamente aceptables" para indicar que se

combinan con el fármaco activo y que pueden administrarse inocuamente a un sujeto para fines terapéuticos.

Además, los compuestos o combinaciones farmacológicas de la presente invención pueden administrarse con otros agentes activos u otras terapias que se utilizan para tratar cualquiera de las enfermedades y/o afecciones anteriormente mencionadas.

5 Otras terapias de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, por ejemplo cirugía tal como septostomía arterial y terapia de trasplante pulmonar. La septostomía arterial y la terapia de trasplante pulmonar pueden ser necesarias en pacientes con hipertensión pulmonar que no responden a la terapia medicinal.

10 La presente invención proporciona también combinaciones de al menos un compuesto de Fórmula I y al menos otro agente terapéutico mencionado anteriormente útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Las "combinaciones" para los fines de la presente invención incluyen:

- composiciones o formas de dosificación individuales que contienen al menos un compuesto de Fórmula I y al menos otro agente terapéutico mencionado anteriormente;
- envases de combinación que contienen al menos un compuesto de Fórmula I y al menos otro agente terapéutico mencionado anteriormente para administrar simultánea o secuencialmente;
- 15 - kits que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I y al menos otro agente terapéutico mencionado anteriormente envasado por separado de otro como dosificaciones unitarias o como dosificaciones unitarias independientes, con o sin instrucciones que se administrarán simultánea o secuencialmente; y
- formas de dosificación independientes separadas de al menos un compuesto de Fórmula I y al menos otro agente terapéutico mencionado anteriormente que cooperan para conseguir un efecto terapéutico, por ejemplo, el
- 20 tratamiento de la misma enfermedad cuando se administran simultánea o secuencialmente.

La dosificación de cada agente de la combinación puede seleccionarse con referencia a otro y/o al tipo de enfermedad y/o a la patología para proporcionar la actividad terapéutica deseada. Por ejemplo, los agentes activos en la combinación pueden estar presentes y administrarse en una combinación fija. Una "combinación fija" se refiere en el presente documento a formas farmacéuticas medias en las que los componentes están presentes en una proporción fija que proporciona la eficacia deseada. Estas cantidades pueden determinarse rutinariamente para un paciente particular, en el que se utilizan diversos parámetros para seleccionar la dosificación apropiada (por ejemplo, tipo de enfermedad, edad del paciente, patología, estado de salud del paciente, peso, etc.) o las cantidades pueden ser relativamente convencionales.

30 La cantidad de principio activo administrado puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones así como del compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, del modo y tiempo de administración, del periodo de tratamiento, la edad, sexo y estado general del paciente tratado, de la naturaleza y grado de la afección tratada, la velocidad del metabolismo y excreción del fármaco, de las posibles combinaciones farmacológicas e interacciones fármaco-fármaco y similares.

35 Se da preferencia a una cantidad del compuesto de fórmula I de 20 a 2000 mg, preferentemente de 40 a 800 mg, más preferentemente de 50 a 600 mg.

Se da particular preferencia a una cantidad de sal del ácido p-toluenosulfónico de metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico, en la composición farmacéutica de 27 a 2740 mg, preferentemente de 54 a 1096, más preferentemente de 68 a 822 mg.

40 En otra realización de la presente invención el compuesto de fórmula I se administra en combinación con al menos otro agente terapéutico adicional en una cantidad que los expertos habituales en la materia pueden determinar a criterio profesional.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra una o más, preferentemente hasta tres, más preferentemente hasta dos veces al día. Se da preferencia a una administración mediante la vía oral. Con cada administración el número de comprimidos o cápsulas tomados al mismo tiempo no debe exceder de dos.

45 Sin embargo, en algunos casos puede ser ventajoso desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, del comportamiento del individuo hacia el principio activo, del tipo de preparación y del tiempo o intervalo durante el cual se efectúa la administración. Por ejemplo, en algunos casos, pueden ser suficientes menos cantidades mínimas anteriormente mencionadas, mientras que en otros casos, el límite superior especificado tiene que ser superior. En el caso de una administración de cantidades relativamente grandes, puede ser recomendable dividir las

50 en varias dosis individuales a lo largo del día.

La combinación puede comprender cantidades eficaces de al menos un compuesto de Fórmula I y al menos otro agente terapéutico mencionado anteriormente, que consigue una mayor eficacia terapéutica que cuando se usa en solitario cualquier compuesto. La combinación puede ser útil para tratar, prevenir o controlar la hipertensión pulmonar, en la que el efecto terapéutico no se observa cuando los agentes se usan en solitario o cuando se observa un efecto

potenciado cuando se administra la combinación.

Las proporciones relativas de cada compuesto en la combinación también pueden seleccionarse basándose en sus mecanismos de acción respectiva y de la biología de la enfermedad. Las proporciones relativas de cada compuesto pueden variar ampliamente y esta invención incluye combinaciones para tratar, prevenir o controlar la hipertensión pulmonar en la que las cantidades del compuesto de la fórmula I y de los otros agentes terapéuticos pueden ajustarse rutinariamente de manera que cualquiera esté presentes en cantidades más elevadas.

La liberación de uno o más agentes de la combinación también puede controlarse, si fuera apropiado, para proporcionar la actividad terapéutica deseada como en una forma de dosificación unitaria, un envase de combinación, un kit o en distintas formas de dosificación independientes.

Se da preferencia a una combinación que comprende al menos un compuesto de fórmula I y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de fosfodiesterasa V, antagonistas de endotelina, análogos de postraciclina, inhibidores de quinasa e inhibidores de elastasa. Más preferentemente se usa una combinación que comprende metil amina del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxy}-piridina-2-carboxílico (BAY 43-9006) o la sal del ácido *p*-toluenosulfónico de la metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxy}-piridina-2-carboxílico y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en tadalafil, sildenafil, vardenafil, bosentan, sitaxentan, ilomedin, treprostinil y epoprostenol. Más preferentemente se usa una combinación que comprende metil amina del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxy}-piridina-2-carboxílico (BAY 43-9006) o la sal del ácido *p*-toluenosulfónico de la metil amina del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxy}-piridina-2-carboxílico y bosentan o vardenafil.

Ejemplos:

Los efectos de los compuestos y combinaciones farmacológicas de acuerdo con la presente invención se ensayan *in vitro* en arterias pulmonares de rata aisladas e *in vivo* en ratas con hipertensión pulmonar, tratadas con monocrotalina

Arterias pulmonares pequeñas aisladas

Se anestesiaron ratas macho Wistar (250-300 g) con éter, y se extirparon los pulmones. El vaso arterial pulmonar izquierdo se diseccionó y se colocó en tampón Krebs-Henseleit (KH), enfriado con hielo, de la siguiente composición (en mmol/l): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0 MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, glucosa 11,5 y opcionalmente el compuesto/combinación a ensayar en una concentración de 10⁻¹⁰ a 10⁻⁴ mol/l.

Para la medición de la tensión isométrica, se montaron segmentos anulares, de 2 mm de longitud, en un miógrafo con cámara para vasos pequeños. Se introdujeron dos cables (40 μm de diámetro) a través del lumen de los segmentos y se montaron de acuerdo con el procedimiento descrito por Mulvany y Halpern (Circulation Research 1977; 41: 19-26). Después de un periodo de equilibrio de 30 minutos en solución KH oxigenada a 37°C y pH = 7,4, los segmentos se distendieron a su diámetro de lumen óptimo para determinar el desarrollo de tensión activa que se determina en base a la relación de tensión de la pared circunferencial interna de los segmentos estableciendo su circunferencia interna al 90% que los vasos tendrían si estuvieran expuestos a una tensión pasiva equivalente a la producida por una presión transmural de 30 mm Hg.

Después de esto, los segmentos se lavaron tres veces con solución KH y se dejó llegar el equilibrio durante 30 minutos. Después, se ensayó la contractilidad de los segmentos mediante una exposición inicial a una solución de K⁺ elevada (solución K⁺-KH 120 mmol/l, que es idéntica a la solución KH excepto que el NaCl se sustituye por KCl en una base equimolar).

Después los vasos se pre-contrajeron usando solución KH K⁺ (50 mmol/l). Cuando se estabilizó la contracción, se construyó una curva de respuesta a la dosis acumulativa del compuesto/combinación ensayado. La contracción estabilizada inducida por solución KH K⁺ (50 mmol/l) se define como tensión al 100%. La relajación se expresa como tensión en porcentaje.

Presión de la Arteria Pulmonar en ratas Tratadas con Monocrotalina

Se trataron ratas macho Sprague Dawley (250-300 g) con 60 mg/kg de monocrotalina por vía subcutánea (=día 0). El día 14 después del tratamiento con la inyección de monocrotalina, se administró el compuesto/combinación a ensayar. El día 28 se midieron los parámetros hemodinámicos, es decir presión ventricular derecha, presión arterial sistémica, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno arterial y venoso y se compararon con los de los animales de control no tratados.

Resultados:

Las ratas mencionadas, tratadas con monocrotalina (MCT), se escogieron al azar para recibir la sal de ácido *p*-toluenosulfónico de metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxy}-piridina-2-carboxílico 10 mg/kg o vehículo por sonda una vez al día después de la aparición de hipertensión arterial pulmonar moderada

5 comenzando 14 días después de la inyección de MCT hasta la medición hemodinámica final el día 28. En los animales con tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar, inducida por MCT, con la sal del ácido *p*-toluenosulfónico de metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico disminuye claramente la presión sistólica ventricular derecha, en comparación con los animales tratados con vehículo (control: $25 \pm 0,56$ mm Hg; sal del ácido *p*-toluenosulfónico de metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico: $36,50 \pm 1,50$ mm Hg frente a placebo: $71,02 \pm 5,38$ mm Hg) (media \pm ETM). Este efecto de la sal del ácido *p*-toluenosulfónico de metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico es paralelo a una inhibición completa de hipertrofia ventricular derecha (control de relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo + septo: $0,26 \pm 0,01$; la sal del ácido *p*-toluenosulfónico de metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico: $0,26 \pm 0,01$ frente a placebo: $0,54 \pm 0,04$).

10

Ejemplo 1: Comprimido de liberación inmediata y opcionalmente revestimiento pelicular posterior

1.1 Composición de comprimidos que contienen la sal del ácido *p*-toluenosulfónico de metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

Composición (mg/ comprimido)	Comprimido A 50 mg	Comprimido B 200 mg	Comprimido C 200 mg	Comprimido D 400 mg
Núcleo del comprimido:	etapa a), b)	etapa a), b), c) ii	etapa a), b) c) i	etapa a), b) i
Sal tosilato del compuesto (I) micronizado	68,5 mg	274,0 mg	274,0 mg	548,0 mg
Celulosa microcristalina	4,0 mg	16,0 mg	16,0 mg	32,0 mg
Croscarmelosa sódica	9,1 mg	36,4 mg	36,4 mg	72,8 mg
Hipromelosa (5 cP)	2,55 mg	10,2 mg	10,2 mg	20,4 mg
Estearato de magnesio	0,425 mg	1,7 mg	2,55 mg ^{Nº1} (1,70 - 2,55 mg)	5,10 mg
Lauril sulfato sódico	0,425 mg	1,7 mg	1,7 mg	3,4 mg
Peso	85,0 mg	340,0 mg	340,85 mg (340,0-340,85 mg)	681,70 mg
Revestimiento pelicular:				
Opadry Red YS2-15531 ^{Nº3}	-----	10,0 mg	--Nº2--	--Nº2--
Hipromelosa (15 cP)	-----	-----	6,00 mg (4,8 - 7,2 mg)	9,0 mg (7,2-10,8 mg)
Macrogol (polietilen glicol)	3350 -----	-----	2,00 mg (1,6 - 2,4 mg)	3,0 mg (2,4-3,6 mg)

(cont.)

Composición (mg/ comprimido)	Comprimido A 50 mg	Comprimido B 200 mg	Comprimido C	Comprimido D
			200 mg	400 mg
Dióxido de titanio	-----	-----	1,73 mg (1,384 - 2,076 mg)	1,6 mg (1,28-1,92 mg)
Óxido férrico (rojo)	-----	-----	0,27 mg (0,216 - 0,324 mg)	-----
Óxido férrico (amarillo)	-----	-----	-----	1,4 mg (1,12-1,68 mg)
Peso del revestimiento pelicular	-----	10,0 mg	10,0 mg (8,0-12,0 mg)	15,0 mg (12,0 - 18,0 mg)
Peso total del comprimido	85,0 mg	350,0 mg	350,85 mg (348 - 352,85 mg)	696,7 mg (348,0-352,85 mg)
Formato del comprimido	redondo	redondo	redondo	oval
Dimensiones del comprimido	diámetro: 6 mm	diámetro: 10 mm altura: 4,5 mm	diámetro: 10 mm (±0,3) altura: 4,5 mm (±0,3)	longitud: 18 mm, anchura: 8 mm

^{Nº 1} El intervalo para el estearato de Mg puede aplicarse de acuerdo con las condiciones de fabricación.

^{Nº 2} El intervalo para el revestimiento pelicular puede aplicarse de acuerdo con la proporción fijada en las condiciones de fabricación de componentes de revestimiento 60% (hipromelosa) - 20% (polietilenglicol) – 17,3% (dióxido de titanio) – 2,7% de óxido férrico

^{Nº 3} Opadry Red YS-15531 preparado para su uso en un sistema de revestimiento comercial.

1.2 Proceso de fabricación.

Etapa a) Granulación

- 5 Se mezclaron metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico micronizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hipromelosa durante 2 minutos en un mezclador de alta cizalla para obtener una mezcla en polvo. Se disolvió lauril sulfato sódico en agua. La mezcla en polvo se granuló con la solución en un proceso de granulación en húmedo usando un mezclador de alta cizalla. El proceso de granulación finalizó cuando el granulado alcanzó una “consistencia de tipo bola de nieve”. La masa de la granulación en húmedo se dimensionó usando un raspador de 4 mm y después se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de aire de 80 – 100 °C hasta alcanzar una humedad residual de 0,3 hasta el 0,7% en peso (pérdida en el secado). Los gránulos secos se tamizaron usando un tamaño de tamiz de 2 mm.

Etapa b) Compresión del comprimido

- 15 El gránulo se mezcló con estearato de magnesio y croscarmelosa sódica usando un mezclador de tambor durante 5 a 10 minutos. La mezcla se subdividió en unidades individuales y se comprimó en comprimidos usando una prensa compresora rotativa convencional a velocidades típicas de formación de comprimidos de 25.000 a 250.000 comprimidos/hora.

Etapa c) Revestimiento pelicular

Alternativa i:

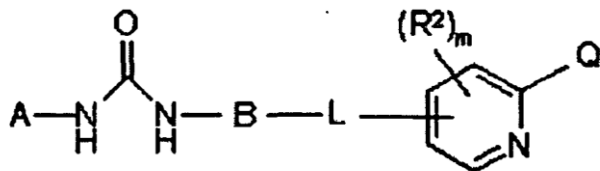
5 Se combinaron hipromelosa, polietilenglicol (Macrogol), dióxido de titanio y óxido férrico rojo con agua purificada para dar como resultado una suspensión de revestimiento homogénea que se pulverizó sobre los comprimidos en un revestidor de tambor perforado.

Alternativa ii:

El producto Opadry Red YS-15531 comercialmente disponible se combinó con agua purificada para dar como resultado una suspensión de revestimiento homogénea que se pulverizó sobre los comprimidos en un revestidor de tambor perforado.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula I o una sal, polimorfo, solvato, hidrato, metabolito, profármaco o forma diastereomérica farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o controlar la hipertensión pulmonar, en el que dicho compuesto de fórmula I es:



(I)

5 en la que

Q es $-C(O)R_x$

R_x es hidróxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o NR_aR_b ,

R_a y R_b son independientemente:

a) hidrógeno;

10 b) alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con

- hidróxi,

- alcoxi C_{1-4} ,

15 - un grupo heteroarilo seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, benzoxazol, isoquinolina, quinolinas e imidazopirimidina

- un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahidropirano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, piperidinona, tetrahidropirimidona, sulfuro de pentametileno, sulfuro de tetrametileno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiofeno,

- amino, $-NH_2$, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} , o

20 - fenilo,

c) fenilo opcionalmente sustituido con

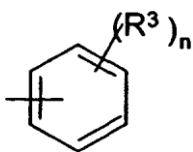
- halógeno, o

- amino, $-NH_2$, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_{1-4} , o

d)

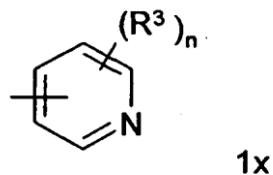
25 - un grupo heteroarilo seleccionado entre pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, benzoxazol, isoquinolina, quinolina e imidazopirimidina;

A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de fórmula 1xx:

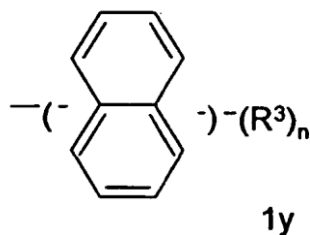


1xx

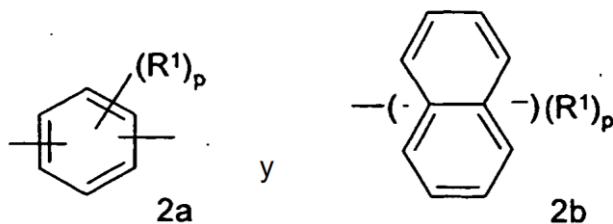
un grupo piridinilo opcionalmente sustituido de fórmula 1x:



o un resto naftilo opcionalmente sustituido de fórmula 1y:



5 B es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido de fórmulas 2a y 2b:



L es un grupo de puente que es -S- o -O-,

p es 0, 1, 2, 3 ó 4,

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

10 m es 0, 1, 2 ó 3,

cada R¹ es independientemente: halógeno, haloalquilo C₁₋₅, NO₂, C(O)NR⁴R⁵, alquilo C₁₋₆, dialquil C₁₋₆-amina, alquilamina C₁₋₃, CN, amino, hidroxilo o alcoxi C₁₋₃.

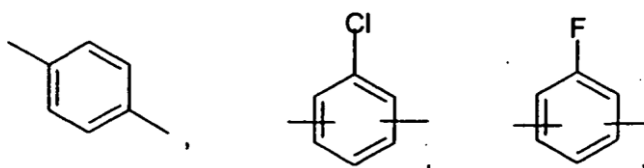
cada R² es independientemente: alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₃, N-oxo o N-hidroxi, cada R³ es independientemente: halógeno, R⁴, OR⁴, S(O)R⁴, C(O)R⁴, C(O)NR⁴R⁵, oxo, ciano o nitro (NO₂) y

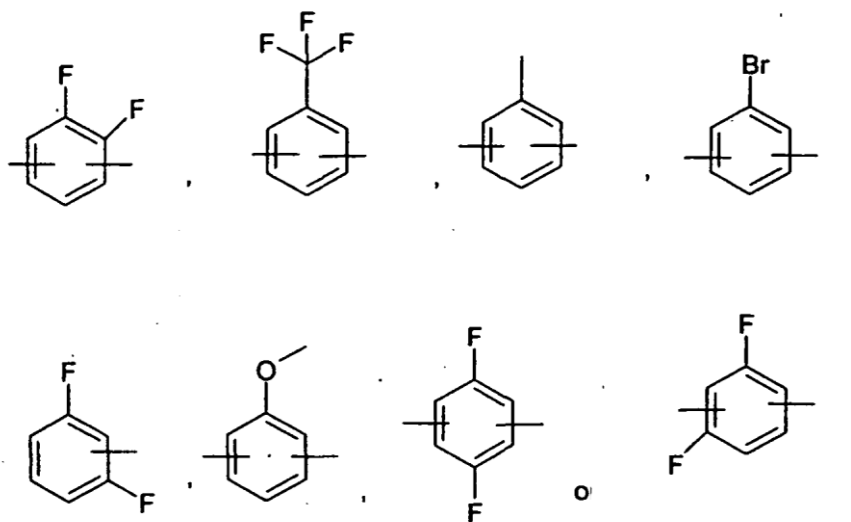
15 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o hasta alquilo C₁₋₆ per-halogenado.

2. El uso de la reivindicación 1 en el que

A es 3-terc-butil-fenilo, 5-terc-butil-2-metoxifenilo, 5-(trifluorometil)-2-fenilo, 3-(trifluorometil)-4 clorofenilo, 3-(trifluorometil)-4-bromofenilo o 5-(trifluorometil)-4-cloro-2-metoxifenilo;

B es





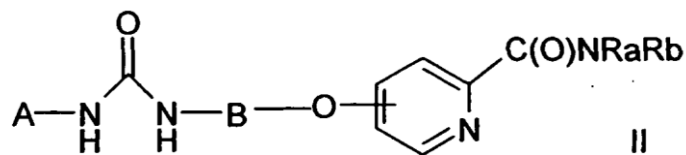
R¹ es flúor, cloro, bromo, metilo, NO₂, C(O)NH₂, metoxi, SCH₃, trifluorometilo o metanosulfonilo;

R² es metilo, etilo, propilo, oxígeno, o ciano y

R³ es trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo, cloro, flúor, bromo, ciano, metoxi, acetilo, trifluorometanosulfonilo, trifluorometoxi o trifluorometiltio.

5

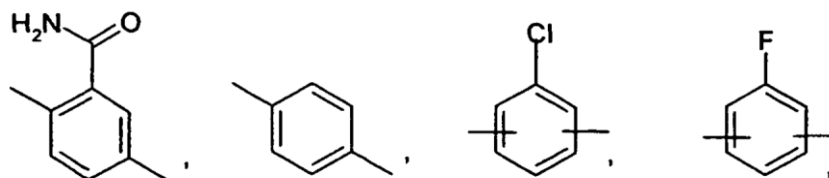
3. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que el compuesto de fórmula I también es de fórmula II que se muestra a continuación o sales, polimorfos, solvatos, hidratos, metabolitos, profármacos o formas diastereoméricas del mismo:

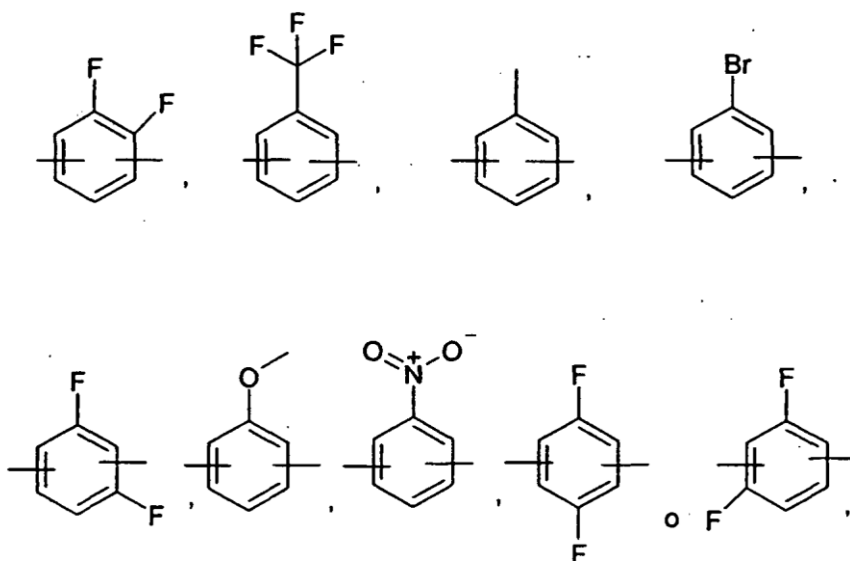


10 en la que

Ra y Rb son independientemente hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

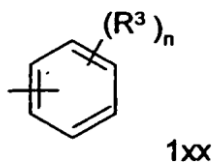
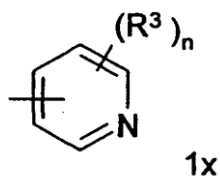
B de fórmula II es





en la que el grupo urea, -NH-C(O)-NH- y el grupo de puente oxígeno no están unidos a carbonos contiguos del anillo de B, sino que tienen 1 ó 2 carbonos del anillo que los separa, y

A de fórmula (II) es

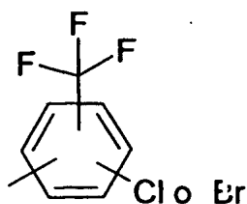


en las que la variable n es 0, 1, 2, 3 ó 4, y

R³ es trifluorometilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo, cloro, flúor, bromo, ciano, metoxi, acetilo, trifluorometanosulfonilo, trifluorometoxi o trifluorometiltio.

4. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada sustituyente R³ es cloro, trifluorometilo, terc-butilo o metoxi,

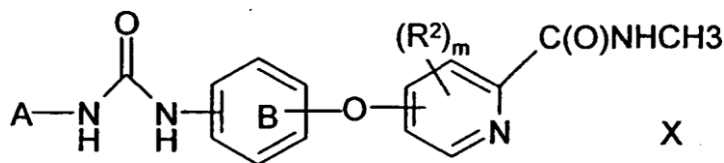
A de fórmula II es



15 y

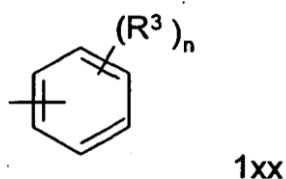
B de fórmula II es fenileno, fenileno fluoro-sustituido o fenileno difluoro-sustituido.

5. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto de fórmula I también es de fórmula X que se muestra a continuación o sales, polimorfos, solvatos, hidratos, metabolitos, profármacos o formas diastereoméricas del mismo:

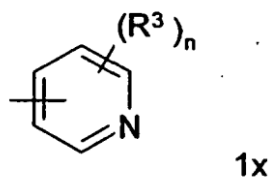


5

en la que el anillo de fenilo "B" tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de fórmula 1xx:

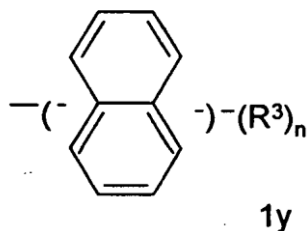


un grupo piridinilo opcionalmente sustituido de fórmula 1x:



10

o un resto naftilo opcionalmente sustituido de fórmula 1y:



n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

m es 0, 1, 2 ó 3,

15 cada R² es independientemente: alquilo C₁₋₅, haloalquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₃, N-oxo o N-hidroxi,

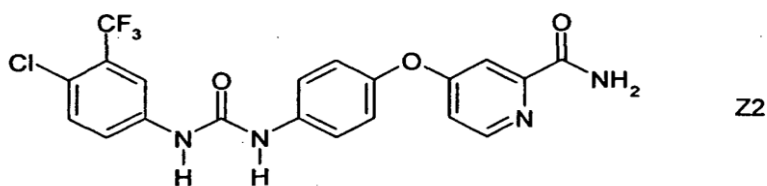
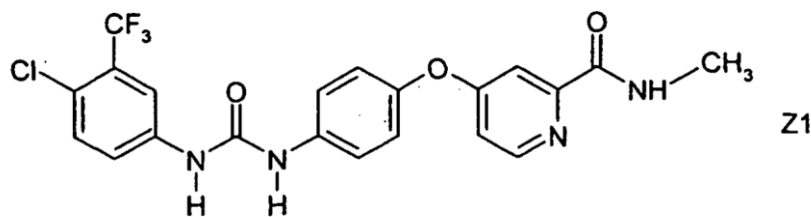
cada R³ es independientemente: halógeno, R⁴, OR⁴, S(O)R⁴, C(O)R⁴, C(O)NR⁴R⁵, oxo, ciano o nitro (NO₂) y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o hasta alquilo C₁₋₆ per-halogenado.

6. El uso de la reivindicación 5 en el que m es cero y A es fenilo sustituido hasta con un sustituyente R³.

7. El uso de la reivindicación 6 en el que R³ es halógeno, trifluorometilo y/o metoxi.

20 8. El uso de la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula I también tiene la estructura de una de las fórmulas Z1 o Z2 que se muestran a continuación o una sal, polimorfo, solvato, hidrato, metabolito, profármaco o forma diastereoisomérica del mismo:



- o
9. El uso de la reivindicación 8 en el que el compuesto de fórmula I es la sal tosilato del compuesto de fórmula Z1.
- 5 10. Combinación que comprende al menos un compuesto de fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y al menos un inhibidor de elastasa y/o un inhibidor de quinasa.
11. Combinación de la reivindicación de 10 en la que el inhibidor de quinasa es glivec.
- 10 12. Combinación que comprende al menos un compuesto de fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una combinación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11 y al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardiacos, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de endopeptidasa, agentes hipolipemiantes, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos que reducen la presión arterial pulmonar.
- 15 13. Combinación de la reivindicación 12 en la que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de fosfodiesterasa V, un antagonista de endotelina o un análogo de prostaciclina.
14. Combinación de la reivindicación 12 en la que el agente terapéutico adicional es tadalafil, sildenafil, vardenafil, bosentan, sitaxentan, ilomedin, treprostnil y epoprostenol.
15. El uso de una combinación de cualquiera de las reivindicación 10 a 14 para fabricar un medicamento para tratar, prevenir o controlar la hipertensión pulmonar.
- 20 16. Composición farmacéutica que comprende una combinación como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14.
17. Composición farmacéutica de la reivindicación 16 para el tratamiento de hipertensión pulmonar.