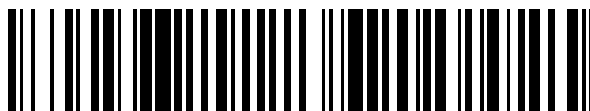


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 782**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2009** **E 09796639 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013** **EP 2385945**

54 Título: **Derivados de triazolopirimidina y tetrazolopirimidina como inhibidores de HNE para el tratamiento de EPOC**

30 Prioridad:

09.01.2009 DE 102009004197

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.04.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim , DE**

72 Inventor/es:

**VON NUSSBAUM, FRANZ;
KARTHAUS, DAGMAR;
ANLAUF, SONJA;
DELBECK, MARTINA;
LI, VOLKHART, MIN-JIAN;
MEIBOM, DANIEL y
LUSTIG, KLEMENS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 782 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

Derivados de triazolopirimidina y tetrazolopirimidina como inhibidores de HNE para el tratamiento de EPOC

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de diarildihidropirimidina condensados heterocíclicamente, a procedimientos para su preparación, a su uso solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del pulmón y del sistema cardiovascular.

10 La elastasa leucocitaria humana (HLE, EC 3.4.21.37), también denominada elastasa neutrófila humana (HNE, hNE), pertenece a la familia de las serinaproteasas. La enzima proteolítica se encuentra en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares (en inglés *polymorphonuclear leukocytes*, *PMN leukocytes*). La elastasa intracelular desempeña una importante función en la defensa contra patógenos, degradándose mediante fagocitosis las partículas extrañas absorbidas. Las células neutrófilas activadas liberan la HNE de los gránulos en el espacio extracelular (HNE extracelular), permaneciendo una parte de la HNE liberada en el lado exterior de la membrana celular neutrófila (HNE periférica de membrana). La enzima sumamente activa puede degradar una multiplicidad de proteínas de tejido conjuntivo, por ejemplo las proteínas elastina, colágeno y fibronectina. La elastina se produce en altas concentraciones en todos los tipos de tejido que muestran una alta elasticidad, por ejemplo en el pulmón y en arterias. En una multiplicidad de procesos patológicos (por ejemplo lesiones de tejidos), la HNE desempeña un papel en la degradación y reconstrucción de tejido (en inglés *tissue remodeling*). Además, la HNE es un modulador importante en procesos inflamatorios. La HNE induce por ejemplo una elevada expresión génica de interleucina-8 (IL-8).

20 Por tanto se supone que la HNE desempeña un papel importante en muchas enfermedades, lesiones y alteraciones patológicas, cuya aparición y/o evolución está relacionada con un acontecimiento inflamatorio y/o una reconstrucción tisular y vascular proliferativa e hipertrófica. Éstas pueden ser particularmente enfermedades y/o lesiones del pulmón o del sistema cardiovascular, o puede tratarse según esto de una septicemia, de enfermedades cancerígenas o de otras enfermedades inflamatorias.

25 Las enfermedades y lesiones del pulmón que van a citarse en este contexto son particularmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (en inglés *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD), el síndrome disneico agudo (en inglés *acute respiratory distress syndrome*, ARDS), las fibrosis quística (en inglés *cystic fibrosis*, CF; también denominada mucoviscidosis), el enfisema pulmonar (en inglés *lung emphysema*) y la lesión pulmonar aguda (en inglés *acute lung injury*, ALI). Las enfermedades y lesiones del sistema cardiovascular, en las que está implicada la HNE, son por ejemplo alteraciones tisulares en una insuficiencia cardíaca y daño por reperfusión tras un infarto de miocardio (en inglés *acute myocardial infarct*, AMI), el choque cardiogénico, el síndrome coronario agudo (en inglés *acute coronary syndrome*, ACS) así como aneurismas. Las enfermedades en relación con una septicemia son por ejemplo una reacción inflamatoria sistémica (en inglés *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), la septicemia grave, el choque septicémico y la disfunción orgánica múltiple (en inglés *multi-organ failure*, MOF; *multi-organ dysfunction*, MODS) así como la coagulación intravascular (en inglés *disseminated intravascular coagulation*, DIC). Los ejemplos de degradación y reconstrucción de tejido en procesos cancerígenos son la inmigración de células cancerígenas al tejido sano (formación de metástasis) y la nueva formación de vasos sanguíneos suministrados (neo-angiogénesis). Otras enfermedades inflamatorias, en las que la HNE desempeña un papel, son enfermedades reumatoides, por ejemplo la artritis reumatoide, inflamaciones intestinales crónicas (en inglés *inflammatory bowel disease*, IBD; enfermedad de Crohn, en inglés *Crohn's disease*, CD; colitis ulcerosa, en inglés *ulcerative colitis*, UC) y la arteriosclerosis.

30 En general se parte de que procesos patológicos mediados por elastasa tienen como base un equilibrio desplazado entre la elastasa libre y la proteína inhibidora de la elastasa propia del organismo (principalmente la alfa-1-antitripsina, AAT) [Neutrophils and protease/antiprotease imbalance, Stockley, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160, 49-52 (1999)]. La AAT se encuentra en el plasma en alto exceso y neutraliza así muy rápidamente la HNE libre. En distintos procesos patológicos es elevada la concentración de elastasa libre, de modo que localmente está desplazado el equilibrio entre proteasa e inhibidor de proteasa a favor de la proteasa. Además la elastasa periférica de membrana de las células PMN activadas está protegida ampliamente frente a una inhibición mediante AAT. Lo mismo se aplica para la elastasa libre que se encuentra en un compartimento de difícil acceso entre la célula neutrófila y la célula tisular adyacente (por ejemplo la célula endotelial). Adicionalmente imperan condiciones fuertemente oxidantes en el entorno de leucocitos activados (en inglés *oxidative burst*), de manera que la AAT se oxida y en la acción inhibidora pierde varios órdenes de magnitud.

35 Nuevos principios activos que inhiben la elastasa (inhibidores de la HNE administrados de manera exógena) deberían presentar según esto un bajo peso molecular para poder alcanzar e inhibir también la HNE periférica de membrana y la HNE que se encuentra en el compartimento protegido (véase anteriormente). Para ello es necesario también una buena estabilidad de las sustancias *in vivo* (bajo aclaramiento *in vivo*). Además estos compuestos deberían ser estables en condiciones oxidantes para no perder potencia inhibidora en el acontecimiento patológico.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad del pulmón progresiva que sin tratar conduce a la muerte de promedio en el intervalo de 2,8 años tras el diagnóstico. Una reducción creciente del recorrido de circulación pulmonar conduce a una sobrecarga del ventrículo derecho que puede llevar a la insuficiencia ventricular derecha. Según la definición, en una hipertensión pulmonar crónica se encuentra una presión arterial pulmonar media (mPAP) de > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg con esfuerzo (valor normal < 20 mmHg). La fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar se caracteriza por la vasoconstricción y la remodelación de los vasos pulmonares. En la HAP crónica se produce una neomuscularización de vasos pulmonares no muscularizados en primer lugar, y la musculatura vascular de los vasos ya muscularizados aumenta en volumen. Mediante esta obliteración creciente del recorrido de circulación pulmonar se produce un esfuerzo progresivo del ventrículo derecho que conduce a una fracción de eyección reducida del ventrículo derecho y finalmente termina en una insuficiencia ventricular derecha (M. Humbert *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, 13S-24S). Con una prevalencia de 1-2 por millón se trata en caso de HAP de una enfermedad sumamente infrecuente. La edad media de los pacientes se estimó en 36 años, sólo el 10% de los pacientes eran mayores de 60 años. Están afectadas claramente más mujeres que hombres (G.E. D'Alonzo *et al.*, Ann. Intern. Med 1991, 115, 343-349).

A pesar de todos los avances en la terapia de la hipertensión arterial pulmonar no hay hasta ahora ninguna perspectiva de curación de esta enfermedad grave. Las terapias convencionales que se encuentran en el mercado (por ejemplo análogos de prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa) pueden mejorar la calidad de vida, la capacidad de carga corporal y el pronóstico de los pacientes. Según esto se trata de principios de terapia principalmente hemodinámicos que influyen en el tono vascular, sin embargo no tienen influencia directa sobre los procesos de remodelación patógenos. Además, el uso de estos medicamentos está limitado por los efectos secundarios en parte graves y/o las formas de administración necesarias. El periodo de tiempo durante el cual puede mejorarse o estabilizarse la situación clínica de los pacientes con una monoterapia específica está limitado (por ejemplo debido a un desarrollo de tolerancia). Finalmente se realiza una terapia escalonada y por consiguiente una terapia de combinación, en la que deben administrarse simultáneamente varios medicamentos.

Nuevas terapias de combinación son una de las opciones de terapia venideras más prometedoras para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. En este contexto es de especial interés la exploración de nuevos mecanismos farmacológicos para el tratamiento de la HAP (Ghofrani *et al.*, Herz 2005, 30, 296-302; E.B. Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs 2006, 11, 609-619; T. Ito *et al.*, Curr. Med. Chem. 2007, 14, 719-733). Fundamentalmente tales opciones de terapia que intervienen directamente en el acontecimiento de remodelación (mecanismos de anti-remodelación, mecanismos de remodelación inversa), podrían ser la base de un tratamiento más causal y por consiguiente podrían aportar una gran ventaja para los pacientes. Las nuevas terapias deberían poder combinarse con las conocidas. Para poder minimizar, en una terapia de combinación de este tipo, el riesgo de interacción perturbadora entre los medicamentos, éstos no deberían inhibir o deberían inhibir en medida únicamente muy baja enzimas P450 CYP que metabolizan nuevos principios activos.

Actualmente se parte de que la elastasa desempeña un papel central en la remodelación patológica. En modelos animales y en pacientes con una presión arterial pulmonar elevada (hipertensión arterial pulmonar) pudo determinarse una fragmentación del tejido conjuntivo (lámina elástica interna) [Rabinovitch *et al.*, Lab. Invest. 55, 632-653 (1986)], y en modelos animales para la hipertensión arterial pulmonar (modelo de rata y ratón hipóxico, modelo de rata con monocrotalina) pudo mostrarse una elevada actividad de elastasa que iba acompañada de la fragmentación del tejido conjuntivo [Todorovich-Hunter *et al.*, Am. Rev. Respir. Dis. 146, 213-223 (1992)]. Se supone que se induce la reconstrucción de tejido que va a observarse en el transcurso del acontecimiento patológico de la hipertensión arterial pulmonar mediante la liberación mediada por elastasa de factores de crecimiento propios del tejido conjuntivo, por ejemplo del factor de crecimiento de fibroblastos básicos (en inglés *basic fibroblast growth factor*, bFGF) [Rabinovitch, Am. J. Physiol. 277, L5-L12 (1999)]. En el modelo de ratón hipóxico para la hipertensión arterial pulmonar pudo mostrarse un efecto positivo con una proteína inhibidora de elastasa sobreexpresada [Zaidi *et al.*, Circulation 105, 516-521 (2002)]. En el modelo de rata con monocrotalina para la hipertensión arterial pulmonar pudo mostrarse una acción positiva con inhibidores de elastasa sintéticos de bajo peso molecular; según esto pudo registrarse también un efecto favorable en la reconstrucción de tejido [Cowan *et al.*, Nature Med. 6, 698-702 (2000)]. Todos los inhibidores de elastasa de bajo peso molecular conocidos hasta ahora son sin embargo poco selectivos, químicamente reactivos y/o pueden estar disponibles por vía oral sólo de manera limitada, lo que hasta ahora imposibilitaba un desarrollo clínico de un inhibidor de elastasa oral en estas indicaciones.

El término "hipertensión arterial pulmonar" comprende determinadas formas de hipertensión pulmonar, tales como se han establecido por ejemplo por la organización mundial de la salud (OMS) (Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, Venedig 2003; G. Simonneau *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, 5S-12S).

La hipertensión arterial pulmonar comprende según esta clasificación la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI, designada anteriormente también hipertensión pulmonar primaria, HPP), la hipertensión arterial pulmonar familiar (HAPF), la hipertensión pulmonar persistente de los neonatos así como la hipertensión arterial pulmonar asociada (HAPA), que está asociada con colagenosis, derivaciones pulmonares sistémicas congénitas, hipertensión portal, infecciones por VIH, la toma de determinadas drogas y medicamentos (por ejemplo de inhibidores del apetito), con enfermedades con una implicación venosa/capilar significativa tales como la enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar, o con otras enfermedades tales como enfermedades de la

tiroides, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, teleangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas y esplenectomía.

Otras formas de hipertensión pulmonar comprenden por ejemplo la hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del ventrículo izquierdo, por ejemplo en enfermedades ventriculares o valvulares, la hipertensión pulmonar asociada con enfermedades de las vías respiratorias y/o del pulmón, por ejemplo en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar, la hipertensión pulmonar que se atribuyen a enfermedades embólicas y/o trombóticas crónicas, por ejemplo en obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares, así como la hipertensión pulmonar producida por procesos patológicos generalmente inflamatorios o mediante causas especiales (por ejemplo en esquistosomiasis, sarcoidosis y enfermedades tumorales).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar lentamente progresiva que está caracterizada por una obstrucción del flujo respiratorio que se produce por un enfisema pulmonar y/o una bronquitis crónica. Los primeros síntomas de la enfermedad se muestran por regla general a partir de la cuarta a la quinta década de vida. En los siguientes años de vida se empeora con frecuencia la respiración corta y se manifiesta la tos, unida con una expectoración abundante y en parte purulenta y una respiración sibilante hasta una depresión respiratoria (disnea). La EPOC es en primer lugar una enfermedad de fumadores: fumar es el responsable del 90% de todos los casos de EPOC y del 80-90% de todos los casos mortales de EPOC. La EPOC es un gran problema médico y representa mundialmente la sexta causa de muerte más frecuente. De las personas mayores de 45 años están afectadas aproximadamente un 4-6%.

Aunque la obstrucción del flujo respiratorio puede estar limitada sólo de manera parcial y temporal, la EPOC no puede curarse. El objetivo de tratamiento es en consecuencia una mejora de la calidad de vida, el alivio de los síntomas, el impedimento de empeoramientos agudos y la desaceleración del detrimento progresivo de la función pulmonar. Las farmacoterapias existentes que apenas se han modificado desde las últimas dos a tres décadas, son el uso de broncodilatadores para abrir las vías respiratorias bloqueadas, y en determinadas situaciones corticosteroides para detener la inflamación del pulmón [P.J. Barnes, N. Engl. J. Med 343, 269-280 (2000)]. La inflamación crónica del pulmón, producida por fumar cigarrillos u otras sustancias irritantes, es la fuerza impulsora del desarrollo de la enfermedad. El mecanismo subyacente implica células inmunitarias que en el curso de la reacción inflamatoria del pulmón distribuye distintas quimiocinas. Debido a esto, las células neutrófilas y a continuación macrófagos alveolares se ven atraídos hacia el tejido conjuntivo pulmonar y el pulmón. Las células neutrófilas segregan un cóctel de proteasas que contiene principalmente HNE y proteinasa 3. Así se desplaza localmente el equilibrio de proteasa/antiproteasa a favor de las proteasas, lo que conduce entre otras cosas a una actividad de elastasa incontrolada y en consecuencia de esto a una degradación excesiva de la elastina de los alvéolos [J.E. Gadek *et al.*, J. Clin. Invest. 68 889-898 (1981); Z. Werb *et al.*, J. Invest. Dermatol. 79, 154-159 (1982); A. Janoff, Am. Rev. Respir. Dis. 132, 417-433 (1985); P.J. Barnes, N. Engl. J. Med. 343, 269-280 (2000)]. Esta degradación de tejido origina un colapso de los bronquios. Esto va acompañado de una elasticidad reducida del pulmón, lo que conduce a una obstrucción del flujo respiratorio y a una respiración alterada. Además, una inflamación frecuente y permanente del pulmón puede conducir a una remodelación de los bronquios y en consecuencia a una formación de lesiones. Tales lesiones contribuyen a la aparición de la tos crónica que caracteriza a una bronquitis crónica.

La alfa-1-antitripsina (AAT) es una proteína pequeña propia del organismo y representa, tal como se mencionó anteriormente, el inhibidor de elastasa endógeno más importante. En pacientes con una deficiencia genética de esta proteína (DAAT) está desplazado el equilibrio de proteasa/antiproteasa. El radio de acción y el tiempo de acción de la HNE está elevado en pacientes con DAAT correspondientemente en un factor de 2,5 ó 6,5 [T.G. Liou y E.J. Campbell, Biochemistry 1995, 16171-16177]. Los pacientes con DAAT tienen un elevado riesgo de desarrollar un enfisema pulmonar o EPOC, y en muchos pacientes con DAAT está indicado un trasplante de pulmón.

Por una bronquiectasia se entiende un ensanchamiento anómalo del árbol bronquial. Pueden diferenciarse dos formas: bronquiectasia localizada, sacular y bronquiectasia generalizada, cilíndrica. Las bronquiectasias pueden aparecer de forma congénita, sin embargo en la mayoría de los casos se adquieren y se encuentran particularmente en fumadores. A causa del ensanchamiento se dificulta el vaciado de la secreción bronquial, y a causa de la secreción bronquial retenida se favorecen las infecciones. Las bronquiectasias se encuentran con frecuencia también en enfermedades de la mucosa congénitas tales como la mucoviscidosis con viscosidad anómala de la secreción bronquial y en el síndrome de la discinesia ciliar. En este síndrome (síndrome de Kartagener) están alteradas la arquitectura y función de los cilios y debido a ello el drenaje de la secreción. Otras causas de bronquiectasias pueden ser obstrucciones proximales a la ectasia, por ejemplo mediante tumores o cuerpos extraños. Como causales se suponen también infecciones recurrentes y persistentes que debilitan las paredes bronquiales. Además hay bronquiectasias que no pueden implicarse de manera unívoca con estados infecciosos o noxas exógenas (bronquiectasias idiopáticas).

La bronquiectasia está caracterizada por inmigración de los neutrófilos hacia el tejido pulmonar. Los pacientes muestran un fuerte desequilibrio entre la actividad de neutrófilos y las proteínas inhibitoras protectoras, lo que conduce a un daño del tejido pulmonar mediante las proteasas secretadas por los neutrófilos (principalmente HNE) [Schaaf *et al.*, Respiration 67, 52-59 (2000)].

La bronquiolitis obliterante es una inflamación que actúa en los bronquiolos con destrucción del epitelio y formación de un exudado rico en fibrina en los bronquiolos y los alvéolos adyacentes. Al organizarse del exudado se producen coágulos de tejido conjuntivo que se extienden desde los bronquiolos hacia el interior de los alvéolos. La enfermedad está caracterizada por un número elevado de neutrófilos en las vías respiratorias y un desequilibrio entre la elastasa libre y la proteína inhibidora de elastasa propia del organismo [Elssner *et al.*, *Transpl. Infect. Dis.* 3, 168-176 (2001)]. Como causas se discuten infecciones precedentes así como medicamentos. La enfermedad también puede producirse en el contexto de una reacción de rechazo de un trasplante.

La lesión pulmonar aguda (LPA) así como la forma acusada de la misma, el síndrome disneico agudo (SDA), son enfermedades graves que van acompañadas de una mortalidad del 50-60%. Según la definición de la Conferencia de Consenso Norteamericano-Europeo (NAECC) de 1994, LPA y SDA se definen como una enfermedad aguda desencadenante, infiltrados bilaterales radiológicamente visibles, un índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de ≤ 300 mmHg (LPA) o ≤ 200 mmHg (SDA), una presión de cierre capilar pulmonar de < 18 mmHg o indicio clínico ausente de hipertensión en la aurícula izquierda.

La aparición de una lesión pulmonar aguda puede estar precedida tanto de enfermedades pulmonares como extrapulmonares. Como factores de predisposición específicos de pulmón valen la aspiración del contenido gástrico, neumonías, intoxicación por humos, contusión pulmonar así como un casi ahogamiento. Sobre todo la aspiración del jugo gástrico y las neumonías se observan con frecuencia como enfermedad de partida para LPA/SDA de origen pulmonar. Como acontecimientos indirectos se producen sobre todo politraumatismo, septicemia, múltiples transfusiones de sangre, pancreatitis aguda y quemaduras. La incidencia se encuentra en 17,9 casos para LPA o 13,5 casos para SDA por 100.000 habitantes y año [Luhr *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 159, 1849-1861 (1999)].

Las alteraciones inflamatorias masivas en el pulmón, que se desencadenan mediante un sistema muy extenso de mediadores, representan un papel central para la aparición de estas enfermedades. Los granulocitos neutrófilos también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la lesión pulmonar, cuyo número aumenta constantemente con la duración del proceso inflamatorio [Chollet-Martin *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 154, 594-601 (1996)]. La acción de los mediadores condiciona una lesión de la membrana alvéolo-capilar, resultando de esto un aumento de la permeabilidad de la barrera alveolar-capilar. Mediante el aumento de la permeabilidad puede introducirse líquido rico en proteínas en los alvéolos y también en el intersticio; se forma un edema pulmonar por presión negativa. Es característico para LPA/SDA que, según esto, se trata de un edema inducido no de manera cardiogénica. El líquido de edema contiene sobre todo fibrina, eritrocitos, leucocitos, membranas hialinas y otras proteínas. El exudado rico en proteínas conduce junto con los productos de neutrófilos activados a una disfunción del tensoactivo. Los procesos inflamatorios conducen a lesiones y a la pérdida de neumocitos del tipo II que forman el tensoactivo, de modo que resulta una reducción de la producción de tensoactivo. Mediante la carencia de tensoactivo aumenta la tensión superficial de los alvéolos; se colapsan los alvéolos formándose atelectasias. Con perfusión existente posteriormente aparece por consiguiente una alteración de la ventilación-perfusión que termina en un aumento de la derivación pulmonar derecha-izquierda. Además disminuye la distensibilidad, aumenta el espacio muerto alveolar, ya que existen también áreas que si bien se ventilan, sin embargo ya no se perfunden de manera suficiente debido a una hipertensión pulmonar.

En el líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con SDA (LLBA) pudo medirse una actividad de elastasa elevada que va acompañada del grado de gravedad de la lesión pulmonar. En modelos de animal, en los que se lesiona el pulmón (por ejemplo mediante la administración de LPS), puede retrasarse este efecto. Un tratamiento con inhibidores de elastasa (por ejemplo sivelestat o elafina, véase a continuación) reduce en este caso claramente la actividad de elastasa en el LLBA y mejora la función pulmonar.

Para el tratamiento de una lesión pulmonar aguda que está asociada con SRIS, está aprobado un inhibidor de elastasa en Japón y Corea del Sur (sivelestat, Elaspol®). El compuesto reversible, pero reactivo tiene sólo una actividad relativamente débil con respecto a la HNE (K_i 200 nM) y actúa igualmente contra la elastasa del páncreas (Cl_{50} 5,6 mM). El principio activo se administra por vía intravenosa, no siendo posible una administración oral.

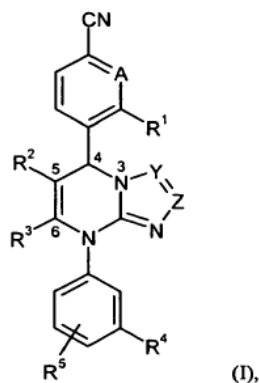
También elafina y análogos estructurales se someten a estudio como inhibidores de elastasa terapéuticamente útiles. La elafina es una proteína pequeña propia del organismo que inhibe tanto a la elastasa como a la proteinasa 3. Sin embargo, debido al carácter proteínérgico no es posible una administración oral de elafina.

El objetivo de la presente invención se encuentra en la facilitación de nuevas sustancias que actúen como inhibidores de bajo peso molecular, no reactivos y selectivos de la elastasa neutrófila humana (HNE) y sean adecuadas como tales para el tratamiento y/o la prevención particularmente de enfermedades del pulmón y del sistema cardiovascular.

En los documentos WO 2004/024700, WO 2004/024701, WO 2005/082863, WO 2005/082864 y WO 2008/ 003412 se dan a conocer distintos derivados de 1,4-diaril-dihidropirimidin-2-ona como inhibidores de HNE para el tratamiento de enfermedades del pulmón obstructivas crónicas, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar. En los documentos WO 2007/129060 y WO 2008/135537 se reivindican tetrahidropirrolpirimidindionas como inhibidores de HNE. En el documento WO 01/40231 se describen

dihidropirimidinas condensadas heterocíclicamente como inhibidores del canal de calcio para el tratamiento de arritmias auriculares.

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



5 en la que

A representa C-R⁶ o N, en el que
R⁶ significa hidrógeno, flúor o cloro,

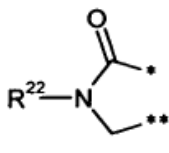
10 Y representa C-R⁷ o N, en el que
R⁷ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), amino o un grupo de fórmula -NH-C(=O)-R⁸ o -NH-SO₂-R⁸, en el que
R⁸ representa alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo,
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo y hasta
tres veces con flúor
y pudiendo estar sustituidos
15 los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta
dos veces con flúor
así como
los grupos fenilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo
(C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,

20 Z representa C-R⁹ o N, en el que
R⁹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o
heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo y hasta
tres veces con flúor
y pudiendo estar sustituidos
25 los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta
dos veces con flúor
así como
los grupos fenilo y heteroarilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro,
ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,

30 o
R⁹ significa un grupo de fórmula -SO₂-NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³, en el que
R¹⁰ y R¹¹ son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₆),
cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
R¹² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo,
35 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-
C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino-carbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo,
cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo y hasta tres veces con flúor
y pudiendo estar sustituidos
los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta
40 dos veces con flúor
así como
los grupos fenilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo
(C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,

45 R¹³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o un grupo de fórmula -C(=O)-R¹⁴, -C(=O)-O-R¹⁵ o -C(=O)-
NR¹⁶R¹⁷, en el que
R¹⁴ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo o
heteroarilo de 5 o 6 miembros,

- 5 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₈) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), benciloxilo, fenoxilo, aciloxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, acil-(C₁-C₄)-amino, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonil-amino, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo y hasta tres veces con flúor y pudiéndose intercambiar hasta dos grupos CH₂ en alquilo (C₁-C₈), en tanto que resulte un compuesto químicamente estable, por un átomo de oxígeno y pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor así como los grupos fenilo y heteroarilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo, trifluorometoxilo e hidroxicarbonilo, R¹⁵ significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, R¹⁶ y R¹⁷ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄), o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y que puede estar sustituido hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y oxo y puede estar condensado con un anillo de fenilo, o en el que R⁷ y R⁹, siempre que los dos estén presentes, están enlazados entre sí y junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado de fenilo, piridilo o pirimidilo que puede estar sustituido respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
- R¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₆), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono o di-(C₁-C₆)-alquil-amino o
- 25 representa un grupo de fórmula -NH-C(=O)-R¹⁸, -NH-C(=O)-NHR¹⁸, -NH-SO₂-R¹⁹ o -S(O)_n-R²⁰, en el que R¹⁸ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), R¹⁹ significa alquilo (C₁-C₆), R²⁰ significa alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono o di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo y hasta tres veces con flúor, o alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄) y los grupos fenilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo, y n significa el número 0, 1 ó 2,
- R² significa ciano o un grupo de fórmula -C(=O)-R²¹, -C(=O)-O-R²¹ o -C(=O)-NH-R²¹, en el que R²¹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₃-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₆) por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, amino, mono y di-(C₁-C₄)-alquilamino y pudiéndose intercambiar en alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₆) respectivamente un grupo CH₂, en tanto que resulte un compuesto químicamente estable, por un átomo de O,
- 45 R³ representa metilo o etilo o
- R² y R³ están enlazados entre sí y juntos forman un grupo condensado de fórmula



- 50 en la que * significa el sitio de unión con la posición 5 designada en la fórmula (I) del anillo de dihidropirimidina y y ** significa el sitio de unión con la posición 6 designada en la fórmula (I) del anillo de dihidropirimidina y R²² significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acil-(C₁-C₄)-amino o cicloalquilo (C₃-C₆),

R⁴ representa nitro o trifluorometilo y

R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro,

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

5 Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las siguientes fórmulas mencionadas y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en caso de los compuestos mencionados a continuación comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Los compuestos según la invención pueden existir dependiendo de su estructura en distintas formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros), es decir en forma de isómeros de configuración o eventualmente también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquéllos en atropisómeros). Por tanto, la presente invención comprende los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes unitarios estereoisoméricos de manera conocida.

15 Siempre que los compuestos según la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

20 Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo por ejemplo pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

25 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

30 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

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

40 Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármaco" comprende compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, sin embargo durante su tiempo de permanencia en el organismo se convierten en los compuestos según la invención (por ejemplo de manera metabólica o hidrolítica).

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, en tanto que no se especifique lo contrario:

45 alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 8, 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6, de manera especialmente preferente con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, *n*-heptilo y n-octilo.

50 Alqueno (C₂-C₆) y alqueno (C₃-C₆) representan en el contexto de la invención un resto alqueno de cadena lineal o ramificado con 2 a 6 ó 3 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles. Se prefiere un resto alqueno de cadena lineal o ramificada con 3 a 6 átomos de carbono y un enlace doble. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: alilo, isopropenilo, *n*-but-2-en-1-ilo, *n*-but-3-en-1-ilo, *n*-pent-2-en-1-ilo, *n*-pent-3-en-1-ilo, *n*-pent-4-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo y 4-metilpent-3-en-1-ilo.

Alcoxilo (C₁-C₆) y alcoxilo (C₁-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con

1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo, *tert*-butoxilo, *n*-pentoxilo y *n*-hexoxilo.

5 Alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo y alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo representan en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono, que está enlazado a través de un grupo carbonilo. Se prefiere un resto alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono en el resto alcoxilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, *n*-pentoxicarbonilo y *n*-hexoxicarbonilo.

10 Alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificado, que presenta de 1 a 4 átomos de carbono en el resto alcoxilo y está enlazado a través de un grupo carbonilo con el átomo de N. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *n*-propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, *n*-butoxicarbonilamino y *tert*-butoxicarbonilamino.

15 Alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo y alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo representan en el contexto de la invención un resto alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *tert*-butilsulfonilo, *n*-pentilsulfonilo y *n*-hexilsulfonilo.

20 Mono-alquil-(C₁-C₆)-amino y mono-alquil-(C₁-C₄)-amino representan en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado, que presenta de 1 a 6, de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto monoalquilamino de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *tert*-butilamino, *n*-pentilamino y *n*-hexilamino.

25 Di-alquil-(C₁-C₆)-amino y di-alquil-(C₁-C₄)-amino representan en el contexto de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo iguales o distintos de cadena lineal o ramificados, que presentan respectivamente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren restos dialquilamino de cadena lineal o ramificados con respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-*n*-butil-*N*-metilamino, *N*-*tert*-butil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-pentilamino y *N*-*n*-hexil-*N*-metilamino.

30 Mono o di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo representa en el contexto de la invención un grupo amino que está enlazado a través de un grupo carbonilo y que presenta un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado o dos sustituyentes alquilo iguales o distintos de cadena lineal o ramificados con respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *n*-butilaminocarbonilo, *tert*-butilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-*n*-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-metilaminocarbonilo, *N,N*-diisopropilaminocarbonilo, *N*-*n*-butil-*N*-metilaminocarbonilo y *N*-*tert*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.

35 Acilo (C₁-C₄) [alcanoílo (C₁-C₄)] representa en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que porta en la posición 1 un átomo de oxígeno doblemente unido y está enlazado a través de la posición 1. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: formilo, acetilo, propionilo, *n*-butirilo e *iso*-butirilo.

40 Acil-(C₁-C₄)-amino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente acilo de cadena lineal o ramificado, que presenta de 1 a 4 átomos de carbono y está enlazado a través del grupo carbonilo con el átomo de N. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: formilamino, acetilamino, propionilamino, *n*-butirilamino e *iso*-butirilamino.

45 Aciloxilo (C₁-C₄) representa en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que porta en la posición 1 un átomo de oxígeno doblemente unido y está enlazado en la posición 1 a través de otro átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: acetoxilo, propionoxilo, *n*-butiroxilo e *iso*-butiroxilo.

50 Cicloalquilo (C₃-C₆) representa en el contexto de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico, saturado con 3 a 6 átomos de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

55 Heterociclilo de 4 a 6 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo monocíclico, saturado con en total 4 a 6 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O, S, SO y/o SO₂ y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente un átomo de nitrógeno de anillo. Se prefiere un heterociclo de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S.

A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, tiano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidropirano, morfolino y tiomorfolino. Se prefieren pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

5 Heteroarilo de 5 ó 6 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático (compuestos heteroaromáticos) con en total 5 ó 6 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: furilo, pirrolo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino y pirazino. Se prefieren tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo y pirimidino.

10 Halógeno incluye en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro, flúor o bromo, de manera especialmente preferente flúor o cloro.

Un sustituyente oxo representa en el contexto de la invención un átomo de oxígeno que está unido a través de un doble enlace a un átomo de carbono.

15 Si los restos en los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, en tanto no se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención se aplica que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

20 A representa CH o N, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

Y representa C-R⁷

y

Z representa N,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

Y representa N

y

Z representa C-R⁹,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

Y y Z representan los dos N, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

35 R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo, trifluorometoxilo o un grupo de fórmula -SO₂-R²⁰,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

40 R² representa ciano o un grupo de fórmula -C(=O)-R²¹, -C(=O)-O-R²¹, -C(=O)-NH₂ o -C(=O)-NH-R²¹, en el que R²¹ significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo,

y

R³ representa metilo,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

- R⁴ representa trifluorometilo
- y
- R⁵ representa hidrógeno,
- así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 5 Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que
- A representa CH,
- Y representa C-R⁷ o N,
- Z representa C-R⁹ o N,
- 10 de los que al menos uno de los dos miembros de anillo Y y Z representa N
y en los que
R⁷ significa hidrógeno, amino o un grupo de fórmula -NH-C(=O)-R⁸ o -NH-SO₂-R⁸, en el que
R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres
15 veces con flúor y
pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta,
con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor, y
R⁹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o
heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
20 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres
veces con flúor
y pudiendo estar sustituidos
los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta
dos veces con flúor
25 así como el grupo heteroarilo mencionado hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro,
ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
o
R⁹ significa un grupo de fórmula -SO₂-NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³, en el que
R¹⁰ y R¹¹ son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o
cicloalquilo (C₃-C₆),
30 R¹² representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo,
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-
C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino-carbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo o
cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor
y
35 pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta,
con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor,
R¹³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o un grupo de fórmula -C(=O)-R¹⁴ -C(=O)-O-R¹⁵ o -C(=O)-
NR¹⁶R¹⁷, en el que
R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6
40 miembros,
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), aciloxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-
(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, acil-(C₁-C₄)-amino, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilamino o cicloalquilo (C₃-
C₆) y hasta tres veces con flúor
y pudiendo estar sustituidos
45 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo
(C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor
así como
el grupo heteroarilo mencionado hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo
(C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
50 R¹⁵ significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, y
R¹⁶ y R¹⁷ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), que
puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),
- R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, nitro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o un grupo de fórmula -SO₂-
R²⁰, en el que
- 55 R²⁰ significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxilo o etoxilo o hasta tres veces
con flúor,
- R² representa ciano o un grupo de fórmula -C(=O)-R²¹ o -C(=O)-O-R²¹, en el que

R²¹ significa metilo, etil o 2-hidroxietilo,

R³ representa metilo,

R⁴ representa trifluorometilo y

R⁵ representa hidrógeno,

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

Se prefieren particularmente compuestos de fórmula (I) en la que

A representa CH,

Y representa C-R⁷ o N,

10 Z representa C-R⁹ o N,
de los que o bien Y representa C-R⁷ y Z representa N o bien Y representa N y Z representa C-R⁹
y en los que

R⁷ significa amino o un grupo de fórmula -NH-C(=O)-R⁸, en el que

R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con hidroxilo, metoxilo, etoxilo o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor

15 y
pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces con metilo y hasta dos veces con flúor, y

R⁹ significa alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),

20 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con hidroxilo, metoxilo, etoxilo o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor

y

pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces con metilo y hasta dos veces con flúor,

o

25 R⁹ significa un grupo de fórmula -SO₂-NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³, en el que

R¹⁰ y R¹¹ son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,

R¹² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo,

30 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino-carbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor

y

pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces con metilo y hasta dos veces con flúor,

35 R¹³ representa hidrógeno o un grupo de fórmula -C(=O)-R¹⁴ o -C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, en el que

R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, acil-(C₁-C₄)-amino o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor y pudiendo estar sustituidos

40 los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces con metilo y hasta dos veces con flúor

así como

el grupo heteroarilo mencionado hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

y

45 R¹⁶ y R¹⁷ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxilo o etoxilo,

R¹ representa hidrógeno, nitro, trifluorometilo, metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo,

R² representa ciano, acetilo, etoxicarbonilo o (2-hidroxietoxi)carbonilo,

R³ representa metilo,

50 R⁴ representa trifluorometilo

y

R⁵ representa hidrógeno,

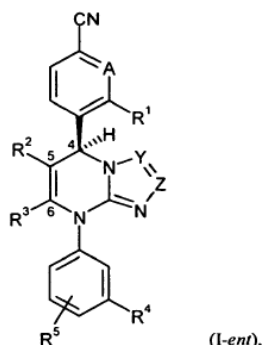
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren muy especialmente compuestos de fórmula (I), en la que

- A representa CH,
 Y representa N,
 Z representa C-R⁹, en el que
 5 R⁹ significa un grupo de fórmula -NHR¹² o -NH-C(=O)-R¹⁴, en el que
 R¹² representa un grupo de fórmula -CH₂-C(=O)-OH o -CH₂-C(=O)-NH₂
 y
 R¹⁴ representa cicloalquilo (C₃-C₆), que puede estar sustituido hasta dos veces con metilo y hasta dos veces con flúor, o alquilo (C₁-C₄),
 10 R¹ representa hidrógeno o metilsulfonilo,
 R² representa ciano,
 R³ representa metilo,
 R⁴ representa trifluorometilo
 y
 15 R⁵ representa hidrógeno,

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

Son especialmente importantes los compuestos según la fórmula (I) con la configuración reproducida en la fórmula (I-ent) en la posición 4 del anillo de dihidropirimidina

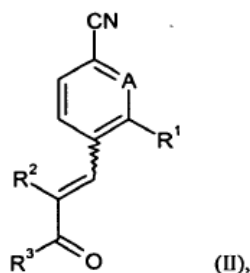


- 20 en la que
 A, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,
 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen independientemente de las respectivas combinaciones indicadas de los restos de manera discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones.

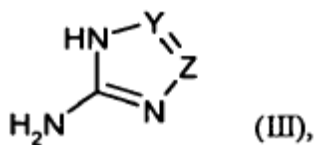
Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención de fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar en primer lugar un compuesto de fórmula (II)

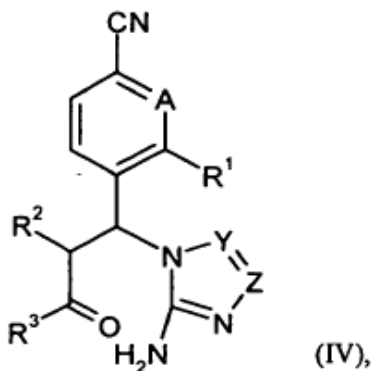


30

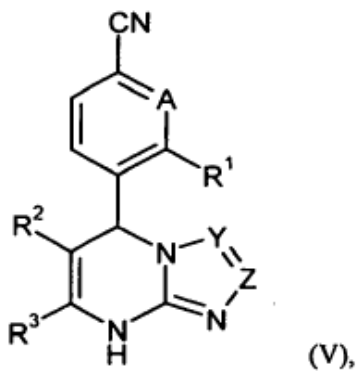
en la que A, R¹, R² y R³ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



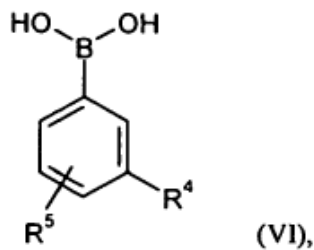
5 en la que Y y Z tienen los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto intermedio de fórmula (IV)



en la que A, Y, Z, R¹, R² y R³ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, después se cicla éste *in situ* o en una etapa de reacción separada, catalizada con ácido para dar un compuesto de fórmula (V)



10 en la que A, Y, Z, R¹, R² y R³ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, y a continuación se acopla el compuesto (V) en presencia de un catalizador de cobre y una base con un ácido fenilborónico de fórmula (VI)



15 en la que R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (I)

y eventualmente los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se separan según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con (i) los disolventes y/o (ii) las bases o los ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5 Los disolventes adecuados para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) son disolventes orgánicos habituales que no se modifican en las condiciones de reacción. A esto pertenecen particularmente hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano o clorobenceno o disolventes tales como piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dietilformamida, *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). Del mismo modo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan diclorometano, piridina, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos.

10 Como base para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) son adecuadas particularmente prolina (en forma racémica o enantioméricamente pura) así como bases de amina orgánicas habituales tales como por ejemplo trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piperidina, *N*-metilpiperidina o *N*-metilmorfolina. Preferentemente se usa D,L-prolina.

15 La etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de 0°C a +100°C, preferentemente a +20°C a +50°C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 5 kPa a 500 kPa); por regla general se trabaja a presión normal.

20 La ciclación en la etapa de procedimiento (IV) → (V) se realiza preferentemente en disolventes tales como benceno, tolueno, xileno o piridina o en mezclas de los mismos a la respectiva temperatura de reflujo. Eventualmente puede ser ventajoso una conducción de la reacción con radiación de microondas.

Como catalizador ácido para esta reacción son adecuados ácidos inorgánicos u orgánicos habituales tales como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido canfosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico o *p*-toluensulfonato de piridinio. Preferentemente se usa ácido *p*-toluensulfónico.

25 En compuestos de fórmula (III) suficientemente ricos en electrones puede realizarse la secuencia de reacción (II) + (III) → (IV) → (V) también en una etapa. Como base para una conducción de reacción en una sola etapa de este tipo son adecuados particularmente bases débiles tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio o hidrogenofosfato de sodio o potasio. Preferentemente se usa hidrogenocarbonato de sodio.

30 La reacción se realiza preferentemente en disolventes dipolares apróticos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dietilformamida, *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP) en un intervalo de temperatura de +50°C a +80°C. Preferentemente se usa *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa); generalmente se trabaja a presión normal.

35 Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I) son por ejemplo éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano o triclorometano, u otros disolventes tales como piridina, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). Del mismo modo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa diclorometano o una mezcla de diclorometano y piridina.

40 Como base para la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (I) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen particularmente hidrogenocarbonatos alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, hidrogenofosfatos alcalinos tales como hidrogenofosfato de disodio o dipotasio, hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, amidas tales como bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio (LDA), o bases de amina orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina o 2,6-lutidina. Preferentemente se usa trietilamina, eventualmente en combinación con piridina.

45 Como catalizador para la reacción de *N*-arilación mediada por metales de transición (V) + (VI) → (I) se usan preferentemente sales de cobre (II) tales como acetato, carbonato, cloruro o sulfato de cobre (II), opcionalmente junto con cobre elemental activado. Como alternativa pueden usarse también compuestos de paladio (0) o paladio (II) tales como por ejemplo negro de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), cloruro de paladio (II), acetato de paladio (II) o trifluoroacetato de paladio (II), eventualmente en combinación con ligandos de complejo tales como acetonitrilo, benzonitrilo, tri-*n*-butilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, trifenilfosfina, tri-*o*-toluilsfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o ciclohexil-(2',4',6'-trisisopropilbifenil-2-il)-fosfina. También son adecuados sistemas de mezcla de paladio-cobre. Preferentemente se usa como catalizador acetato de cobre (II) sólo o en combinación con cobre activado, como catalizador.

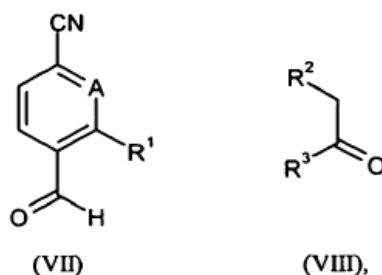
La reacción de acoplamiento (V) + (VI) \rightarrow (I) se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de +20°C a +150°C, preferentemente a +20°C a +60°C. Eventualmente puede ser ventajosa una reacción con radiación de microondas simultánea.

5 En el caso de que en el compuesto de fórmula (V) Z represente C-R⁹, en el que R⁹ significa amino, es necesario desactivar este grupo amino antes de la reacción de acoplamiento con el ácido fenilborónico (VI) mediante un grupo protector. Para ello se tienen en consideración grupos protectores de amino habituales, tales como por ejemplo un grupo ftalimido, tritilo, bencilideno, difenilmetileno, trifluoroacetilo, benciloxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo. La introducción y eliminación de estos grupos protectores se realizan según procedimientos conocidos, familiares para el experto [véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999]. Preferentemente se usa un grupo ftalimido o un grupo trifluoroacetilo.

10 Algunos de los compuestos que resultan tras el acoplamiento con el ácido fenilborónico (VI), protegido en N de esta manera muestran igualmente acción inhibitoria de la HNE significativa y están comprendidos en este sentido también por el alcance de la presente invención, es decir los compuestos de fórmula (I).

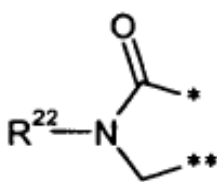
15 En lugar del ácido fenilborónico (VI) pueden usarse en estas reacciones de N-arilación también correspondientes bromuros, yoduros o trifluorometansulfonatos de fenilo como componente de acoplamiento. Los parámetros de reacción descritos anteriormente, tales como disolventes, bases, catalizadores, temperaturas de reacción y eventuales grupos protectores, se usan según esto de manera análoga.

20 Los compuestos de fórmula (II) son accesibles según procedimientos conocidos en la bibliografía mediante condensación catalizada con ácido y/o base de un aldehído de fórmula (VII) con un compuesto cetónico de fórmula (VIII)

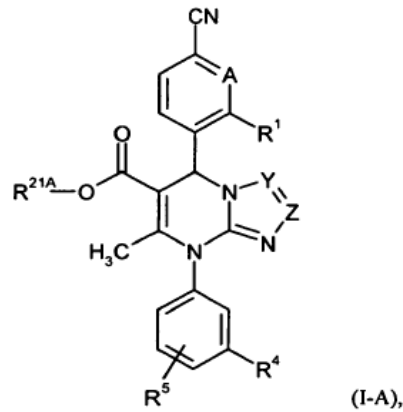


en las que A y R¹ o R² y R³ tienen los significados indicados anteriormente, [véanse también los siguientes esquemas de reacción 4, 5 y 7].

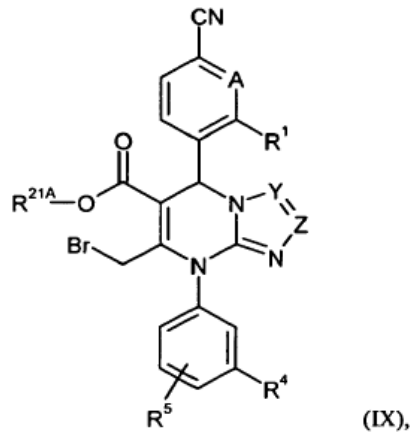
25 Los compuestos de fórmula (I) según la invención en la que R² y R³ están unidos entre sí y juntos forman un grupo condensado de fórmula



en el que * y ** representan los sitios de enlace descritos anteriormente y R²² tiene el significado indicado anteriormente, pueden prepararse también bromando un compuesto de fórmula (I-A)



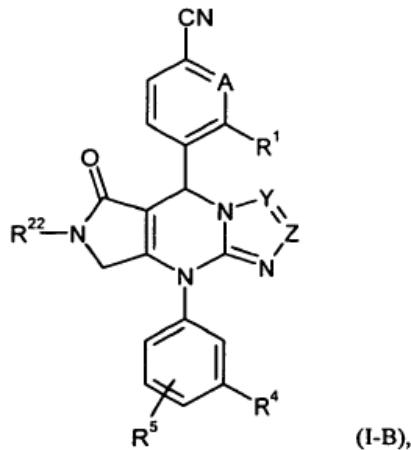
- 5 en la que A, Y, Z, R¹, R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente y R^{21A} representa alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₃-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), en un disolvente inerte para dar un compuesto de fórmula (IX)



en la que A, Y, Z, R¹, R⁴, R⁵ y R^{21A} tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, y entonces se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (X)



- 10 en la que R²² tiene el significado indicado anteriormente, con ciclación para dar un compuesto de fórmula (I-B)



en la que A, Y, Z, R¹, R⁴, R⁵ y R²² tienen respectivamente los significados indicados anteriormente.

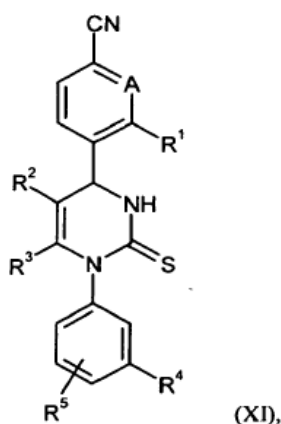
La bromación de la etapa de procedimiento (I-A) \rightarrow (IX) se realiza preferentemente con bromo elemental en un disolvente inerte habitual tal como cloroformo a una temperatura de -20°C a $+40^{\circ}\text{C}$. Un doble enlace CC eventualmente presente en el resto $\text{R}^{21\text{A}}$ [$\text{R}^{21\text{A}}$ = alqueno ($\text{C}_3\text{-C}_6$)] puede bromarse igualmente en estas condiciones de reacción, sin embargo esto no tiene acción interferente en la reacción de cierre de anillo posterior con el compuesto (X).

5

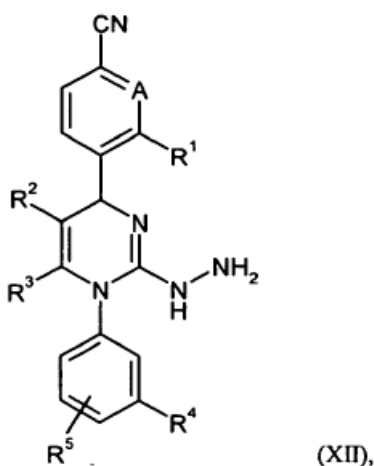
La formación de lactama en la etapa de procedimiento (IX) + (X) \rightarrow (I-B) se realiza preferentemente en acetona o un éter tal como tetrahidrofurano o dioxano como disolvente inerte a una temperatura de -20°C a $+60^{\circ}\text{C}$. Eventualmente puede ser ventajoso como base auxiliar el uso de una amina terciaria, tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina.

10 El compuesto de fórmula (I-A) por su parte puede obtenerse de manera análoga a las reacciones descritas anteriormente (II) + (III) \rightarrow (IV) \rightarrow (V) y (V) + (VI) \rightarrow (I).

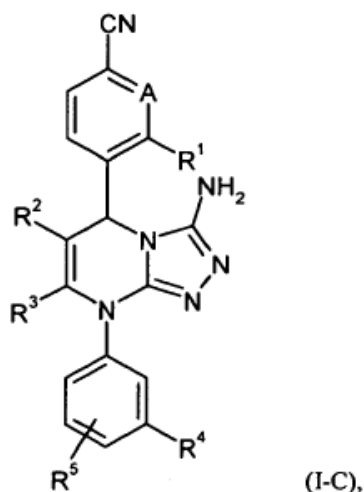
Los compuestos de fórmula (I) según la invención, en la que Y representa C-R^7 , en el que R^7 significa amino, y Z representa N, pueden prepararse transformando un compuesto de fórmula (XI)



15 en la que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, con hidrato de hidrazina en presencia de un agente de oxidación adecuado en un compuesto de fórmula (XII)



en la que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, y haciéndose reaccionar éste entonces con bromocianógeno con ciclación para dar un compuesto de fórmula (I-C)



en la que A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente.

5 La desulfuración en el curso de la etapa de procedimiento (XI) → (XII) se realiza preferentemente en condiciones oxidantes. Como agente de oxidación es adecuado particularmente hidropéroxido de *tert*-butilo (TBHP); como alternativa puede usarse por ejemplo también peróxido de hidrógeno o ácido *m*-cloroperbenzoico.

Como disolventes inertes para esta reacción son adecuados particularmente alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol, o hidrocarburos tales como pentano, hexano, nonano, decano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, o también agua. Del mismo modo es posible usar mezclas de tales disolventes. Preferentemente se usa tolueno en mezcla con metanol o etanol.

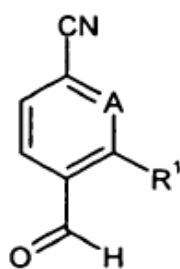
10 La transformación (XI) → (XII) se realiza por regla general en un intervalo de temperatura de -20°C a +100°C, preferentemente a 0°C a +60°C. Eventualmente puede ser ventajosa una conducción de reacción con radiación de microondas.

15 Los disolventes inertes para la reacción con bromocianógeno en la etapa de procedimiento (XII) → (I-C) son por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *tert*-butanol o 2-metoxietanol, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahydrofurano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano o triclorometano, o disolventes dipolares apróticos tales como acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP), así como mezclas de estos disolventes. Preferentemente se usa metanol.

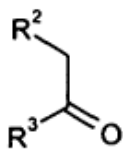
20 La reacción con bromocianógeno y la ciclación posterior para obtener el compuesto (I-C) pueden realizarse sin la adición de una base auxiliar; sin embargo eventualmente puede ser ventajoso usar una base inorgánica u orgánica habitual tal como por ejemplo carbonato de sodio o potasio, acetato de sodio, hidróxido de sodio o potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio, trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina.

25 La transformación (XII) → (I-C) se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de -20°C a +80°C, preferentemente a 0°C a +40°C. También en este caso puede ser ventajoso una conducción de reacción con radiación de microondas.

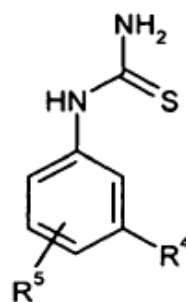
Los compuestos de fórmula (XI) por su parte pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía por ejemplo mediante condensación catalizada con éster del ácido polifosfórico de un aldehído de fórmula (VII) con un compuesto cetónico de fórmula (VIII) y un derivado de tiourea de fórmula (XIII)



(VII)



(VIII)

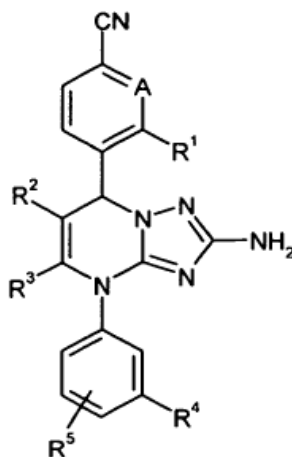


(XIII),

en las que A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, [véase también el siguiente esquema de reacción 8 así como los procedimientos descritos en el documento WO 2004/024701].

5 Otros compuestos de fórmula (I) según la invención pueden prepararse, en caso conveniente, también mediante transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, particularmente los mencionados en R¹, R², R⁷ y R⁹, partiendo de otros compuestos de fórmula (I) obtenidos según el procedimiento anterior. Estas transformaciones se realizan según procedimientos habituales, familiares para el experto y comprenden por ejemplo reacciones tales como reacciones de sustitución nucleófila o electrófila, reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición (por ejemplo reacción de Suzuki o Heck), oxidación, reducción, hidrogenación, alquilación, acilación, aminación, hidroxilación, eterificación, esterificación, división e hidrólisis de ésteres, formación de nitrilos, carbonamidas, sulfonamidas, carbamatos y ureas, así como la introducción y eliminación de grupos protectores temporales [véase también los siguientes esquemas de reacción 6 y 8 así como los ejemplos de realización].

15 Así pueden obtenerse por ejemplo compuestos de fórmula (I) en la que Y representa N y Z representa C-R⁹, en el que R⁹ representa el grupo -NR¹²R¹³ y R¹² y R¹³ tienen a su vez los significados indicados anteriormente, mediante correspondientes reacciones de N-alquilación o N-acilación partiendo de un compuesto de fórmula (I-D)



(I-D),

en la que A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, siendo accesible el compuesto (I-D) por su parte según el procedimiento general descrito anteriormente [véanse también los siguientes esquemas de reacción 5 y 6].

20 Una separación de los compuestos según la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diastereómeros puede realizarse, según sea conveniente en cada caso, en la etapa de los compuestos (I), (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D) o también ya en la etapa de los compuestos (V), (XI) o (XII), haciéndose reaccionar posteriormente estos últimos entonces de forma separada correspondientemente a las etapas de procedimiento descritas anteriormente. Una separación de este tipo de los estereoisómeros puede realizarse según procedimientos habituales, conocidos por el experto; preferentemente se usan procedimientos cromatográficos, particularmente la cromatografía HPLC en fase quiral.

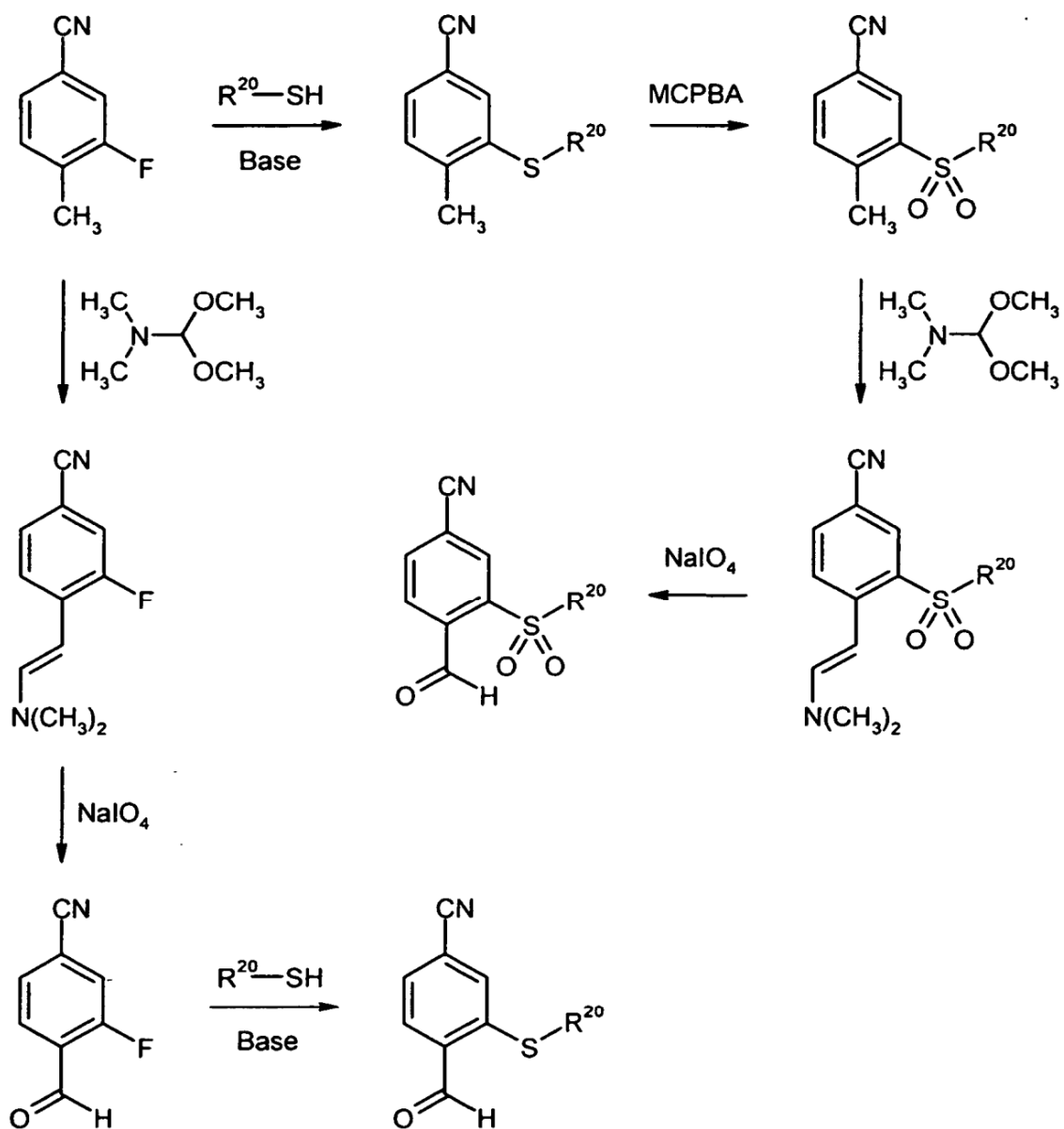
25

Los compuestos de fórmulas (III), (VI), (VIII), (X) y (XIII) pueden obtenerse comercialmente o se conocen como tales en la bibliografía, o pueden prepararse según procedimientos habituales, descritos en la bibliografía.

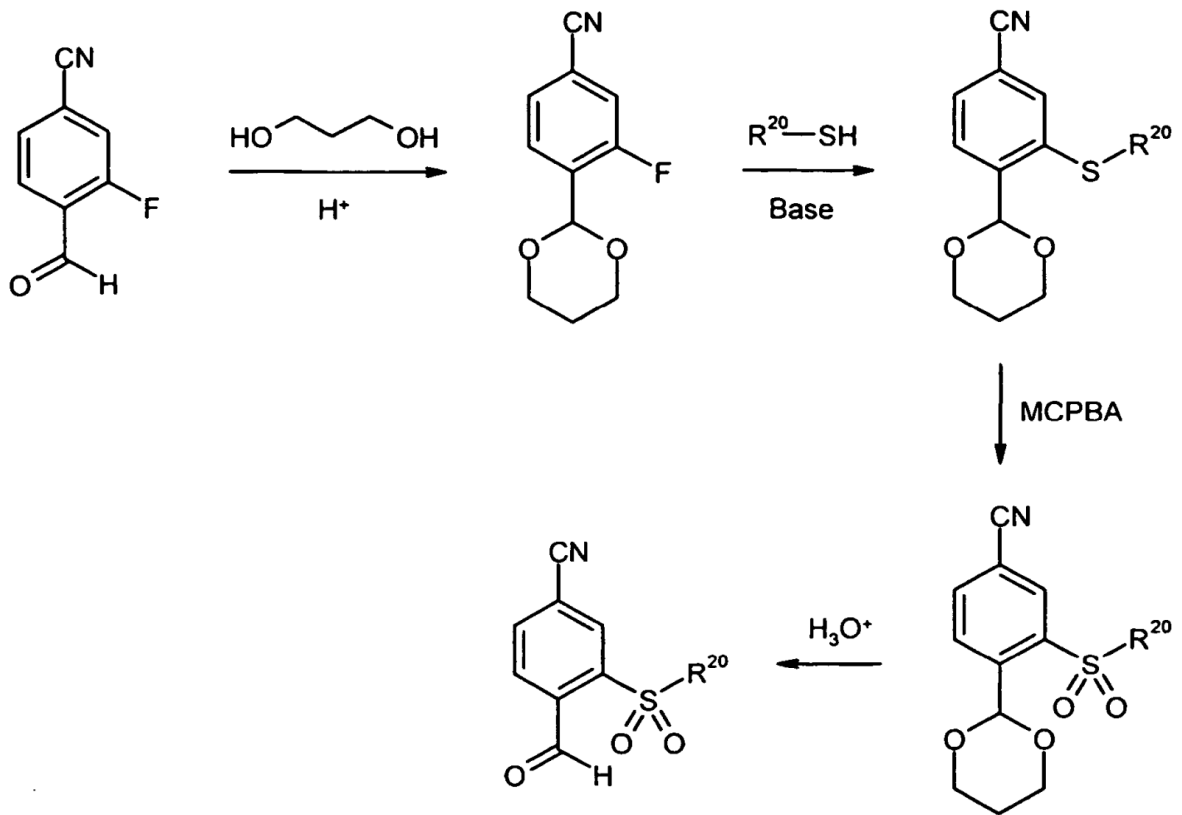
Los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse en parte comercialmente o se conocen en la bibliografía, o pueden prepararse en analogía a procedimientos descritos en la bibliografía [véanse también los siguientes esquemas de reacción 1-3 y la bibliografía allí indicada].

5 Los procedimientos descritos anteriormente pueden ilustrarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

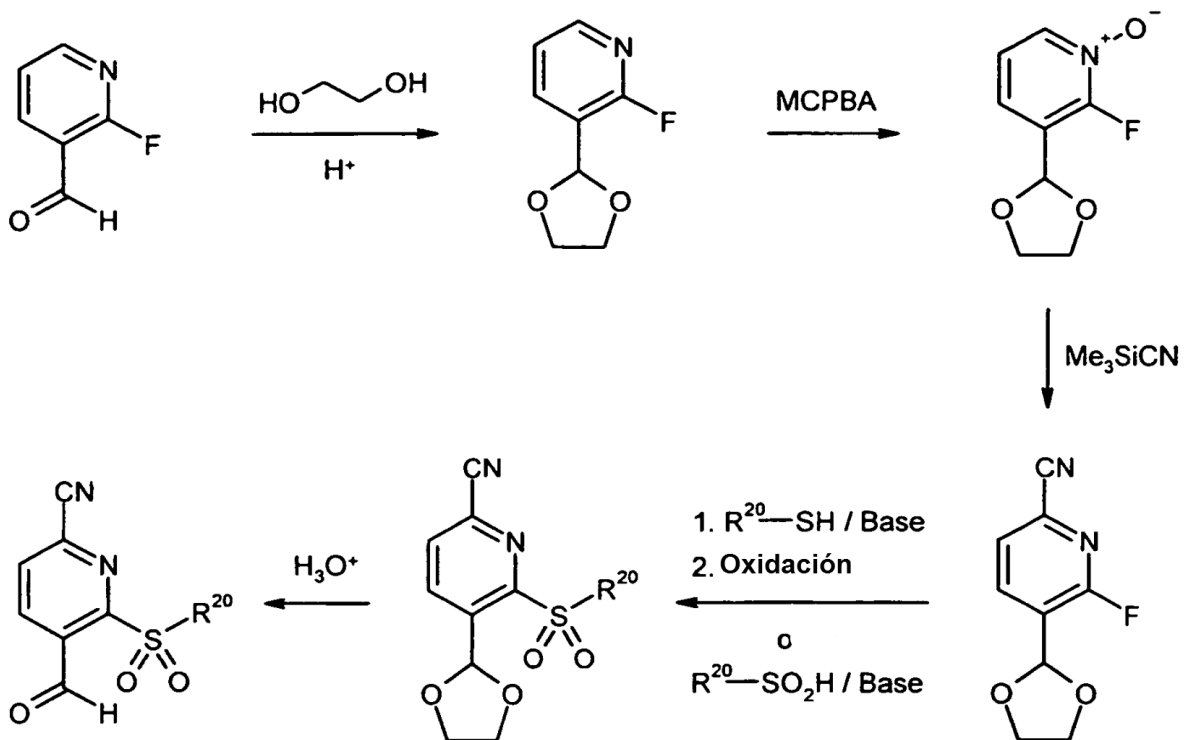
Eschema 1



Esquema 2

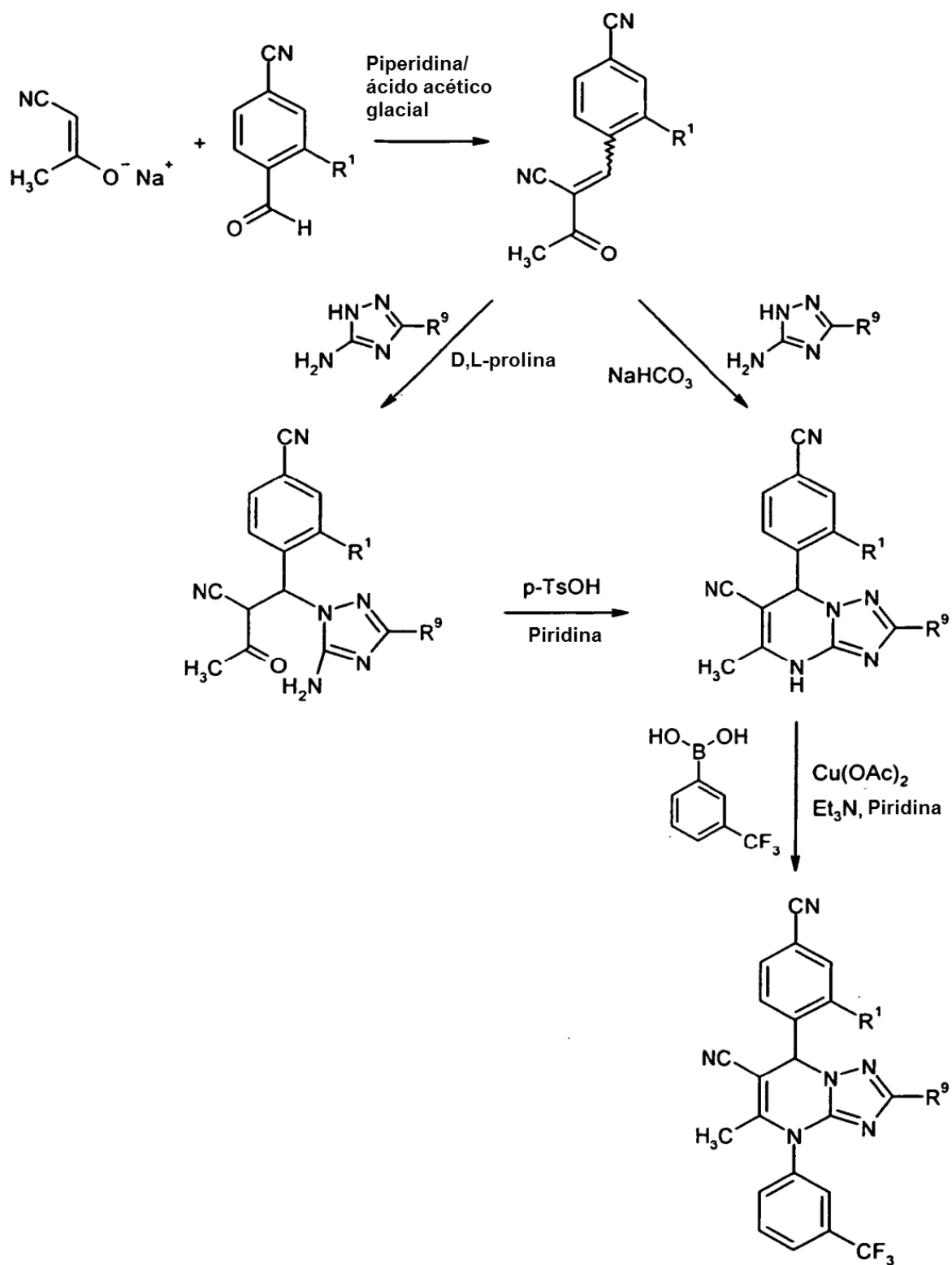


Esquema 3

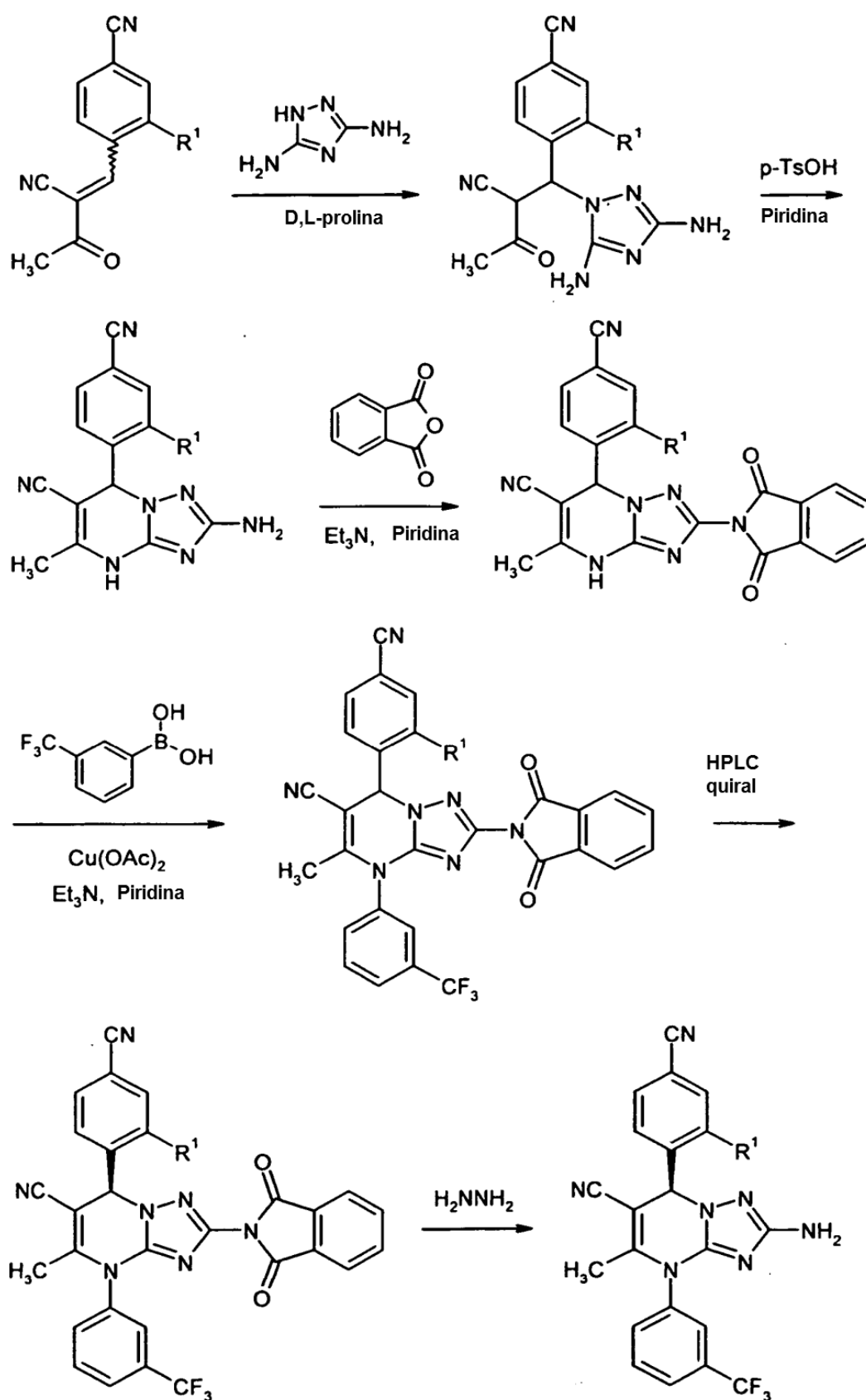


[véase por ejemplo W.K. Fife, *J. Org. Chem.* 48, 1375 (1983); H. Vorbrüggen y K. Krolkiewicz, *Synthesis*, 316 (1983); R.T. Shuman *et al.*, *J. Org. Chem.* 55, 738 (1990); C.S. Burgey *et al.*, *J. Med. Chem.* 46 (4), 461 (2003); J.J. Li *et al.*, *J. Med. Chem.* 39, 1846 (1996); K.N. Dack *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (16), 2061 (1998)].

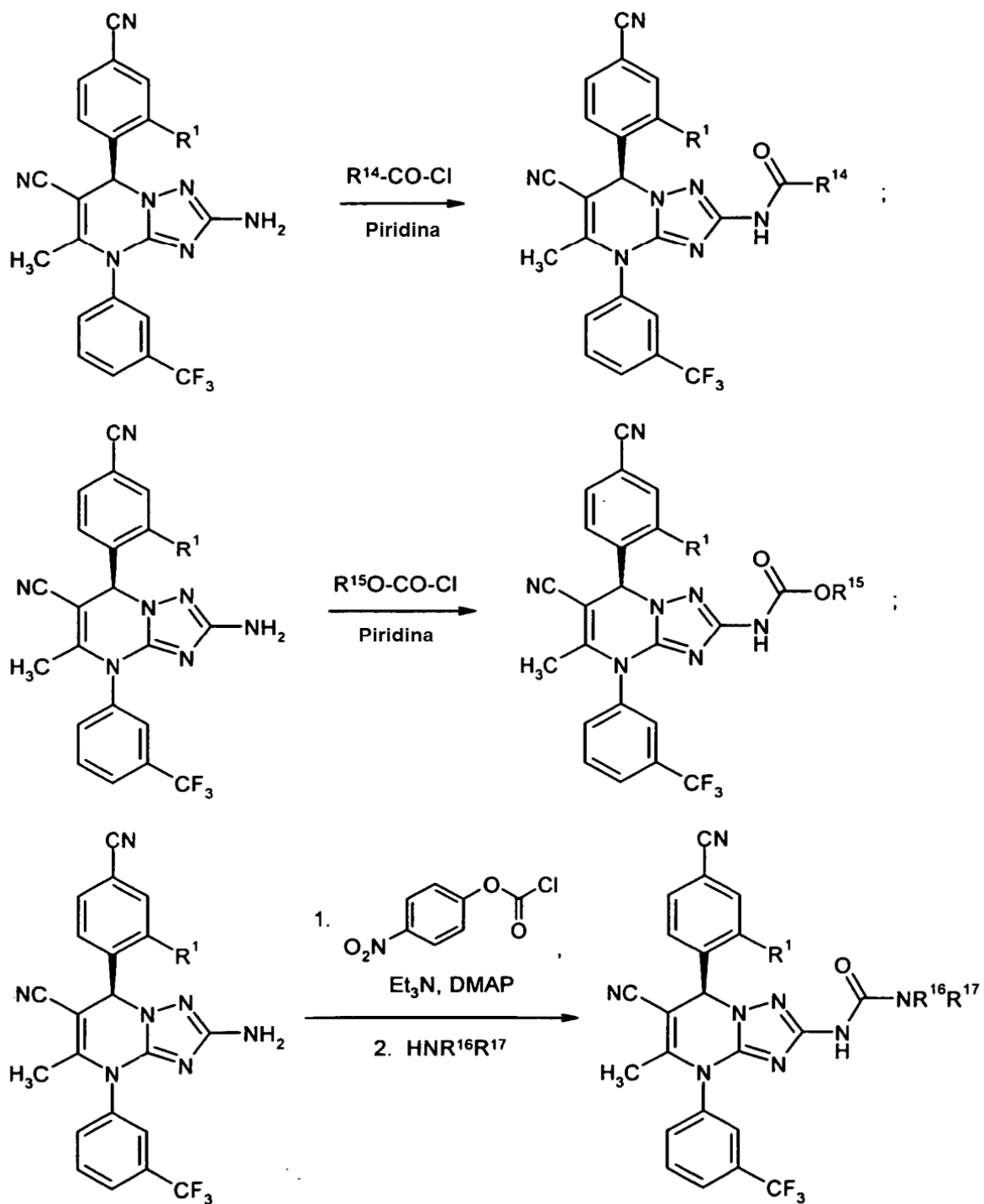
Esquema 4



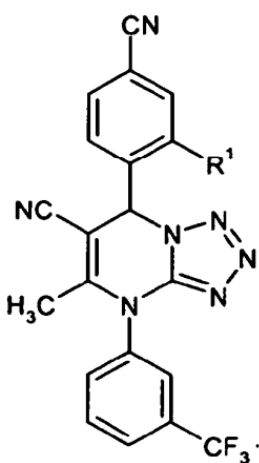
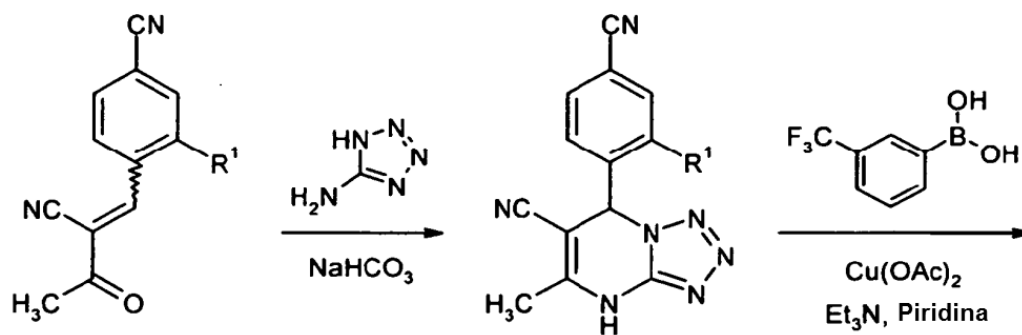
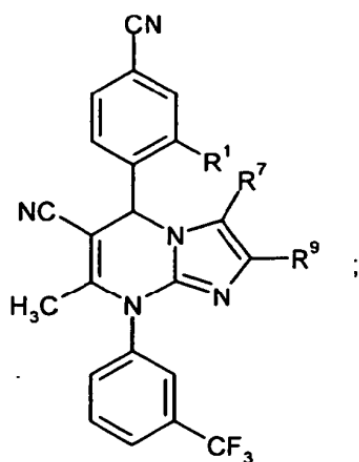
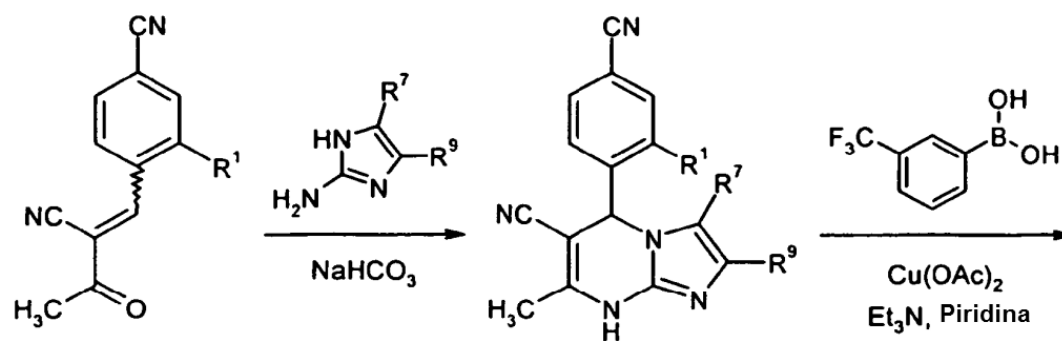
Esquema 5

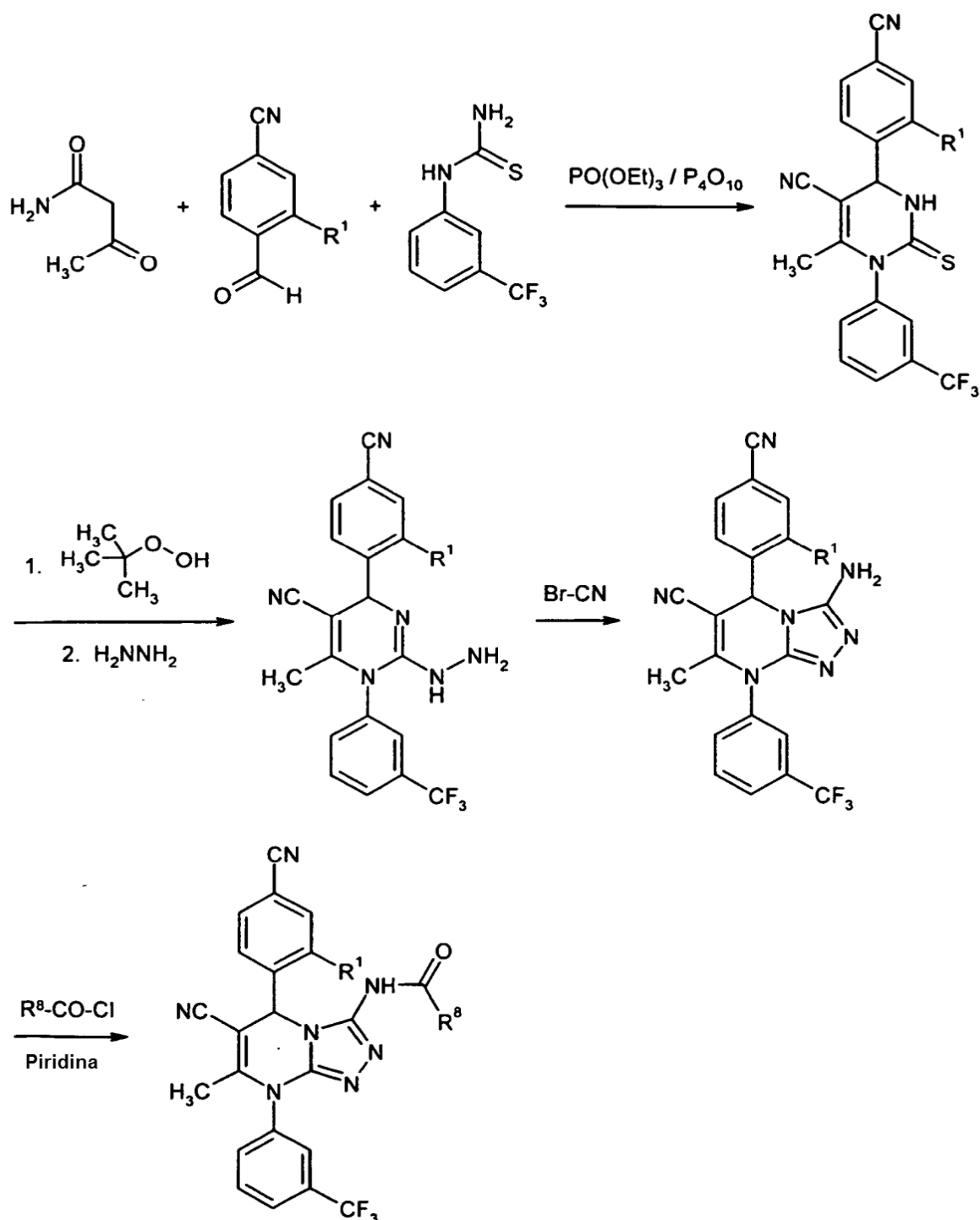


Esquema 6



Esquema 7



Esquema 8

Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacológicas útiles y pueden usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

- 5 Los compuestos según la invención representan inhibidores potentes de bajo peso molecular, no reactivos y selectivos de la elastasa neutrófila humana (HNE) y por tanto son adecuados para el tratamiento y/o la prevención, particularmente de aquellas enfermedades y procesos patológicos en los que está implicada la elastasa neutrófila dentro de un acontecimiento inflamatorio y/o de una reconstrucción tisular y vascular.

- 10 A estos pertenecen en el sentido de la presente invención particularmente enfermedades tales como hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC), el síndrome disneico agudo (SDA), lesión pulmonar aguda (LPA), deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, fibrosis quística (FQ), síndrome coronario agudo (SCA), inflamaciones del músculo cardiaco (miocarditis) y otras enfermedades cardíacas autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), infarto de miocardio, choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca, aneurismas, septicemia (SRIS), fallo multiorgánico (SDMO, FMO), arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (EII, EC, CU), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoides, enfermedades cutáneas inflamatorias así como enfermedades oculares inflamatorias.

Los compuestos según la invención pueden usarse además para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asmáticas de diversa gravedad con avance intermitente o persistente (asma refractario, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma inducido por medicamentos o por el polvo), de múltiples formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinófila), de bronquiolitis obliterante, bronquiectasia, neumonía, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas, tos y resfriados (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamaciones de la mucosa nasal (incluyendo rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora y rinitis alérgica estacional, por ejemplo fiebre del heno) y de pólipos.

Además, los compuestos según la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de lesiones micro y macrovasculares (vasculitis), daño por restablecimiento del riego sanguíneo, trombosis arterial así como venosa, nefropatía diabética y no diabética, de la glomerulonefritis, de la glomerulosclerosis, del síndrome nefrótico, de la nefrosclerosis hipertensiva, de la microalbuminuria, de la insuficiencia renal aguda y crónica, del fallo renal agudo y crónico, cistitis, uretritis, prostatitis, epididimitis, ooforitis, salpingitis, vulvovaginitis, disfunción eréctil, úlcera de Hunner, enfermedad de Peyronie, hipertensión arterial, choque, arritmias auriculares y ventriculares, ataques isquémicos y transitorios, insuficiencia cardíaca, apoplejía, disfunción endotelial, enfermedades de vasos periféricos y cardiovasculares, alteraciones del riego sanguíneo periférico, formación de edemas tales como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal y edema relacionado con insuficiencia cardíaca, restenosis tal como después de terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (ATP), angioplastias transluminales coronarias (ATC), trasplantes cardíacos y operaciones de bypass, en niveles elevados de fibrinógeno y de LDL de baja densidad así como en concentraciones elevadas de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), de dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de triglicéridos plasmáticos postprandiales, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemias combinadas) así como enfermedades metabólicas (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes dependiente de insulina, diabetes no dependiente de insulina, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad (adiposis) y secuelas diabéticas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía), enfermedades cancerígenas (cáncer de piel, tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores de la médula ósea, leucemias, liposarcomas, carcinomas del tracto gastrointestinal, de hígado, de páncreas, de pulmones, de riñones, de uretra, de próstata y del tracto genital así como tumores malignos del sistema linfoproliferativo tales como, por ejemplo, linfoma Hodgkin y no Hodgkin), de enfermedades del tracto gastrointestinal y del abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, prurito anal, diarrea, enfermedad celiaca, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, pancreatitis y colecistitis), de enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), enfermedades inmunitarias, enfermedades tiroideas (hipertireosis), enfermedades cutáneas (psoriasis, acné, eccema, neurodermitis, múltiples formas de dermatitis tales como, por ejemplo, dermatitis abacribus, dermatitis actínica, dermatitis alérgica, dermatitis amoniaca, dermatitis artefacta, dermatitis autogénica, dermatitis atrófica, dermatitis calórica, dermatitis combustionis, dermatitis congelationis, dermatitis cosmética, dermatitis escarótica, dermatitis exfoliativa, dermatitis gangrenosa, dermatitis hemostática, dermatitis herpetiforme, dermatitis liquenoide, dermatitis linearis, dermatitis maligna, dermatitis medimencatosa, dermatitis palmar y plantar, dermatitis parasitaria, dermatitis fotoalérgica, dermatitis fototóxica, dermatitis pustular, dermatitis seborreica, dermatitis solar, dermatitis tóxica, dermatitis ulcerosa, dermatitis veneata, dermatitis infecciosa, dermatitis piógena y dermatitis de tipo rosácea, así como queratitis, bullosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfomas, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), de enfermedades oculares inflamatorias (sacoidosis, blefaritis, conjuntivitis, iritis, uveitis, corioiditis, oftalmitis), enfermedades víricas (causadas por el virus de la gripe, adenovirus y coronavirus, tales como, por ejemplo, VPH, CMVH, VIH, SARS), de enfermedades del hueso esquelético y de las articulaciones así como del músculo esquelético (múltiples formas de artritis tales como, por ejemplo, artritis alcaptonúrica, artritis anquilosante, artritis disintérica, artritis exudativa, artritis fungosa, artritis gonorreica, artritis mutilante, artritis psoriática, artritis purulenta, artritis reumática, artritis serosa, artritis sifilítica, artritis tuberculosa, artritis úrica, artritis villonodular pigmentosa, artritis atípica, artritis hemofílica, artritis crónica juvenil, artritis reumatoide y artritis metastásica, además el síndrome de Still, síndrome de Felty, síndrome de Sjörgen, síndrome de Clutton, síndrome de Poncet, síndrome de Pott y síndrome de Reiter, múltiples formas de artropatías tales como, por ejemplo, artropatía deformante, artropatía neuropática, artropatía ovaripriva, artropatía psoriática y artropatía tábica, esclerosis sistémica, múltiples formas de miopatías inflamatorias tales como, por ejemplo, miopatía epidérmica, miopatía fibrosa, miopatía mioglobínica, miopatía osificante, miopatía osificante neurótica, miopatía osificante progresiva múltiple, miopatía purulenta, miopatía reumática, miopatía triquinosa, miopatía trópica y miopatía tifosa, así como el síndrome de Günther y el síndrome de Münchmeyer), de modificaciones arteriales inflamatorias (múltiples formas de arteritis tales como, por ejemplo, endarteritis, mesarteritis, periarteritis, panarteritis, arteritis reumática, arteritis deformante, arteritis temporal, arteritis craneal,

5 arteritis de células gigantes y arteritis granulomatosa, así como síndrome de Horton, síndrome de Churg-Strauss y arteritis de Takayasu), del síndrome de Muckle-Well, de la enfermedad de Kikuchi, de policondritis, esclerodermia así como de otras enfermedades con un componente inflamatorio o inmunológico, tales como, por ejemplo, cataratas, caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia, lepra, síndrome de Sezar y síndrome paraneoplásico, en reacciones de rechazo después de trasplantes de órganos y para la curación de heridas y angiogénesis particularmente en heridas crónicas.

10 Debido a su perfil de propiedades, los compuestos según la invención son adecuados particularmente para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome disneico agudo (SDA), bronquiectasia, bronquiolitis obliterante, enfisema pulmonar, deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT), fibrosis quística (FQ), septicemia y síndrome de respuesta sistémica-inflamatoria (SRIS), fallo multiorgánico (SDMO, FMO), enfermedades intestinales inflamatorias (EII, enfermedad de Crohn, colitis), bronquitis crónica, asma, rinitis, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias cutáneas y oculares, arteriosclerosis y enfermedades cancerígenas.

15 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

20 Los compuestos según la invención pueden usarse solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. Por tanto, otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- 25 • compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de cinasa, en particular del grupo de los inhibidores de tirosinacina y/o serina/reonina cinasa;
- compuestos que inhiben la degradación y reconstrucción de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP), particularmente inhibidores de estromelina, colagenasas, gelatinasas y agrecanasas (en este documento en particular de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) así como de la metaloelastasa (MMP-12);
- 30 • compuestos que bloquean la unión de serotonina en su receptor, a modo de ejemplo y preferentemente Antagonistas del receptor 5-HT_{2b};
- nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO por inhalación;
- 35 • estimuladores de la guanilato ciclasa soluble independientes de NO pero dependientes de hemo, tales como particularmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- activadores de la guanilato ciclasa soluble independientes de NO y hemo, tales como particularmente los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- 40 • análogos de prostaciclina, tales como a modo de ejemplo y preferentemente iloprost, beraprost, treprostínulo o epoprostenol;
- compuestos que inhiben epóxido hidrolasa soluble (sEH), tales como por ejemplo *N,N'*-diclohexilurea, ácido 12-(3-adamantan-1-il-ureido)dodecanoico o 1-adamantan-1-il-3-{5-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]pentil}urea;
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- 45 • compuestos que inhiben la degradación de guanósín monofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, particularmente inhibidores de PDE 5, tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- 50 • agentes de acción broncodilatadora, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas del receptor beta-adrenérgico, tales como particularmente albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, formoterol o salmeterol, o del grupo de los anticolinérgicos, tales como particularmente, bromuro de ipratropio;
- agentes de acción antiinflamatoria, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los glucocorticoides, tales como particularmente prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o flicasona;

- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
 - principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopeptidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de Rho-cinasa y diuréticos; y/o
 - principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).
- En una forma de realización preferente de la invención se usan los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de cinasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bortezomib, canertinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, lonafamib, pegaptinib, pelitinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, tandutinib, tipifamib, vatalanib, fasudilo, lonidamina, leflunomida, BMS-3354825 o Y-27632.
- En una forma de realización preferente de la invención se usan los compuestos según la invención en combinación con un antagonista del receptor de serotonina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente PRX-08066.
- Por agente de acción antitrombótica se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o dexeane.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxabán, DU-176b, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.
- Por agentes que disminuyen la tensión arterial se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de Rho-cinasa así como de los diuréticos.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa 1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista del receptor mineralocorticoide, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espirolactona o eplerenona.

15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de Rho-cinasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente fasudil, Y-27632, SLX-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A o BA-1049.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida.

20 Por agentes que modifican el metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la CETP, agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, de PPAR-gamma y/o de PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de la lipasa así como de los antagonistas de la lipoproteína(a).

25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna contra CETP (Avant).

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista del receptor tiroideo, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.

50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un adsorbedor polimérico del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.

5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de reabsorción del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), tal como a modo de ejemplo y preferentemente gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.

10 Son objeto adicional de la presente invención fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

15 Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

Para estas vías de administración, los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

20 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos según la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos gastroresistentes o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

25 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o insertando una absorción (por ejemplo por vía inhalativa, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

30 Para los otros modos de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores, aerosoles), pulverizaciones, disoluciones o gotas nasales, comprimidos que van a aplicarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefiere la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral, la intravenosa y la inhalativa.

35 Los compuestos de según la invención pueden convertirse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.

40 En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.

45 Aún así puede ser necesario eventualmente desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo con el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites anteriormente mencionados. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en administraciones individuales a lo largo del día.

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

Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren, siempre que no se indique lo contrario, respectivamente al volumen.

5

A. Ejemplos

Abreviaturas:

	abs.	absoluto
	Ac	acetilo
10	ac.	acuoso, disolución acuosa
	calc.	calculado
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	c	concentración
	cat.	catalítico
15	CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
	d	día(s)
	CCF	cromatografía de capa fina
	dest.	destilado
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
20	DMAP	4- <i>NN</i> -dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	del teórico (en rendimiento)
	ee	exceso enantiomérico
25	ent	enantioméricamente puro, enantiómero
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Et	etilo
	EM-CG	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases
30	hall.	hallado
	Gly	glicina
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HOAc	ácido acético
35	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	EM-AR	espectrometría de masas de alta resolución
	conc.	concentrado
	EM-CL	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
40	MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía de líquidos a presión media
	EM	espectrometría de masas
	MTBE	metil- <i>tert</i> -butiléter
45	NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
	<i>p</i>	para
	Ph	fenil
	quant.	cuantitativo (en rendimiento)
50	rac	racémico, racemato
	TA	temperatura ambiente
	<i>R</i> _t	tiempo de retención (en HPLC)
	P.f.	punto de fusión
	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
55	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido del ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
	UV	espectrometría ultravioleta
60	v/v	proporción volumen a volumen (de una disolución)

Procedimientos de HPLC, EM-CL y EM-CG:

Procedimiento 1 (EM-CL):

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

Procedimiento 2 (EM-CL):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,0 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2,5 min 30% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min-3,0 min-4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (EM-CL):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2 min 65% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A \rightarrow 6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 4 (EM-CL):

Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2 min 65% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A \rightarrow 6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (EM-CL):

Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 0,1 min 90% de A \rightarrow 1,5 min 10% de A \rightarrow 2,2 min 10% de A; flujo: 0.33 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (EM-CL):

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A \rightarrow 0,2 min 100% de A \rightarrow 2,9 min 30% de A \rightarrow 3,1 min 10% de A \rightarrow 5.5 min 10% de A; flujo: 0,8 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (EM-CL):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 0,1 min 90% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,0 min 5% de A \rightarrow 4,01 min 90% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (EM-CL):

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 0,1 min 90% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,0 min 5% de A \rightarrow 4,1 min 90% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 9 (EM-CL):

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 1,2 min 5% de A \rightarrow 2,0 min 5% de A; flujo: 0,40 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 10 (EM-AR):

Instrumento: Agilent 1100 HPLC-System con espectrómetro de masas LTQ Orbitrap (Bremen, Alemania) y una fuente de iones APCI. El aparato se hace funcionar en modo de iones positivos. Para la calibración se usa la mezcla facilitada por el fabricante: cafeína, acetato de L-metionilarginilfenilalanilalanina (MRFA) y Ultramark 1621 en una disolución de acetonitrilo/metanol/agua con ácido acético al 1%. El espectrómetro de masas se hace funcionar a una resolución de 60.000 ($m/z = 400$) (modo "full scan", software Xcalibur 2.0; ThermoScientific, Bremen, Alemania).

Procedimiento 11 (EM-CL):

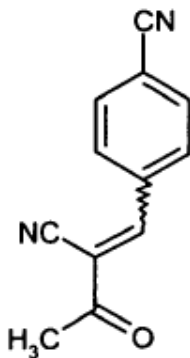
Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2,5 min 30%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

Procedimiento 12 (EM-CG):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min \rightarrow 310°C (mantener 3 min).

15 Compuestos de partida y productos intermedios:**Ejemplo 1A**

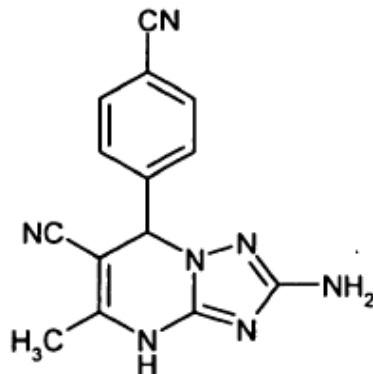
4-(2-Ciano-3-oxobut-1-en-1-il)benzonitrilo



Se dispusieron 4-cianobenzaldehído (360,0 g, 2,75 mol) y 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio (288,5 g, 2,75 mol, 1 eq.; para la preparación véase R. Troschütz, Archiv der Pharmazie 1984, 317, 709-713) en diclorometano (20 litros). Entonces se añadieron ácido acético glacial (196,5 ml, 3,43 mol, 1,25 eq.) y piperidina (27,2 ml, 0,274 mol, 0,1 eq.), y se calentó la mezcla en el separador de agua a reflujo (18 h). La disolución de reacción se lavó después con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio de (5 litros), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en rotavapor. El residuo sólido se agitó en seis veces la cantidad de etanol, entonces se separó por filtración con succión, y se lavaron posteriormente los cristales con etanol y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 427 g (79% d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 0,91$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 280,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 197,3 (100), 278,3 (25) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,05$ (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 8,45 (s, 1H) (señal del grupo metilo solapada por el pico de DMSO).

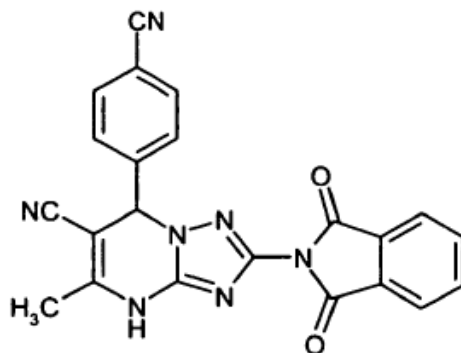
Ejemplo 2A*(rac)*-2-Amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo

- 5 Se suspendieron 4-(2-ciano-3-oxobut-1-en-1-il)benzonitrilo (15,0 g, 76,45 mmol), 3,5-diaminotriazol (15,15 g, 152,90 mmol, 2,0 eq.), D,L-prolina (7,04 g, 61,16 mmol, 0,8 eq.) y tamiz molecular (4 Å, 5 g) bajo argón en una mezcla de diclorometano (800 ml), piridina (800 ml) y DMF (1600 ml) y se agitó durante 3 d. Después se añadieron otra vez 3,5-diaminotriazol (4,0 g, 40,37 mmol, 0,5 eq.) y D,L-prolina (4,0 g, 34,74 mmol, 0,45 eq.) y se agitó la mezcla durante otros 5 d. La mezcla de reacción se filtró entonces y el filtrado se concentró a vacío (producto intermedio 4-[2-ciano-1-(3,5-diamino-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-oxobutil]benzonitrilo).
- 10 El producto intermedio se mezcló con tolueno (500 ml), piridina (300 ml) y ácido 4-toluensulfónico monohidratado (1,1 g, 5,78 mmol, 0,08 eq.) y se calentó a reflujo (1 h). La mezcla de reacción se filtró a continuación, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se mezcló con etanol (300 ml), se suspendió en un baño de ultrasonidos, se agitó y entonces se separó por filtración el sólido. Se agitó otra vez con etanol (300 ml), se separó por filtración y finalmente se secó a alto vacío. Se obtuvieron 16,70 g (78% d. t.) del compuesto del título.
- 15 EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 0,98$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 278,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 276,4 (85) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,15$ (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 3A

- 20 *(rac)*-7-(4-Cianofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



- 25 Se suspendió *(rac)*-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (15 g, 54,1 mmol) bajo argón junto con anhídrido del ácido ftálico (11,22 g, 75,7 mmol, 1,4 eq.) en una mezcla de tolueno (500 ml) y piridina (600 ml), se mezcló con trietilamina (1,51 ml, 10,8 mmol, 0,2 eq.) y se calentó a reflujo durante la noche. Después se añadió más piridina (200 ml), anhídrido del ácido ftálico (8 g, 54,0 mmol, 1,0 eq.) así como trietilamina (1,51 ml, 10,8 mmol, 0,2 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo otra vez durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y el residuo se secó a alto vacío (12 h). El producto bruto se suspendió tres veces sucesivamente en etanol (100 ml), se agitó durante 1 h, se separó por filtración, se lavó con pentano y se secaron a alto vacío. Como producto se obtuvo un sólido beis claro (20 g), que se recrystalizó en DMF/metanol. Para
- 30 ello se disolvió el sólido inicialmente en DMF caliente (250 ml, 150°C) y se vertió entonces lentamente la disolución

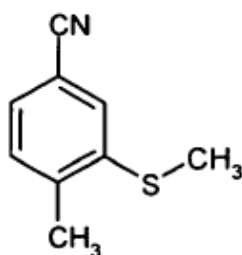
de DMF enfriada con agitación en metanol (1,3 litros), precipitando el producto. El precipitado se separó por filtración y se secó a alto vacío. Después de una nueva precipitación en DMF/metanol se obtuvieron 15,91 g (99% de pureza, 71,5% d. t.) del compuesto del título.

5 EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 0,98$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 408,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 406,4 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,25$ (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,95 (m a, 6H), 11,55 (s, 1H).

Ejemplo 4A

4-Metil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo



10 Procedimiento A:

La reacción se realizó bajo argón. Se dispusieron 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (3000 mg, 22,2 mmol) y metantioato de sodio (1572 mg, 20,2 mmol) en DMF (30 ml), se mezclaron con carbonato de potasio (6973 mg, 50,5 mmol) y se agitaron a reflujo durante la noche. Entonces se concentró la mezcla de reacción, el residuo se suspendió con cloruro de metileno/metanol (10:1) y el carbonato de potasio insoluble en esto se separó por filtración. El filtrado se concentró de nuevo y el residuo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1). Se obtuvieron 2,51 g (64% d. t.) del compuesto deseado.

15

Procedimiento B:

La reacción se realizó con ayuda de un lavador de disolución de hipoclorito. Se dispuso 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (200 g, 1479,9 mmol) en DMF (1,5 litros), se calentó hasta 40°C y se mezcló en porciones (cada una aproximadamente 25 g) con metantioato de sodio (en total 126,8 g, 1627,9 mmol). Durante la adición aumentó la temperatura hasta 100°C. La mezcla de reacción se agitó inicialmente durante 1,5 h en temperatura de baño de 175°C y entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió después en agua (7,5 litros) y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético (respectivamente 1875 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (1875 ml), se concentraron en rotavapor y el residuo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/éster etílico del ácido acético 95:5, aproximadamente 30 litros). Tras la extracción del disolvente en rotavapor y el secado en alto vacío se obtuvieron 172 g (71% d. t.) del compuesto deseado.

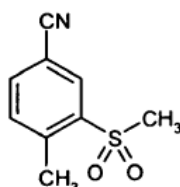
25

EM-CG (procedimiento 12): $R_t = 5,25$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 163,0 (100) $[M]^+$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,30$ (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,58 (s a, 1H).

30 Ejemplo 5A

4-Metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo



Procedimiento A:

Se disolvió 4-metil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo (14050 mg, 80,1 mmol) en diclorometano (700 ml), se enfrió hasta 0°C y se mezcló lentamente con ácido 3-cloroperbenzoico (50923 mg, 206,6 mmol). A continuación se agitó inicialmente durante 40 min a 0°C y entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El ácido 3-clorobenzoico precipitado se separó por filtración, el filtrado se lavó con disolución de hidróxido de sodio 1 N, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:1, 1:2). Se obtuvieron 13,65 g (81% d. t.) del compuesto deseado.

Procedimiento B:

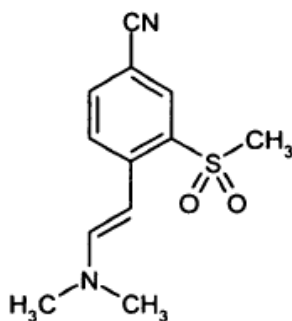
Se disolvió ácido 3-cloroperbenzoico (2501 g, 10144,4 mmol) en 27,2 litros de diclorometano, se enfrió hasta 10°C y se mezcló en porciones con 4-metil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo (552 g, 3381,5 mmol). Tras completar la adición se agitó durante 5 h a TA. El ácido 3-clorobenzoico precipitado se separó por filtración con succión y el sólido se lavó posteriormente con diclorometano (3 litros). Los filtrados combinados se agitaron con disolución de hidróxido de sodio 1 N (15 litros), la mezcla se filtró y la fase orgánica se separó. Ésta se agitó otra vez con disolución de hidróxido de sodio 1 N (15 litros), se separó de la disolución de hidróxido de sodio, se secó y se concentró en rotavapor. El residuo se suspendió en dietiléter (4 litros), se agitó durante 10 min y entonces se filtró. El sólido se lavó posteriormente con algo de dietiléter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 613 g (93% d. t.) del compuesto deseado.

EM-CG (procedimiento 12): $R_t = 6,59$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 195,0 (100) $[M]^+$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,30$ (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,58 (s a, 1H).

Ejemplo 6A

4-[2-(Dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Procedimiento A:

La reacción se realizó bajo argón. Se agitaron 4-metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (13,00 g, 66,6 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (10,315 g, 86,6 mmol) durante 14 h a 140°C en DMF (200 ml). Para completar la reacción se añadió entonces de nuevo 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3,967 g, 33,3 mmol) y se agitó durante otras 24 h a 140°C. La DMF se extrajo entonces en rotavapor y el residuo se hizo reaccionar sin purificación adicional en la siguiente etapa.

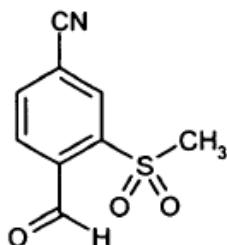
Procedimiento B:

La reacción se realizó bajo argón. Se dispuso 4-metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (612 g, 3134,6 mmol) en DMF (6,12 litros), se mezcló con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (859 g, 7209,5 mmol) y se agitó durante 7 h a 140°C. La mezcla de reacción se vertió entonces en 35 litros de disolución de cloruro de sodio al 10% y se extrajo dos veces con respectivamente 10 litros de éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio (5 litros), se secaron, se concentraron en rotavapor y el residuo se secó durante la noche a alto vacío. De esta manera se obtuvieron 1098 g (98% d. t.) del compuesto deseado.

EM-CG (procedimiento 12): $R_t = 8,95$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 250,0 (10) $[M]^+$.

Ejemplo 7A

4-Formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo

Procedimiento A:

- 5 Se dispuso 4-[2-(dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (16,666 g, 66,6 mmol) en agua/THF (1:1, 500 ml), se mezcló con peryodato de sodio (42,722 g, 199,7 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó posteriormente con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:1). Se obtuvieron 4,6 g (33% d. t.) del compuesto deseado.

Procedimiento B:

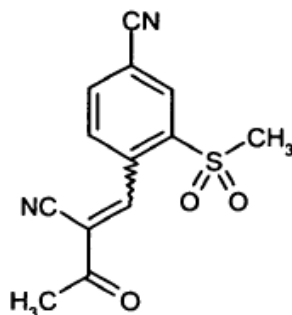
- 15 Se dispuso 4-[2-(dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (1098 g, 3070,5 mmol) en THF/agua (1:1, 13,8 litros), se mezcló con peryodato de sodio (1970 g, 9211,4 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido precipitado se separó por filtración con succión y se lavó posteriormente con éster etílico del ácido acético (17 litros). Los filtrados combinados se mezclaron con agua (17 litros) y tras realizar la extracción se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (8,5 litros) y disolución saturada de cloruro de sodio (8,5 litros), entonces se secó y se concentró en rotavapor. La purificación del residuo se realizó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/éster etílico del ácido acético 9:1, 60 litros).
- 20 Las fracciones de producto se concentraron, el residuo se suspendió en éter de petróleo, entonces se separó por filtración con succión y el sólido se secó a alto vacío durante la noche. De esta manera se obtuvieron 436 g (65% d. t.) del compuesto deseado.

EM-CG (procedimiento 12): $R_t = 6,89$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 191,1 (15) $[M-H]^+$, 161,0 (100).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,57$ (s, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 8A

4-(2-Ciano-3-oxobut-1-en-1-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



- 30 Se dispusieron 4-formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (3,0 g, 14,34 mmol) y 1-cianoprop-1-en-2-olato de sodio (1,66 g, 15,8 mmol, 1,1 eq.; véase R. Troschütz, Archiv der Pharmazie 1984, 317, 709-713) en diclorometano (180 ml). Entonces se añadieron ácido acético glacial (1,03 ml, 18 mmol, 1,25 eq.) y piperidina (142 μ l, 1,43 mmol, 0,1 eq.), y se calentó la mezcla en el separador de agua a reflujo (18 h). La disolución de reacción se lavó entonces una vez con agua (50 ml) y dos veces con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (cada vez 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo sólido se suspendió en seis veces la cantidad de etanol, se separó

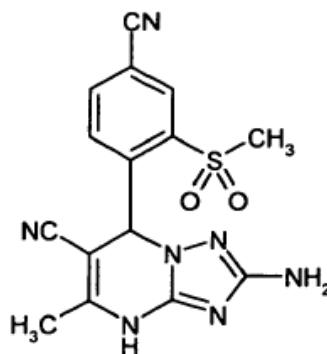
por filtración con succión de nuevo, y se lavaron posteriormente los cristales con etanol y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 2,7 g (70% de pureza, 48% d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 1,29$ min; EM (ESI_{neg}): m/z (%) = 209,4 (100), 273,3 (45) [M-H]⁻.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,55$ (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 8,05 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,9 (s, 1H).

5 Ejemplo 9A

(*rac*)-2-Amino-7-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,2,4-a]pirimidin-6-carbonitrilo



Se suspendieron 4-(2-ciano-3-oxobut-1-en-1-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (1,0 g, 3,65 mmol), 3,5-diaminotriazol (1,08 g, 10,94 mmol, 3,0 eq.), D,L-prolina (214 mg, 2,55 mmol, 0,7 eq.) y tamiz molecular (4 Å, 0,5 g) bajo argón en una mezcla de piridina (20 ml) y DMF (30 ml) y se agitaron durante 3 d. Después se añadió otra vez 3,5-diaminotriazol (361 mg, 3,64 mmol, 1 eq.) y se agitó la mezcla durante otros 5 d. La mezcla de reacción se filtró entonces y el filtrado se concentró a vacío (producto intermedio 4-[2-ciano-1-(3,5-diamino-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-oxobutil]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo).

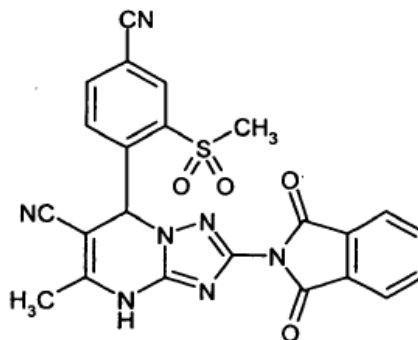
El producto intermedio se mezcló con tolueno (68 ml), piridina (55 ml) y ácido 4-toluensulfónico monohidratado (100 mg, 0,53 mmol, 0,14 eq.) y se calentó a reflujo (1 h). La mezcla de reacción se concentró a continuación a vacío y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se mezcló con etanol (30 ml), se suspendió en baño de ultrasonidos, se agitó, entonces se separó por filtración el sólido y finalmente se secó a alto vacío. Se obtuvieron 673 mg (50% d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 1,00$ min; EM (ESI_{pos}): m/z (%) = 356,1 (100) [M+H]⁺; EM (ESI_{neg}): m/z (%) = 354,2 (100) [M-H]⁻.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,15$ (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 5,40 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

Ejemplo 10A

(*rac*)-7-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



Se suspendió (*rac*)-2-amino-7-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (60 mg, 0,17 mmol) bajo argón junto con anhídrido del ácido ftálico (50,02 mg, 0,34 mmol, 2,0 eq.) en una mezcla de tolueno (4 ml) y piridina (2 ml), se mezcló con trietilamina (4,7 μ l, 0,034 mmol, 0,2 eq.) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a continuación a vacío. El producto se precipitó del residuo

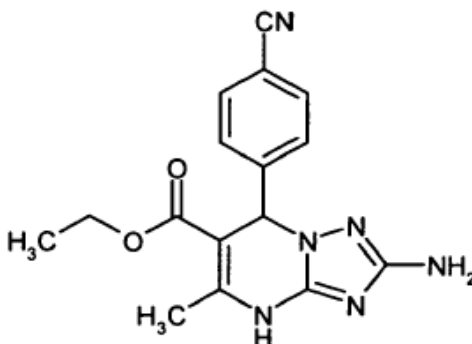
mediante la adición de etanol (2 ml) en baño de ultrasonidos. El precipitado se separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 67 mg (75,6% d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 0,97$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 486,0 (100) $[M+H]^+$, 507,9 (30) $[M-Na]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 484,4 (100) $[M-H]^-$.

- 5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,25$ (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,95 (m, 4H), 8,05 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

Ejemplo 11A

2-Amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



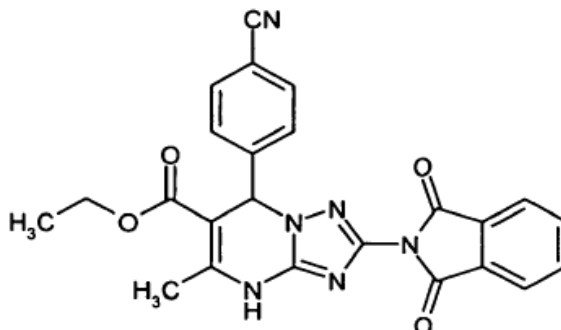
- 10 Se disolvieron 2-(4-cianobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo (12,2 g, 50,1 mmol; preparación véase el documento WO 2004/ 020410-A2, ejemplo 32A) y 1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (6,0 g, 60,5 mmol, 1,2 eq.) bajo una atmósfera de argón en DMF (150 ml). Se añadió hidrogenocarbonato de sodio sólido (30,7 g, 365,6 mmol, 6 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a 63°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se suspendió en etanol y se agitó, entonces el producto se separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron
- 15 12,45 g (76% d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 2,29$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 325,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 323,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,00$ (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 10,6 (s, 1H).

20 Ejemplo 12A

7-(4-Cianofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



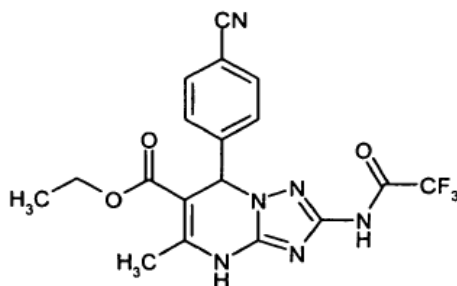
- 25 Se disolvieron 2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (5,0 g, 15,4 mmol) y anhídrido del ácido ftálico (3,4 g, 23,1 mmol, 1,5 eq.) bajo argón en una mezcla de tolueno (400 ml) y piridina (200 ml), se mezclaron con trietilamina (42 μ l, 0,3 mmol, 0,2 eq.) y se calentaron durante 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró después a vacío. El residuo se suspendió en éster etílico del ácido acético (600 ml) y se extrajo dos veces con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (cada vez 150 ml). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El
- 30 producto bruto se suspendió en etanol (100 ml), se agitó durante 12 h, entonces se separó por filtración el sólido y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 6,67 g (95% d. t.) del compuesto del título.

EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,11$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 455,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 453,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,95 (m, 4H), 11,15 (s, 1H).

5 Ejemplo 13A

(rac)-Éster etílico del ácido 7-(4-cianofenil)-5-metil-2-[(trifluoroacetil)amino]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



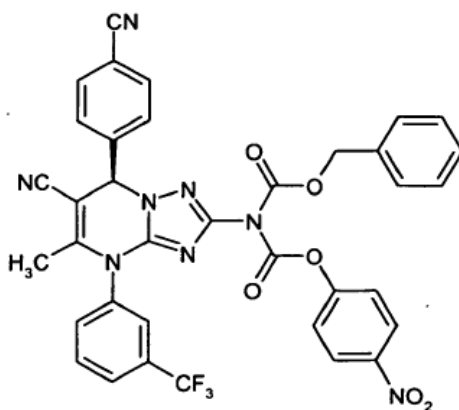
10 Se disolvió 2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol) bajo argón en piridina (1 ml) y se mezcló con anhídrido del ácido trifluoroacético (35 μ l, 0,25 mmol, 1,6 eq.). Tras agitar durante 1 h se separó el disolvente por destilación a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (60,6 mg, 93% d. t.).

15 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,02$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 421,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 419,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 11,1 (s, 1H), 12,0 (s, 1H).

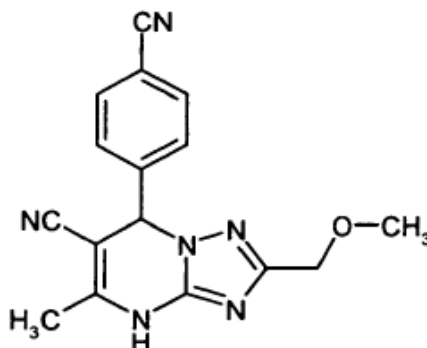
Ejemplo 14A

20 $\{(7R)$ -6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}imidodicarbonato de bencilo y 4-nitrofenilo



25 Bajo una atmósfera de gas protector de argón se añadieron a una disolución de $\{(7R)$ -6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamato de bencilo (30 mg, 54 μ mol; ejemplo 38) en diclorometano seco (2 ml) a 0°C sucesivamente éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico (27,2 mg, 135 μ mol, 2,5 eq.), trietilamina (11,1 mg, 140 μ mol, 2,6 eq.) así como DMAP (0,7 mg, 5,4 μ mol, 0,1 eq.) y se agitó la mezcla entonces durante 5 h. Esta disolución de reacción se usó como tal sin purificación adicional para reacciones posteriores.

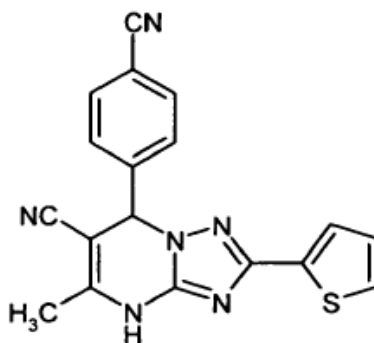
EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,50$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 721,4 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 719,4 (100) $[M-H]^-$.

Ejemplo 15A*(rac)*-7-(4-Cianofenil)-2-(metoximetil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo

5 Se disolvieron 3-(metoximetil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (244 mg, 1,9 mmol) y 4-(2-ciano-3-oxobut-1-en-1-il)benzonitrilo (300 mg, 1,5 mmol, 0,8 eq.) bajo atmósfera de argón en DMF (3 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (803 mg, 9,6 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h a 55°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y entonces se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo como sólido (38,2 mg, 80% de pureza, 7% d. t.).

10 EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,18$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 307,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 305,0 (100) $[M-H]^-$.

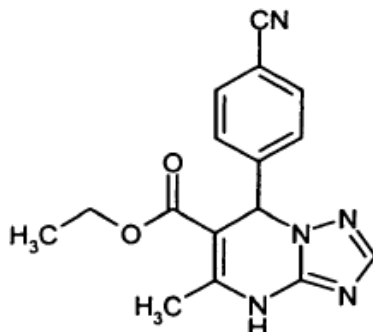
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,2$ (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 11,3 (s, 1H).

Ejemplo 16A15 *(rac)*-7-(4-Cianofenil)-5-metil-2-tiofen-2-il-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo

20 Se disolvieron 3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (318 mg, 1,9 mmol) y 4-(2-ciano-3-oxobut-1-en-1-il)benzonitrilo (300 mg, 1,5 mmol, 0,8 eq.) bajo atmósfera de argón en DMF (3 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (803 mg, 9,6 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h a 55°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo como sólido (73,7 mg, 91% de pureza, 12% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,18$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 344,9 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 343,0 (100) $[M-H]^-$.

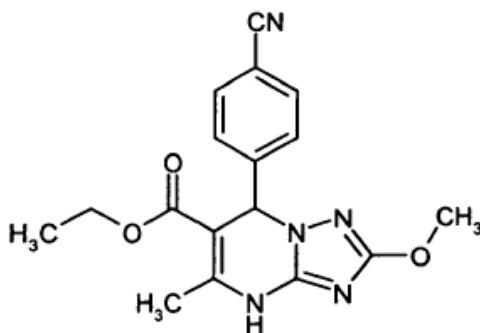
25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,2$ (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 11,4 (s, 1H).

Ejemplo 17A*(rac)*-7-(4-Cianofenil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo

5 Se disolvieron 2-(4-cianobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo (300 mg, 1,2 mmol) y 1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (130 mg, 1,5 mmol, 1,2 eq.) bajo atmósfera de argón en DMF (3 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (518 mg, 6,2 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h a 65°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (233 mg, 50% d. t.).

10 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,67$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 310,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 308,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 18A*(rac)*-7-(4-Cianofenil)-2-metoxi-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo

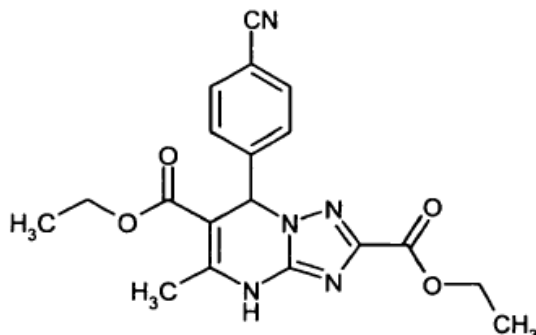
15 Se disolvieron 2-(4-cianobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo (297 mg, 1,2 mmol) y 5-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (153 mg, 1,3 mmol, 1,1 eq.) bajo atmósfera de argón en DMF (2,5 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (513 mg, 6,1 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h a 65°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (191 mg, 42% d. t.).

20 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,77$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 340,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 338,3 (100) $[M-H]^-$.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 19A

(rac)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2,6-di-carboxilato de dietilo



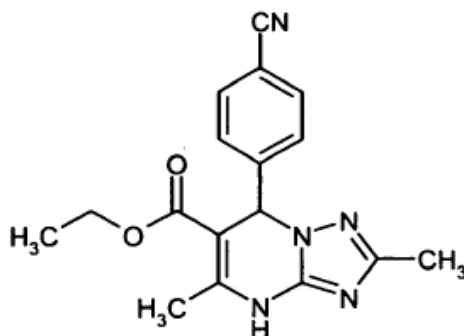
5 Se disolvieron éster etílico del ácido 3-amino-1H-1,2,4-triazol-5-carboxílico (700 mg, 4,4 mmol) y 2-(4-cianobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo (1,18 g, 4,9 mmol, 1,1 eq.) bajo atmósfera de argón en DMF (5 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (1,86 g, 22,1 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó durante 6 h a 55°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (1,3 g, 80% d. t.).

10 EM-CL (procedimiento 3): $R_t = 3,07$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 382,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 380,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 11,1 (s, 1H).

Ejemplo 20A

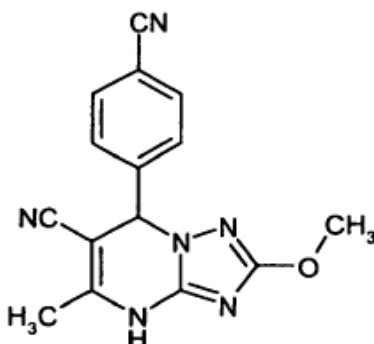
15 (rac)-7-(4-Cianofenil)-2,5-dimetil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



20 Se disolvieron 2-(4-cianobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo (381 mg, 1,6 mmol) y 5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amina (200 mg, 2,0 mmol, 1,3 eq.) bajo atmósfera de argón en DMF (4 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (659 mg, 7,8 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h a 65°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (300 mg, 46% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 1,92$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 324,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 322,1 (100) $[M-H]^-$.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 2,1 (t, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 10,75 (s, 1H).

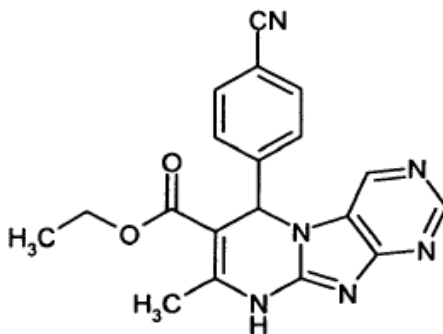
Ejemplo 21A*(rac)*-7-(4-Cianofenil)-2-metoxi-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo

5 Se agitaron 4-(2-ciano-3-oxobut-1-en-1-il)benzonitrilo (500 mg, 2,55 mmol), 3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (291 mg, 2,55 mmol, 1,0 eq.), D,L-prolina (151 mg, 1,27 mmol, 0,5 eq.) y tamiz molecular (4 Å, 0,5 g) bajo argón en una mezcla de piridina (2 ml) y DMF (6 ml) (4 d). Los disolventes se separaron después por destilación a vacío y el residuo se secó durante 12 h a alto vacío (producto intermedio 4-[1-(5-amino-3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-ciano-3-oxobutil]benzonitrilo).

10 El producto intermedio se mezcló con tolueno (30 ml), piridina (20 ml) y ácido 4-toluensulfónico monohidratado (31 mg, 161 μmol, 0,1 eq.) y se calentó a reflujo (1 h). La mezcla de reacción se filtró a continuación, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se mezcló con etanol (10 ml), se suspendió en baño de ultrasonidos, se agitó y entonces el producto se separó por filtración. Se agitó otra vez con etanol (10 ml), se separó por filtración y finalmente se secó a alto vacío. Se obtuvieron 179 mg (37% d. t.) del compuesto del título.

15 EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 1,69$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 293,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 291,2 (100) $[M-H]^-$.

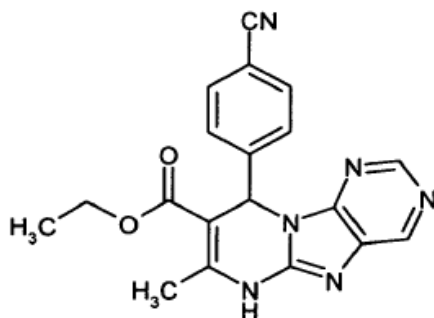
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,15 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 6,2 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 11,25 (s, 1H).

Ejemplo 22A*(rac)*-6-(4-Cianofenil)-8-metil-6,9-dihidropirimido[2,1-f]purin-7-carboxilato de etilo

20 Se disolvieron 7*H*-purin-8-amina (300 mg, 2,2 mmol) y 2-(4-cianobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo (702 mg, 2,9 mmol, 1,3 eq.) bajo una atmósfera de argón en DMF (5 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (932 mg, 11,1 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h a 55°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1% 10:90 → 90:10). El compuesto del título se obtuvo tras la liofilización de las correspondientes fracciones como sólido (430 mg, 54% d. t.). Como producto secundario se produjo el compuesto isomérico *(rac)*-9-(4-cianofenil)-7-metil-6,9-dihidropirimido[1,2-*e*]purin-8-carboxilato de etilo (véase el ejemplo 23A).

25 EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 1,72$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 361,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 359,2 (100) $[M-H]^-$.

30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H), 2,5 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,6 (s, 1H).

Ejemplo 23A*(rac)*-9-(4-Cianofenil)-7-metil-6,9-dihidropirimido[1,2-e]purin-8-carboxilato de etilo

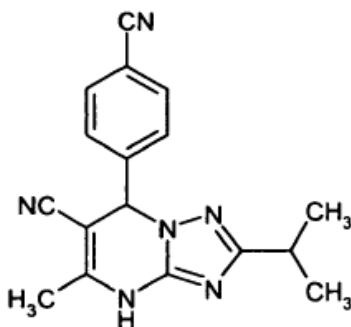
5 El compuesto del título se obtuvo como producto secundario en la preparación del compuesto del ejemplo 22A y se separó en el transcurso de la purificación mediante HPLC descrita allí. Tras liofilización de las correspondientes fracciones se obtuvieron 170 mg (21% d. t.) como sólido.

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 1,87$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 361,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 359,2 (100) $[M-H]^-$.

10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 2,5 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,3 (s, 1H).

Ejemplo 24A

7-(4-Cianofenil)-5-metil-2-(propan-2-il)-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



15 Se disolvieron 3-isopropil-1H-1,2,4-triazol-5-amina (241 mg, 1,9 mmol) y 4-(2-ciano-3-oxobut-1-en-1-il)-benzonitrilo (300 mg, 1,5 mmol, 0,8 eq.) bajo atmósfera de argón en DMF (3 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (803 mg, 9,6 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a 55°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se suspendió en metanol (2 ml), entonces el sólido se separó por filtración y se secó a alto vacío (34 mg, 7% d. t.). El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%), de
20 manera que se obtuvo una segunda fracción de producto (67 mg, 13% d. t.) como sólido.

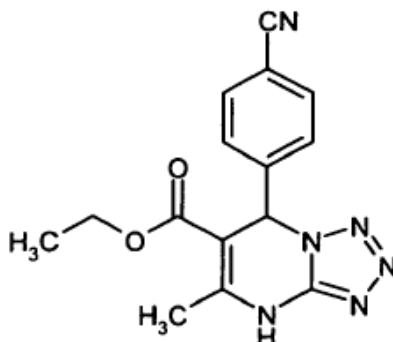
EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,00$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 305,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 303,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,15$ (dd, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 11,2 (s, 1H).

25

Ejemplo 25A

(rac)-Éster etílico del ácido 7-(4-cianofenil)-5-metil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



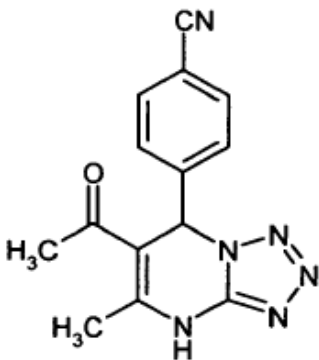
5 Se disolvieron hidrato de 5-amino-1,2,3,4-tetrazol (1,0 g, 9,7 mmol) y 2-(4-cianobenciliden)-3-oxo-butanoato de etilo (2,6 g, 10,7 mmol, 1,1 eq.) bajo una atmósfera de argón en DMF (50 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (4,1 g, 48,5 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h a 55°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se suspendió en etanol y se agitó durante la noche. El producto separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 950 mg (32% d. t.) del compuesto del título.

10 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 2,58$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 311,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 309,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,00$ (t, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 11,40 (s, 1H).

Ejemplo 26A

(rac)-4-(6-Acetil-5-metil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo



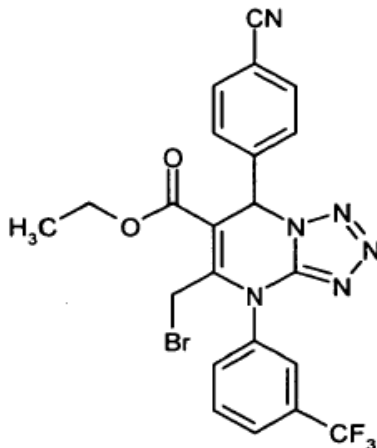
15 Se disolvieron hidrato de 5-amino-1,2,3,4-tetrazol (300 mg, 2,9 mmol) y 4-(2-acetil-3-oxobut-1-en-1-il)benzonitrilo (2,6 g, 10,7 mmol, 1,1 eq.; preparación véase el documento WO 2005/080372-A1, ejemplo 4A) bajo una atmósfera de argón en DMF (15 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (1,2 g, 14,5 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a 62°C. Después se filtró y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y entonces se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). La fracción de producto liofilizada se suspendió en etanol (2 ml), entonces el sólido se separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 150 mg (18,4% d. t.) del compuesto del título.

25 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 1,79$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 281,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 279,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,20$ (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 11,40 (s, 1H) (señal de un grupo metilo solapada por el pico de DMSO).

Ejemplo 27A

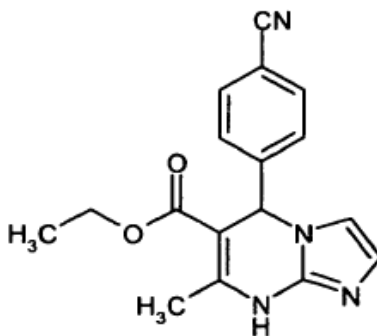
5-(Bromometil)-7-(4-cianofenil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]-pirimidin-6-carboxilato de etilo



- 5 Se disolvió 7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (30 mg, 66,1 μ mol; ejemplo 70) en cloroformo (1 ml) y se mezcló a 0°C en porciones con una disolución de bromo (3 x 11,6 mg, 3 x 72,6 μ mol, 3,3 eq.) en cloroformo. La mezcla se agitó a continuación durante 12 h con calentamiento lento hasta TA. La mezcla se diluyó entonces con cloroformo y se lavó con disolución de tiosulfato de sodio al 10%. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y tras filtración se concentró en rotavapor. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional (35,3 mg, 87% de pureza según EM-CL, 87% d. t.).
- 10 EM-CL (procedimiento 4): R_t = 3,78 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 535,1 (100) $[M+H]^+$.

Ejemplo 28A

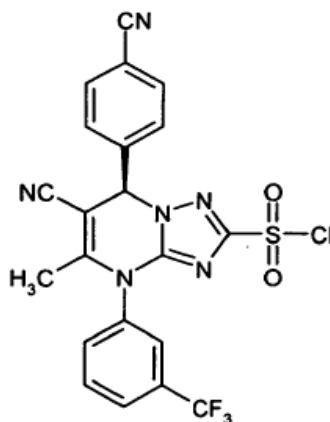
5-(4-Cianofenil)-7-metil-5,8-dihidroimidazol[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



- 15 Se disolvieron 2-(4-cianobenciliden)-3-oxobutanoato de etilo (1,42 g, 5,82 mmol) y 1H-imidazol-2-amin-sulfato (2:1) (1000 mg, 3,78 mmol, 0,65 eq.) bajo atmósfera de argón en DMF (10 ml) y se mezclaron con hidrogenocarbonato de sodio sólido (1,96 g, 23,3 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h a 65°C. Después se filtró a través de tierra de diatomeas y la DMF se separó del filtrado por destilación a vacío. El residuo se mezcló con acetonitrilo (10 ml). El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con etanol y se secó a alto vacío, de manera que se obtuvo una primera fracción de producto (503 mg). El filtrado concentrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%) y se liofilizó. De esta manera se obtuvieron 778 mg como otra fracción de producto (rendimiento total: 71% d. t.).
- 20 EM-CL (procedimiento 6): R_t = 2,66 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 309,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 307,1 (100) $[M-H]^-$.
- 25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,05 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 11,45 (s a, 1H).

Ejemplo 29A

Cloruro de (7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-sulfonilo



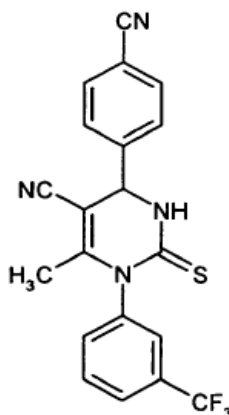
5 Se disolvió (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (400 mg, 1,0 mmol; ejemplo 7, base libre) en una mezcla de ácido acético, ácido clorhídrico conc. y agua (2:1:1, 10 ml) a TA. A -10°C se añadió gota a gota lentamente una disolución de nitrito de sodio (72 mg, 1,0 mmol, 1,1 eq.) en agua (1,1 ml) a la mezcla de reacción. Se dejó calentar lentamente hasta $0-2^{\circ}\text{C}$ y entonces se enfrió de nuevo hasta -10°C . Esta disolución se añadió a una disolución de ácido acético glacial (11 ml) con temperatura regulada previamente hasta -10°C , saturada con gas dióxido de azufre y mezclada con cloruro de cobre (I) (18,8 mg, 0,019 mmol, 0,2 eq.). Se produjo brevemente una reacción violenta. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -10°C , entonces se calentó hasta 15°C y se agitó posteriormente otra vez durante 1 h. Después se enfrió de nuevo la disolución de reacción hasta 0°C . El producto se precipitó, añadiendo gota a gota esta disolución de reacción con agitación en agua helada (60 ml). El precipitado de color beis se separó por filtración, se suspendió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentró a vacío y el residuo se secó a alto vacío. El producto se obtuvo como sólido (415 mg, 63% de pureza, 55% d. t.).

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,39$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 505,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 503,1 (90) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,0$ (s, 3H), 6,5 (s, 1H), 7,7-8,05 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

20 Ejemplo 30A

(rac)-4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-tioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo



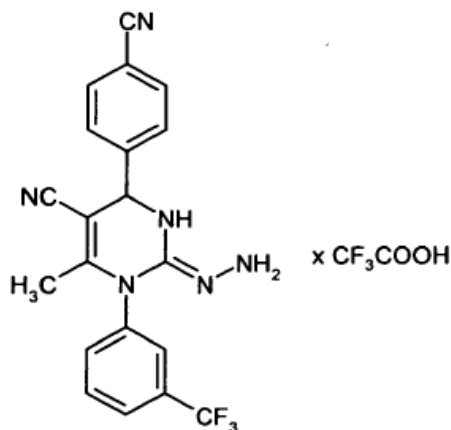
25 Bajo una atmósfera de argón se agitaron éster trietilico del ácido fosfórico (12,4 ml, 73,24 mmol, 8 eq.) junto con pentóxido de difósforo (6,94 g, 48,86 mmol, 5,4 eq.) durante 4 h a 50°C . Entonces se añadieron THF abs. (60 ml), 3-(trifluorometilfenil)tiourea (2,0 g, 9,08 mmol), 4-cianobenzaldehído (2,0 g, 15,26 mmol, 1,7 eq.) así como amida del ácido acético (1,54 g, 15,26 mmol, 1,7 eq.) y la mezcla se calentó durante 12 h a reflujo. Después se concentró la mezcla de reacción a vacío y el residuo se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua). Tras liofilización se obtuvo el compuesto del título como sólido (680 mg, 18% d. t.).

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,27$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 399,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 397,1 (20) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,8$ (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 7,55-7,9 (m, 6H), 8,0 (m, 2H), 11,25 (m a, 1H).

Ejemplo 31A

- 5 Trifluoroacetato de (*rac*)-4-(4-cianofenil)-2-hidrazinil-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropirimidin-5-carbonitrilo



- 10 Se disolvió 4-(4-cianofenil)-6-metil-2-tioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de etanol (10 ml) y tolueno (5 ml). A 0°C se añadió gota a gota hidropéroxido de *tert*-butilo (disolución 3 M en tolueno, 602 μ l, 1,81 mmol, 7,2 eq.). La mezcla se agitó entonces durante 3 h a TA y
 15 posteriormente se mezcló con hidrato de hidrazina (183 μ l, 3,76 mmol, 15 eq.). Tras agitar durante 12 h se añadió posteriormente otra vez disolución de hidropéroxido de *tert*-butilo (3 M en tolueno, 167 μ l, 0,50 mmol, 2 eq.) e hidrato de hidrazina (49 μ l, 1,00 mmol, 4 eq.) y se agitó la mezcla durante otras 3 h. Entonces se concentró la mezcla a vacío ampliamente, se mezcló con agua (2 ml) y se separaron los disolventes orgánicos residuales por destilación. El residuo acuoso se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el compuesto del título como sólido (13,7 mg, 14% d. t.).

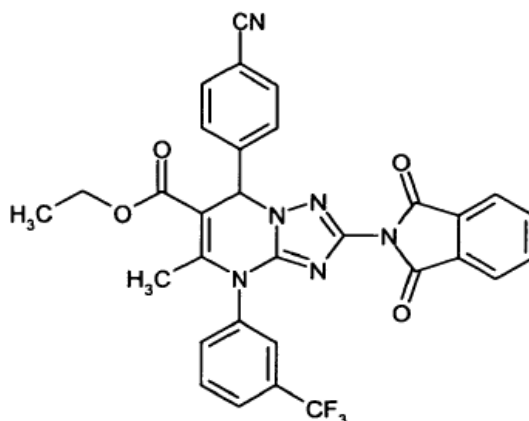
EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 1,45$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 397,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 395,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,8$ (s a, 3H), 5,6 (s a, 1H), 7,55-7,95 (m a, 7H), 8,0 (m, 2H), 8,15 (s a, 1H), 9,3 (s a, 1H).

- 20 **Ejemplos de realización:**

Ejemplo 1

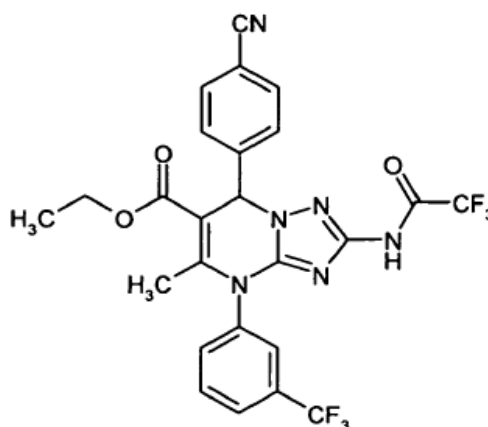
(*rac*)-Éster etílico del ácido 7-(4-cianofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



- 5 Se dispusieron 7-(4-cianofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (50 mg, 0,11 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (63 mg, 0,33 mmol, 3 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (60 mg, 0,33 mmol, 3 eq.) y tamiz molecular (50 mg, 4 Å). Bajo atmósfera de gas protector argón se añadieron diclorometano abs. (2,5 ml), piridina (71 µl, 0,88 mmol) y trietilamina (46 µl, 0,33 mmol, 3 eq.). Tras agitar durante 12 h se añadieron otra vez ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (21 mg, 0,11 mmol, 1 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (20 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) y piridina (36 µl, 0,44 mmol). Tras agitar durante otras 24 h se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó posteriormente con diclorometano y metanol y se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (23,3 mg, 35% d. t.).
- 10 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,95$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 599,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 597,3 (20) $[M-H]^-$.
- RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 7,80-8,05 (m, 11H), 8,25 (s a, 1H).

Ejemplo 2

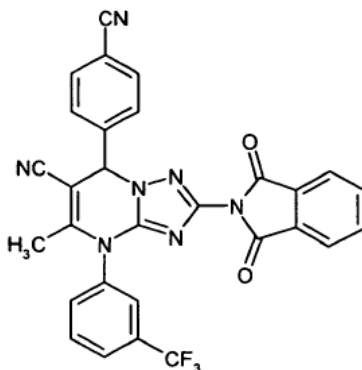
- 15 (rac)-Éster etílico del ácido 7-(4-cianofenil)-5-metil-2-[(trifluoroacetil)amino]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



- 20 Se dispusieron 7-(4-cianofenil)-5-metil-2-[(trifluoroacetil)amino]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (45 mg, 107 µmol) y ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (61 mg, 321 µmol, 3 eq.) junto con acetato de cobre (II) anhidro (58 mg, 321 µmol, 3 eq.) y tamiz molecular (0,1 g, 4 Å) y se suspendieron bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano abs. (3 ml). Entonces se añadieron piridina abs. (69 µl, 856 µmol, 8 eq.) y trietilamina (45 µl, 321 µmol, 3 eq.). Tras agitar durante 12 h se añadieron otra vez ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (20 mg, 107 µmol, 1 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (19 mg, 321 µmol, 1 eq.) y piridina (35 µl, 428 µmol, 4 eq.) y se agitó la mezcla durante otras 24 h. A continuación se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó posteriormente con diclorometano y metanol y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 µm, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (10,3 mg, 17% d. t.).
- 25 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,80$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 565,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 563,2 (100) $[M-H]^-$.
- 30 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,0 (c, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,75-8,00 (m, 5H), 8,2 (s a, 1H), 12,05 (s, 1H).

Ejemplo 3

(rac)-7-[4-Cianofenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



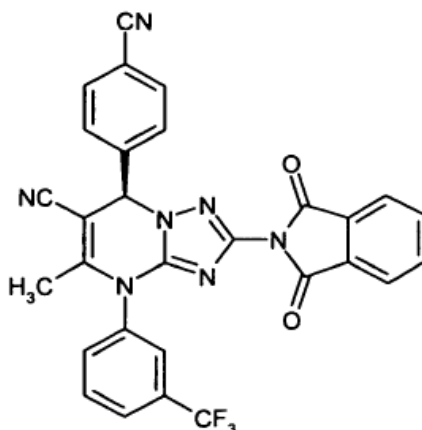
Se agitó (*rac*)-7-[4-cianofenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (12 g, 29,5 mmol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano abs. (600 ml) con tamiz molecular (20 g, 4 Å) durante 1 h. Se añadió ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (16,78 g, 88,4 mmol, 3 eq.) junto con acetato de cobre (II) anhidro (16,05 g, 88,4 mmol, 3 eq.). Entonces se añadieron piridina abs. (400 ml) y trietilamina (12,32 ml, 88,4 mmol, 3 eq.). Se agitó brevemente (5 min), entonces se añadió de nuevo piridina abs. (440 ml) y se agitó la mezcla durante 36 h. Dado que tras esto puedo detectarse aún producto de partida (control de HPLC), se añadieron 2,6-lutidina (3,43 ml, 29,6 mmol, 1 eq.) y una cantidad catalítica (punta de espátula) de cobre activado y bajo una atmósfera de aire seco se agitó durante otras 36 h. Después se dosificaron posteriormente otra vez ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (5,59 g, 29,5 mmol, 1 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (5,35 g, 29,5 mmol, 1 eq.) y trietilamina (4,11 ml, 29,5 mmol, 1 eq.) y entonces se agitó posteriormente la mezcla durante 5 d. A continuación se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad, se fijó el residuo con diclorometano (~500 ml) en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:2). El producto se obtuvo como sólido (3,07 g, 18,1% d. t.).

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,34$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 552,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 550,1 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,05$ (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,80-8,05 (m, 11H), 8,25 (s a, 1H).

Ejemplo 4

(*7R*)-7-(4-Cianofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



Se separó (*rac*)-7-(4-cianofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (6,4 g) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [fase estacionaria: fase quiral de gel de sílice a base del selector poli(*N*-metacriloil-L-isooleucin-3-pentilamida), 430 x 40 mm; preparación de muestras: disolución en 192 ml de acetato de etilo/isohehexano 1:1; flujo: 50 ml/min; detección: 260 nm; volumen de inyección: 5 ml; temperatura: 24°C; eluyente: acetato de etilo/isohehexano 1:1]. El compuesto del título se obtuvo como sólido (3,2 g, 100% d. t.). El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: fase quiral de gel de sílice a base del selector poli(*N*-metacriloil-L-

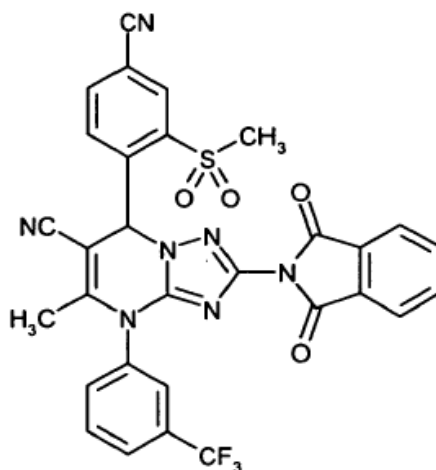
isoleucin-3-pentil-amida), 250 mm x 4,6 mm; eluyente: acetato de etilo/isohehexano 1:1; flujo: 2 ml/min; temperatura: 24°C; detección: 265 nm; $R_t = 2,11$ min; ee > 99,5%].

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,63$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 552,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 550,2 (100) $[M-H]^-$.

5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,80-8,00 (m, 11H), 8,25 (s a, 1H).

Ejemplo 5

(*rac*)-7-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



10 Se agitó (*rac*)-7-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (600 mg, 1,2 mmol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano abs.(50 ml) con tamiz molecular (0,5 g, 4 Å) durante 15 min Se añadió ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (704 mg, 3,7 mmol, 3 eq.) junto con acetato de cobre (II) anhidro (673 mg, 3,7 mmol, 3 eq.). Entonces se añadieron piridina abs. (60 ml) y trietilamina (571 μ l, 3,7 mmol, 3 eq.) y se agitó la mezcla durante 15

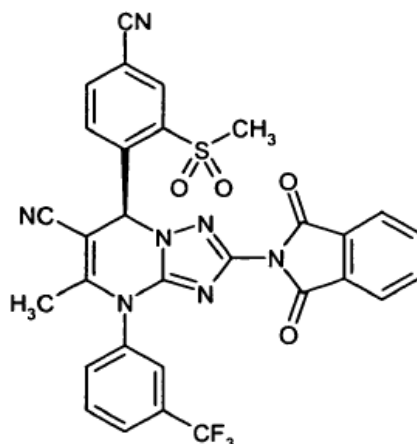
12 h. A continuación se añadió 2,6-lutidina (864 μ l, 7,4 mmol, 6 eq.) y se agitó la mezcla de reacción inicialmente durante otras 12 h bajo una atmósfera de aire seco y entonces se dejó durante 3 d bajo atmósfera de argón. Después se añadieron otra vez ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (235 mg, 1,2 mmol, 1 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (225 mg, 1,2 mmol, 1 eq.), 2,6-lutidina (432 μ l, 3,7 mmol, 3 eq.) así como una cantidad catalítica (punta de la espátula) de cobre activado y se agitó la mezcla durante 5 d bajo una atmósfera de aire seco. A continuación se 20

concentró la mezcla de reacción hasta sequedad, se fijó el residuo con diclorometano (~50 ml) en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:2). El producto se obtuvo como sólido (102 mg, 13,1% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,56$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 630,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 628,0 (100) $[M-H]^-$.

25 Ejemplo 6

(7S)-7-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo

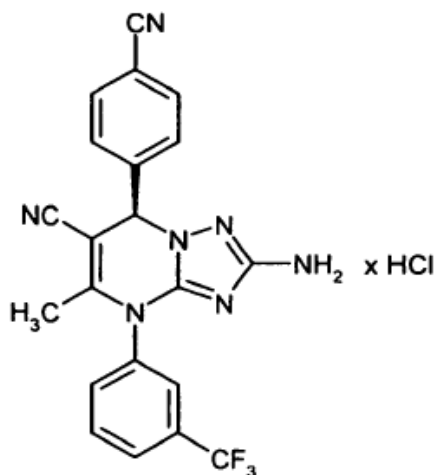


Se separó (*rac*)-7-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (100 mg) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [fase estacionaria: fase quiral de gel de sílice a base del selector poli(N-metacriloil-L-isoileucin-3-pentilamida), 250 x 20 mm; preparación de muestras: disolución en 10 ml de acetato de etilo; flujo: 25 ml/min; detección: 260 nm; volumen de inyección: 0,5 ml; temperatura: 24°C; eluyente: acetato de etilo/isohehexano 1:3]. El compuesto del título se obtuvo como sólido (43 mg, 86% d. t.). El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: fase quiral de gel de sílice a base del selector poli(N-metacriloil-L-isoileucin-3-pentil-amida), 250 mm x 4,6 mm; eluyente: acetato de etilo/isohehexano 1:3; flujo: 2 ml/min; temperatura: 24°C; detección: 265 nm; R_t = 11,19 min; ee >99,5%].

Para otros datos analíticos véase el compuesto racémico (ejemplo 5).

Ejemplo 7

Clorhidrato de (*7R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



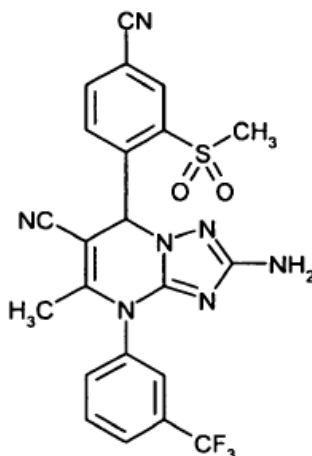
Se dispuso (*7R*)-7-(4-cianofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (1,39 g, 2,5 mmol) bajo atmósfera de gas protector argón en etanol abs. (35 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (208 μ l, 4,3 mmol, 1,7 eq.) y se calentó la mezcla durante 1 h a 85°C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF (30 ml) y ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y entonces se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 200 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-0,1 % TFA). Tras liofilización se obtuvo la base libre del compuesto del título como sólido (1,03 g, 97% d. t.). El liofilizado se suspendió en una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4 N, 20 ml) y de nuevo se concentró hasta sequedad. Este proceso se repitió otra vez. El residuo se suspendió en agua (25 ml) y acetonitrilo (5 ml) y se liofilizó de nuevo.

EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,20 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 422,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 420,1 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,95 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 8

(*rac*)-2-Amino-7-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



5

Se dispuso (*rac*)-7-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (10 mg, 16 μmol) en un tubo de vidrio resistente a la presión en etanol abs. (3 ml). Se añadieron hidrato de hidrazina (1,3 μl, 27 μmol, 1,7 eq.) y se calentó la mezcla durante 1 h hasta 85°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se suspendió en DMF (1 ml), se mezcló con ácido clorhídrico 1 N (32 μl, 2 eq.) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 10 μm, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (7,9 mg, cuant.).

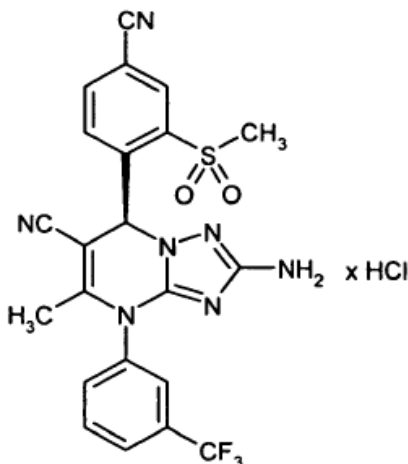
10

EM-CL (procedimiento 5): R_t = 1,11 min; EM (ESIpos): *m/z* (%) = 500,1 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): *m/z* (%) = 498,4 (100) [M-H]⁻.

15

Ejemplo 9

Clorhidrato de (7S)-2-amino-7-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



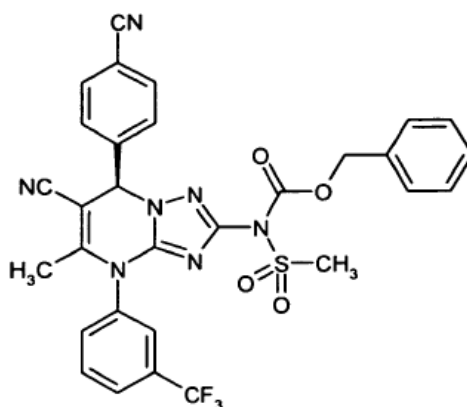
5 Se dispuso (7S)-7-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (45 mg, 71,5 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en etanol abs. (2,5 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (6 μl , 121,5 mmol, 1,7 eq.) y se calentó la mezcla durante 1 h hasta 85°C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF (1 ml) y ácido clorhídrico 1 N (0,143 ml) y entonces se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo la base libre del compuesto del título como sólido (30 mg, 84% d. t.). El liofilizado se suspendió en una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (4 N, 2 ml) y se secó de nuevo hasta sequedad. Este proceso se repitió otra vez. El residuo se suspendió en agua (2 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) y se liofilizó de nuevo.

15 EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,12$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 500,0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 498,7 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,0$ (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 5,55 (s a, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,70-8,45 (m, 7H).

Ejemplo 10

{{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}(metilsulfonil)carbamato de bencilo



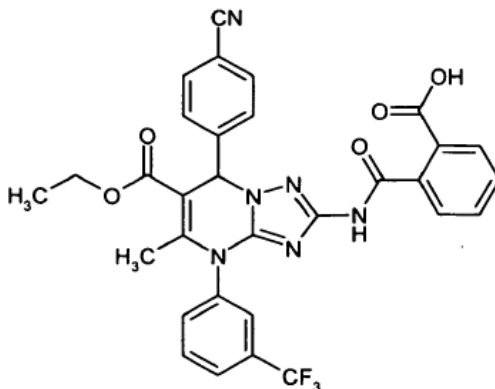
20 Bajo atmósfera de gas protector argón se añadieron a temperatura ambiente a una disolución de ((7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)(metilsulfonil)carbamato de bencilo (20 mg, 36 μmol ; ejemplo 38) en piridina seca (2 ml) y THF (2 ml) trietilamina (11,1 mg, 140 μmol , 2,6 eq.) así como cloruro de metansulfonilo (41 mg, 360 μmol , 10 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 200 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (17,4 mg, 72% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,71$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 634,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 632,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,95$ (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 5,15 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,65 (m, 1H), 7,80-7,95 (m, 5H), 8,15 (s a, 1H).

5 Ejemplo 11

Ácido 2-({7-(4-cianofenil)-6-(etoxicarbonil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamoil)benzoico



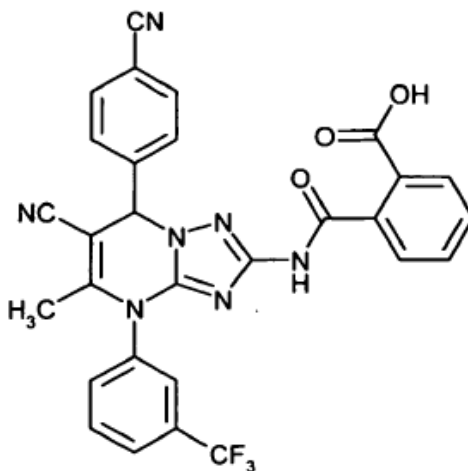
A una disolución de 7-(4-cianofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (50,0 mg, 83,5 μ mol; ejemplo 1) en etanol (6,25 ml) se añadieron agua (1 ml) y carbonato de potasio (23,1 mg, 167 μ mol, 2 eq.). La mezcla de reacción se calentó en un tubo de vidrio cerrado, resistente a la presión hasta 50°C. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N (670 μ l, 670 μ mol, 8 eq.), se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 μ m, 250 x 30 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1% 10:90 \rightarrow 100:0). Se obtuvo el producto como sólido (45 mg, 87% d. t.).

EM-CL (procedimiento 3): $R_t = 3,66$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 617,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 615,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 4,00 (c, 2H), 6,45 (s a, 1H), 7,30-8,20 (m, 12H), 10,80 (s a, 1H), 12,85 (s a, 1H).

20 Ejemplo 12

Ácido 2-({6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamoil)benzoico



A una disolución de 7-(4-cianofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (25,0 mg, 45,3 μmol ; ejemplo 3) en etanol (3,4 ml) se añadieron agua (0,5 ml) y carbonato de potasio (8,1 mg, 59 μmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo de vidrio cerrado, resistente a la presión hasta 55°C. Hasta completar la reacción se añadió en dos porciones individuales

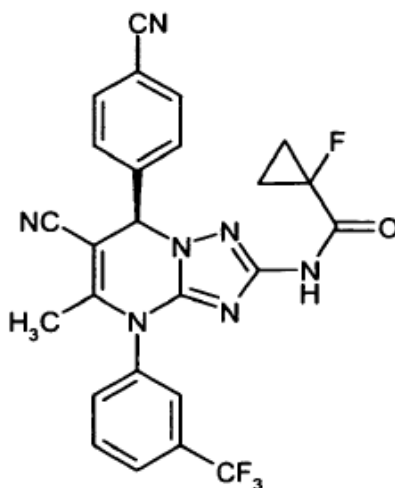
5 carbonato de potasio adicional (en total 5 mg, 36 μmol) y se calentó de nuevo hasta 55°C. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N (180 μl , 180 μmol), se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 250 x 30 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1% 10:90 \rightarrow 100:0). Se obtuvo el producto como sólido (24,8 mg, 96% d. t.).

10 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,27$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 570,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 568,1 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 6,45 (s a, 1H), 7,30-8,20 (m, 12H), 10,85 (s a, 1H), 12,85 (s a, 1H).

Ejemplo 13

N-((7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-1-fluorociclopropancarboxamida



15 Se disolvió clorhidrato de (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió en dos porciones una disolución de cloruro del ácido 1-fluorociclopropancarboxílico (20 mg, 165 μmol , 2,5 eq.) en THF abs. (1 ml) y se agitó la mezcla durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró

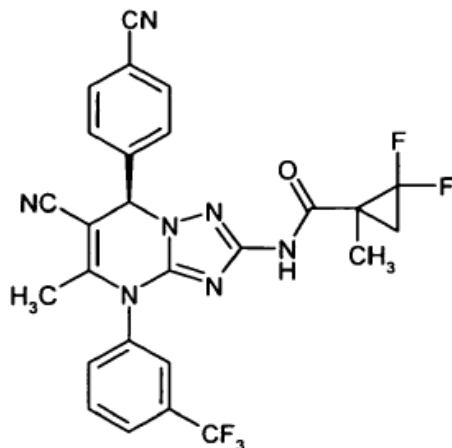
20 entonces a vacío y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μm , 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (29,5 mg, 89% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,03$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 508,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 506,2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

25 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,10$ -1,35 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H), 10,60 (s a, 1H).

Ejemplo 14

N-{(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}-2,2-difluoro-1-metilciclopropancarboxamida



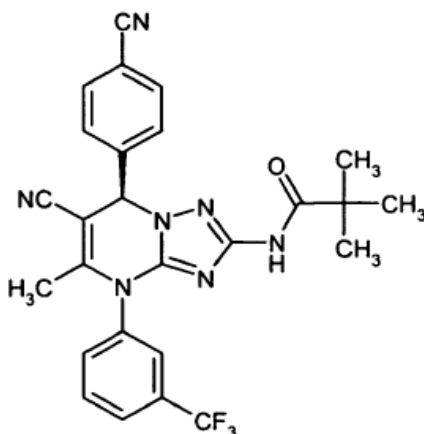
- 5 Se disolvió clorhidrato de (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió en dos porciones una disolución de cloruro del ácido 2,2-difluoro-1-metilciclopropancarboxílico (25 mg, 165 μ mol, 2,5 eq.) in abs. THF (1 ml). Después de que el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostrara una amplia reacción (3 h), se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μ m, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (26,8 mg, 76% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,10$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 540,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 538,2 (100) $[M-H]^-$.

- 15 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,30$ (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,70 (s a, 1H).

Ejemplo 15

N-{(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida



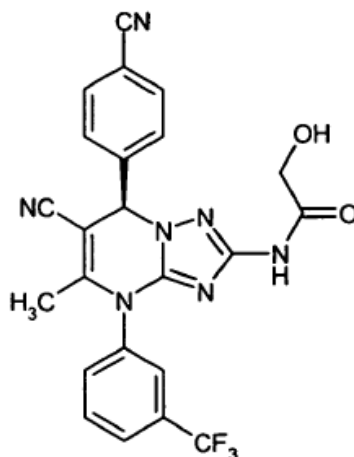
- 20 Se disolvió clorhidrato de (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió en dos porciones una disolución de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (20 mg, 164 μ mol, 2,5 eq.) en THF abs. (1 ml). Después de que el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostrara una amplia reacción (12 h), se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μ m, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (26,9 mg, 81% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,10$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 506,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 504,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,05$ (s, 9H), 1,95 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H).

5 Ejemplo 16

N-{((7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)-2-hidroxiacetamida



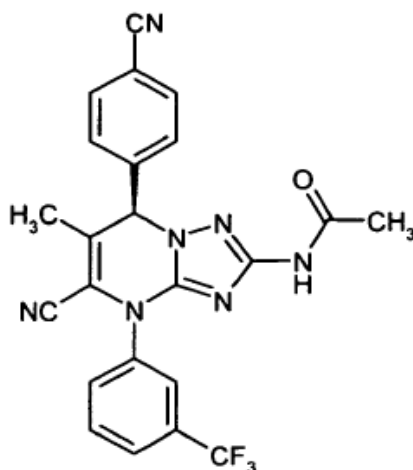
10 A una disolución de acetato de 2-((7*R*)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-ilamino)-2-oxoetilo (10,0 mg, 19,2 μ mol; ejemplo 31) en THF (625 μ l) se añadió a TA una disolución de hidróxido de litio (2,3 mg, 95,9 μ mol, 5 eq.) en agua (125 μ l). Tras agitar durante 1 h se detectó la reacción completa. La mezcla de reacción se mezcló con ácido clorhídrico 1 N (153 μ l, 8 eq.) y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μ m, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (6,5 mg, 71% d. t.).

15 EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,06$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 479,9 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 477,9 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,95$ (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,05 (s, 1H).

Ejemplo 17

20 *N*-{((7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)acetamida



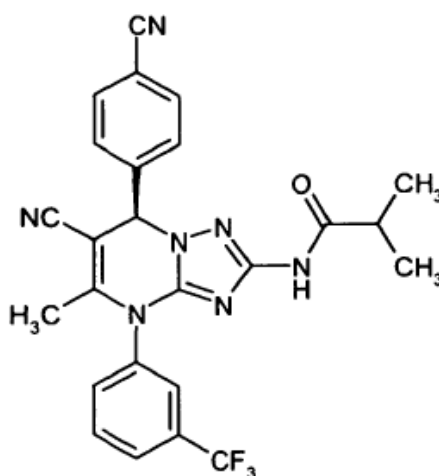
5 Se disolvió clorhidrato de (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (22 mg, 48 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (5 ml). A temperatura ambiente se añadió anhídrido de ácido acético (98 mg, 960 μ mol, 20 eq.). Después de que el control de la reacción mediante análisis por CCF mostrara una amplia reacción (algunas horas), se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 200 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (20,6 mg, 93% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,19 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 464,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 462,1 (100) $[M-H]^-$.

10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,40 (s a, 1H).

Ejemplo 18

N-{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}-2-metilpropanamida



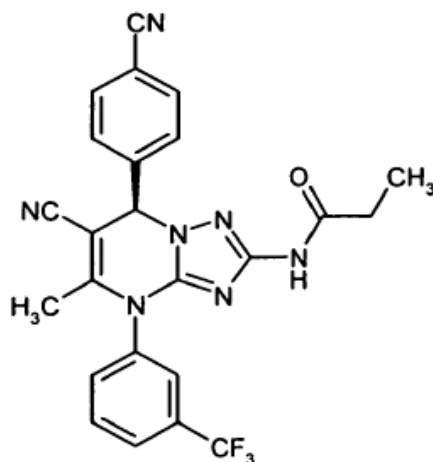
15 Se disolvió clorhidrato de (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro de isobutirilo (21 mg, 107 μ mol, 3 eq.). Tras agitar durante 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (24,5 mg, 76% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,37 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 492,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 490,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,90 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,35 (s a, 1H).

25 Ejemplo 19

N-{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}propanamida



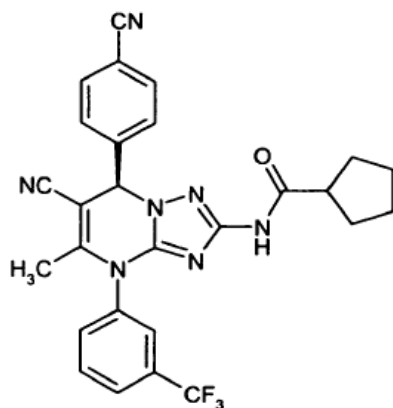
5 Se disolvió clorhidrato de (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (40 mg, 87 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (2 ml). A temperatura ambiente se añadió anhídrido de ácido propiónico (227 mg, 1747 μ mol, 20 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (32,6 mg, 78% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,28$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 478,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 476,2 (100) $[M-H]^-$.

10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,90$ (t, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,15 (c, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,35 (s a, 1H).

Ejemplo 20

N-{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}ciclopentancarboxamida



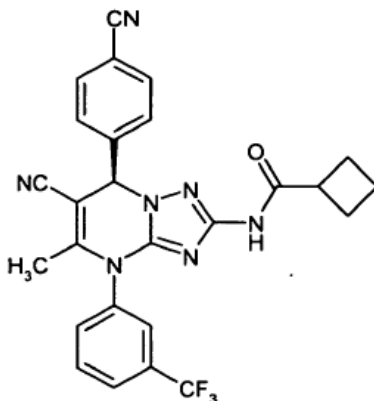
15 Se disolvió clorhidrato de (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro del ácido ciclopentancarboxílico (26 mg, 197 μ mol, 3 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (14,6 mg, 41% d. t.).

20 EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,12$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 518,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 516,3 (100) $[M-H]^-$.

25 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,85-1,70$ (m, 8H), 2,00 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,70-8,00 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,40 (s a, 1H).

Ejemplo 21

N-{(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)ciclobutancarboxamida



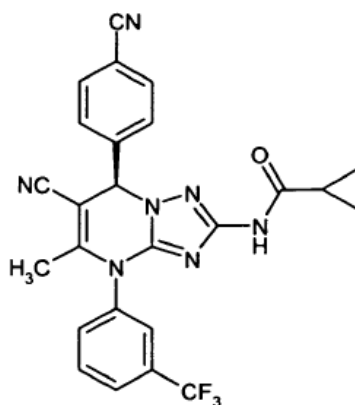
- 5 Se disolvió clorhidrato de (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro del ácido ciclobutancarboxílico (23 mg, 193 μ mol, 3 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (21,9 mg, 68% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,45 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 504,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 502,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,40-2,10 (m, 6H), 2,00 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,25 (s a, 1H).

15 **Ejemplo 22**

N-{(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)ciclopropancarboxamida



- 20 Se disolvió clorhidrato de (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro del ácido ciclopropancarboxílico (20 mg, 192 μ mol, 3 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (11,8 mg, 38% d. t.).

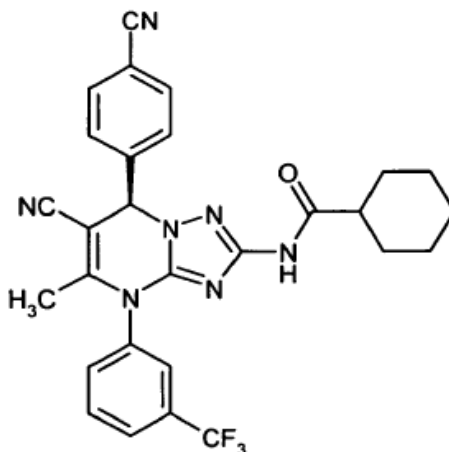
- 25 EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,34 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 490,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 488,0 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,65 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s

a, 1H), 10,70 (s a, 1H).

Ejemplo 23

N-{(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}ciclohexancarboxamida



5

Se disolvió clorhidrato de (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (13 mg, 28 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (0,65 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro del ácido ciclohexancarboxílico (8,3 mg, 57 μ mol, 2 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 20 x 50 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (12,5 mg, 83% d. t.).

10

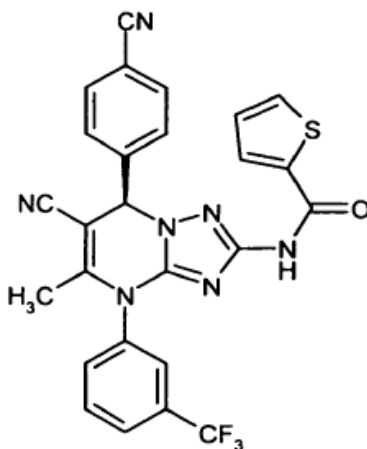
EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,59 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 532,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 530,2 (100) $[M-H]^-$.

15

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,00-1,30 (m, 5H), 1,50-1,70 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 2,20 (m a, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,30 (s a, 1H).

Ejemplo 24

N-{(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}tiofen-2-carboxamida



20

Se disolvió clorhidrato de (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro del ácido tiofen-2-carboxílico (29 mg, 197 μ mol, 3 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (9,6 mg, 28% d. t.).

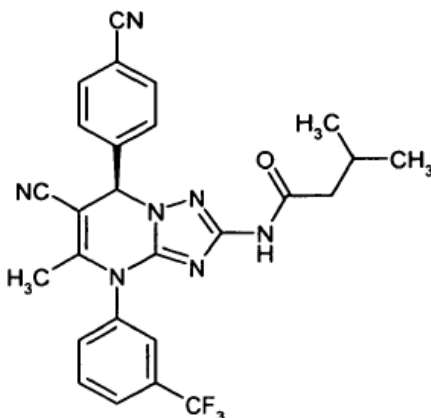
25

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,49$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 532,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 530,1 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,75-8,00 (m, 9H), 8,20 (s a, 1H), 10,85 (s a, 1H).

5 Ejemplo 25

N-{*(7R)*-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}-3-metilbutanamida



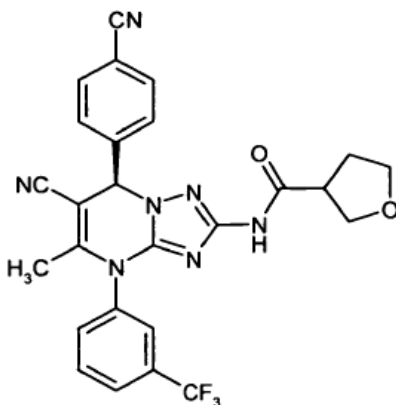
10 Se disolvió clorhidrato de *(7R)*-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro de isovalerilo (24 mg, 197 μ mol, 3 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 20 x 50 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (22,4 mg, 68% d. t.).

15 EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,08$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 506,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 504,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,80$ (d, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,35 (s a, 1H).

Ejemplo 26

20 *N*-{*(7R)*-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}tetrahidrofuran-3-carboxamida



25 Se disolvió clorhidrato de *(7R)*-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro del ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (26 mg, 197 μ mol, 3 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró

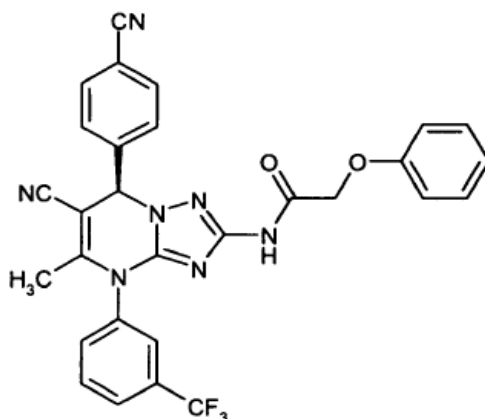
a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 250 x 30 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (21,1 mg, 62% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,24$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 520,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 518,2 (100) $[M-H]^-$.

- 5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,90$ (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 3,50-3,80 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,55 (s a, 1H).

Ejemplo 27

N-{(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}-2-fenoxiacetamida



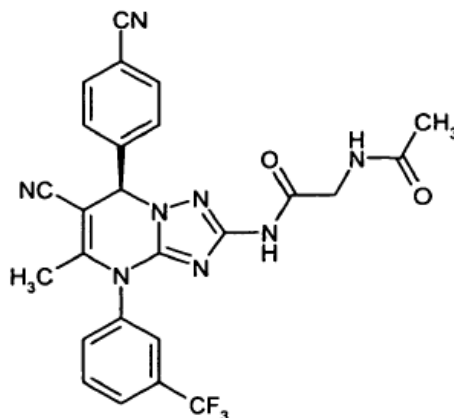
- 10 Se disolvió clorhidrato de (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro de fenoxiacetilo (21 mg, 197 μ mol, 3 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μ m, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (20,9 mg, 56% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,17$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 556,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 554,3 (100) $[M-H]^-$.

- 20 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,80 (t, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,70 (s a, 1H).

Ejemplo 28

*N*²-Acetil-*N*-{(7*R*)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}glicinamida



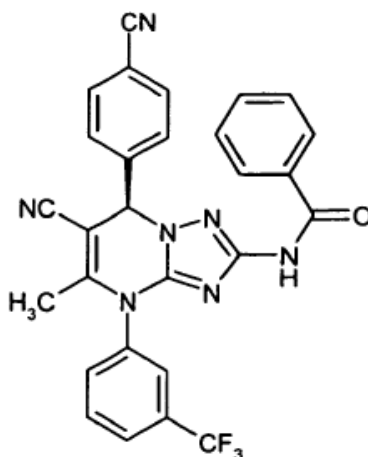
5 Se disolvió clorhidrato de (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (13 mg, 28 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (2,0 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro del ácido acetamidoacético (8 mg, 57 μ mol, 2 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (9,6 mg, 65% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,06 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 521,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 519,2 (100) $[M-H]^-$.

10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 3,65 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 8H), 8,20 (s a, 1H), 10,45 (s a, 1H).

Ejemplo 29

N-{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}benzamida



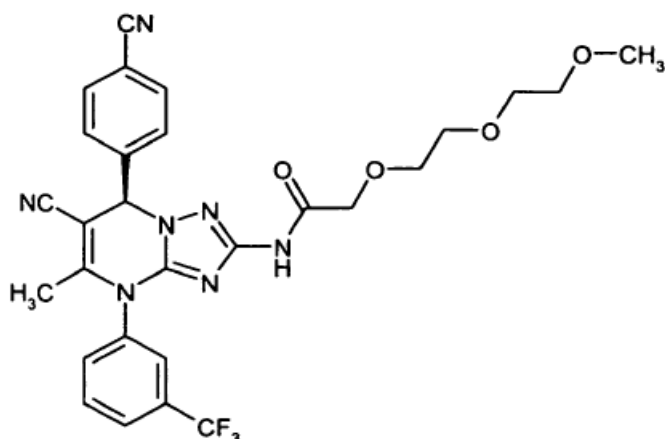
15 Se disolvió clorhidrato de (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (13,5 mg, 29 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,0 ml). A temperatura ambiente se añadió anhídrido del ácido benzoico (11 mg, 47 μ mol, 1,6 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 μ m, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (3,5 mg, 23% d. t.).

20 EM-CL (procedimiento 5): R_t = 1,27 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 526,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 524,4 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,00 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,70-7,95 (m, 9H), 8,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

25 Ejemplo 30

N-{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}-2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]acetamida



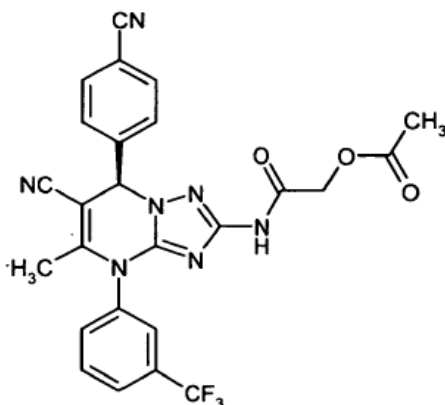
5 Se disolvió clorhidrato de (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (14 mg, 31 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (0,7 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro del ácido 2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]acético (12 mg, 61 μmol , 2 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (12,4 mg, 70% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,29$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 582,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 580,2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,30-3,50 (m, 8H), 3,90 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,70-8,00 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,15 (s a, 1H).

Ejemplo 31

Acetato de 2-((7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)amino)-2-oxoetilo



15 Se disolvió clorhidrato de (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1,5 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro del ácido acetoxiacético (37 mg, 262 μmol , 4 eq.). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (19,6 mg, 57% d. t.).

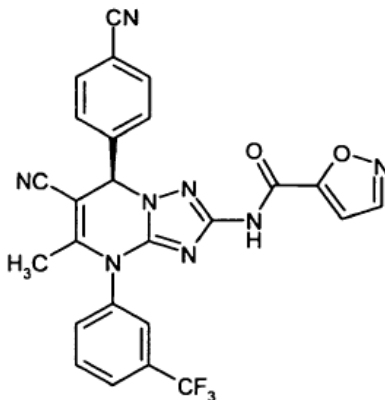
EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,30$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 522,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 520,2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,95$ (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 4,45 (s a, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,70 (s a, 1H).

25

Ejemplo 32

N-{((7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)isoxazol-5-carboxamida



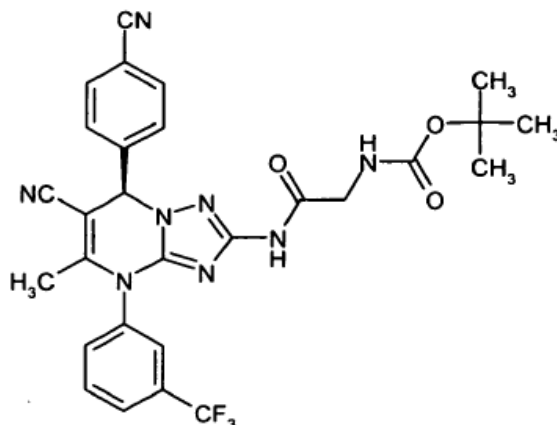
- 5 Se disolvió clorhidrato de (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 66 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (2 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro del ácido isoxazol-5-carboxílico (26 mg, 197 μ mol, 3 eq.) y se agitó la mezcla durante la noche. Después de que el control de HPLC mostrara una amplia reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetoneitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (5 mg, 15% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 1,92 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 517,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 515,1 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,00 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 11,35 (s, 1H).

15 Ejemplo 33

[2-((7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)amino)-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo

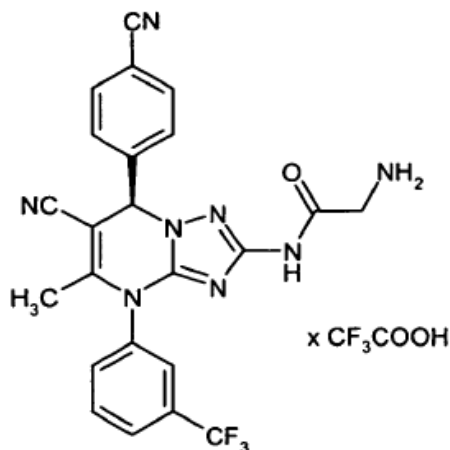


- 20 Se disolvieron *N*-Boc-Gly-OH (5 mg, 28 μ mol) y NMM (5,3 mg, 52 μ mol, 2,4 eq.) bajo atmósfera de gas protector argón en THF abs. (1 ml) y se mezclaron a $-15^\circ C$ con cloroformiato de isobutilo (4,2 mg, 31 μ mol, 1,4 eq.) (disolución A). A $-78^\circ C$ se añadieron clorhidrato de (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (10 mg, 22 μ mol) y NMM (2,2 mg, 22 μ mol, 1 eq.) y se agitó la mezcla durante la noche con calentamiento lento hasta TA. Dado que no pudo detectarse una reacción completa, se añadió de nuevo una disolución del tipo A, compuesta de respectivamente 285 μ mol de *N*-Boc-Gly-OH, cloroformiato de isobutilo y NMM en THF abs., a $-15^\circ C$ y se agitó la mezcla con calentamiento hasta TA durante 3 d. Entonces se purificó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetoneitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (6,3 mg, 50% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,01$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 523,1 (100), 579,2 (80) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 577,3 (100) $[M-H]^-$.

Ejemplo 34

5 Trifluoroacetato de *N*-{(7*R*)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}glicinamida



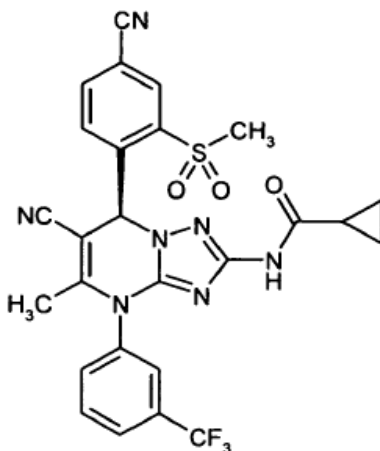
10 Se disolvió [2-((7*R*)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-ilamino)-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (6,4 mg, 11 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano seco (5 ml). A temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la mezcla durante 40 min. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (~6 mg, cuant.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 1,51$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 479,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 477,1 (100) $[M-H]^-$.

15 RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 3,60 (s a, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 9H), 8,20 (s a, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 35

N-{(7*S*)-6-Ciano-7-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}ciclopropancarboxamida



20 Se disolvió clorhidrato de (7*S*)-2-amino-7-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (16 mg, 30 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (1 ml). A temperatura ambiente se añadió en dos porciones cloruro del ácido ciclopropancarboxílico (respectivamente 3,7 mg, 36 μ mol, 1,2 eq.). Después de que el control de HPLC mostrara una amplia reacción (12 h), se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Macherey & Nagel Gravity C18, 21 x 300 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como

25

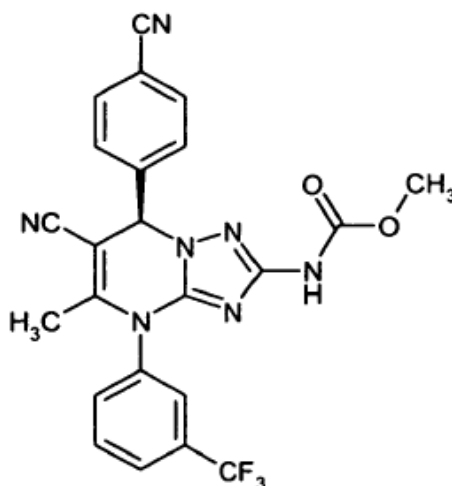
sólido (11,2 mg, 66% d. t.).

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,19$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 568,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 566,2 (100) $[M-H]^-$.

5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,65$ (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,80-8,40 (m, 6H), 8,45 (s, 1H), 10,85 (s a, 1H).

Ejemplo 36

{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamato de metilo



10 Se disolvió (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (30 mg, 71 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en una mezcla de THF abs. (3 ml) y piridina abs. (57,5 μ l). A temperatura ambiente se añadió en varias porciones piridina (5 x 57 μ l) y éster metílico del ácido clorofórmico (5 x 33,6 mg, 5 x 356 μ mol; 25 eq.). La mezcla se calentó a continuación durante 12 h hasta 80°C.

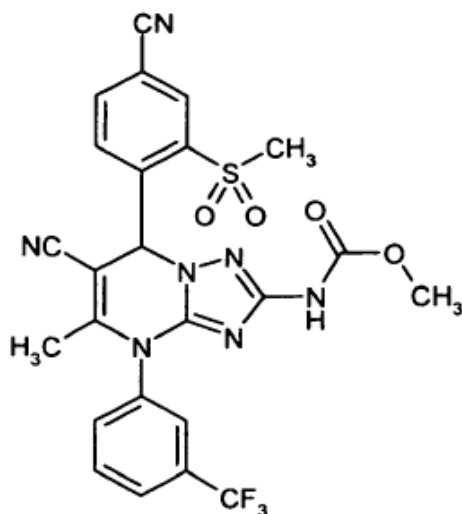
15 Después de que el análisis por HPLC mostrara una amplia reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (31,1 mg, 91 % d. t.).

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,16$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 480,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 478,4 (100) $[M-H]^-$.

20 RMN- 1H (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H), 10,00 (s, 1H).

Ejemplo 37

{6-Ciano-7-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamato de metilo



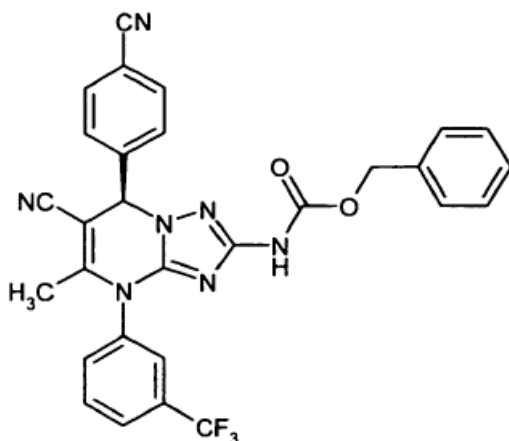
Se disolvió 2-amino-7-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (7 mg, 13,6 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en una mezcla de THF abs. (0,6 ml) y piridina abs. (11 μ l). A temperatura ambiente se añadió en varias porciones piridina abs. (5 x 11 μ l) y éster metílico del ácido clorofórmico (5 x 6,4 mg, 5 x 68,1 μ mol; 25 eq.). La mezcla se calentó a continuación durante 12 h hasta 80°C. Después de que el análisis por HPLC mostrara una amplia reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (5,4 mg, 69% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 1,91 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 558,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 556,1 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,00 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,80-8,45 (m, 7H), 10,20 (s, 1H).

Ejemplo 38

{{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)carbamato de bencilo



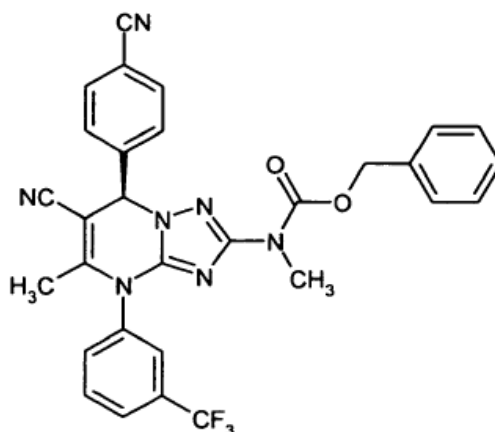
Se dispuso (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (400 mg, 874 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (15 ml). A 0°C se añadió en varias porciones éster bencílico del ácido clorofórmico (3 x 460 mg, 3 x 2621 μ mol; 9 eq.) y se agitó la mezcla a continuación durante 12 h con calentamiento hasta TA. Después de que el análisis por HPLC mostrara una amplia reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (500 mg, cuant.).

EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,23$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 556,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 554,1 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,95$ (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H), 10,15 (s, 1H).

5 Ejemplo 39

{{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}metilcarbamato de bencilo

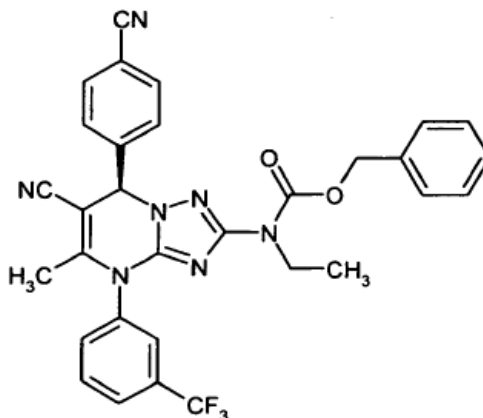


10 A una disolución de {{(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamato de bencilo (15 mg, 27 μ mol) en DMF (2 ml) se añadieron carbonato de potasio (6,0 mg, 43 μ mol, 1,6 eq.), 18-corona-6 (11,4 mg, 43 μ mol, 1,5 eq.) y yoduro de metilo (6,1 mg, 53 μ mol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA, entonces se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (13,3 mg, 86% d. t.).

15 EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,41$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 570,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 569,1 (70) $[M-H]^-$.

Ejemplo 40

{{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}etilcarbamato de bencilo



20 A una disolución de {{(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamato de bencilo (20 mg, 36 μ mol) en DMF (2 ml) se añadieron carbonato de potasio (8 mg, 58 μ mol, 1,6 eq.), 18-corona-6 (15,2 mg, 58 μ mol, 1,6 eq.) y yodoetano (9 mg, 58 μ mol, 1,6 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA y entonces se concentró a vacío. El residuo se acidificó con ácido acético (4 mg, 72 μ mol, 2 eq.) y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μ m, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (19,6 mg, 93% d. t.).

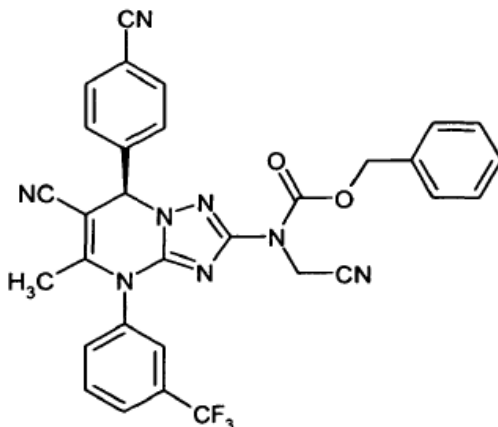
25

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,79$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 584,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 582,1 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,95$ (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

5 Ejemplo 41

{{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}(cianometil)carbamato de bencilo



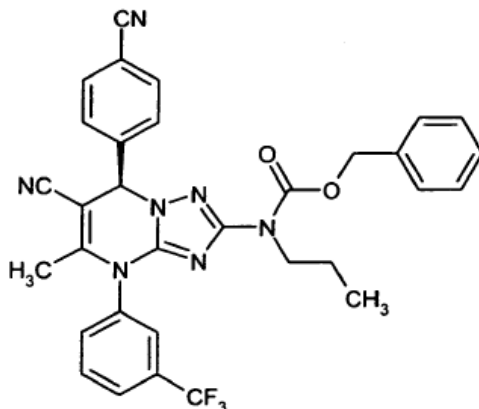
10 A una disolución de {{(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamato de bencilo (30 mg, 54 μ mol) en DMF (2 ml) se añadieron carbonato de potasio (15,7 mg, 113 μ mol, 2,1 eq.), 18-corona-6 (30 mg, 113 μ mol, 2,1 eq.) y yodoacetnitrilo (19 mg, 113 μ mol, 2,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA y entonces se concentró a vacío. El residuo se acidificó con ácido acético y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μ m, 50 x 20 mm; eluyente: acetnitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (25 mg, 78% d. t.).

15 EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,40$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 434,0 (100), 550,9 (20), 595,0 (30) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 593,8 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 5,10 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 42

20 {{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}propilcarbamato de bencilo



25 A una disolución de {{(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamato de bencilo (30 mg, 54 μ mol) en DMF (2 ml) se añadieron carbonato de potasio (15,7 mg, 113 μ mol, 2,1 eq.), 18-corona-6 (30 mg, 113 μ mol, 2,1 eq.) y yoduro de *n*-propilo (19,2 mg, 113 μ mol, 2,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA y entonces se concentró a vacío. El residuo se acidificó con ácido

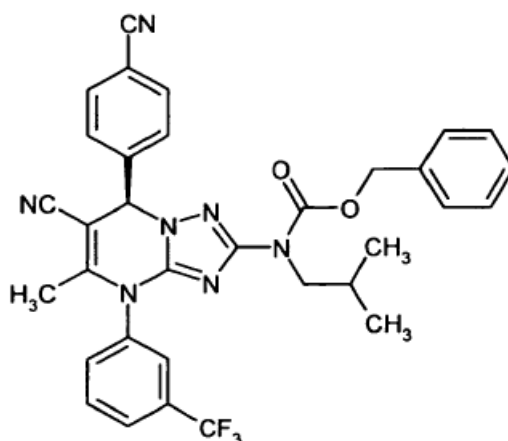
acético y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μ m, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (25 mg, 77% d. t.).

EM-CL (procedimiento 5): R_t = 1,50 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 598,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 596,2 (100) $[M-H]^-$.

- 5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,70 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 43

{{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}(2-metilpropil)carbamato de bencilo



10

A una disolución de {{(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamato de bencilo (30 mg, 54 μ mol) en DMF (2 ml) se añadieron carbonato de potasio (15,7 mg, 113 μ mol, 2,1 eq.), 18-corona-6 (30 mg, 113 μ mol, 2,1 eq.) y 1-yodo-2-metilpropano (21 mg, 113 μ mol, 2,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA y entonces se concentró a vacío. El residuo se acidificó con ácido acético (3 eq.) y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μ m, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (25 mg, 76% d. t.).

15

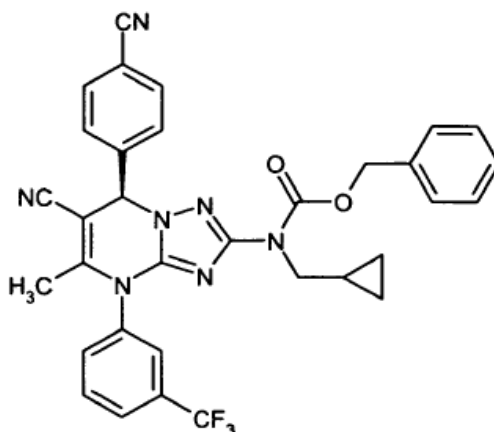
EM-CL (procedimiento 5): R_t = 1,54 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 612,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 610,0 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,70 (m, 6H), 1,65 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 3,25 (d, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

20

Ejemplo 44

{{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}(ciclopropilmetil)carbamato de bencilo



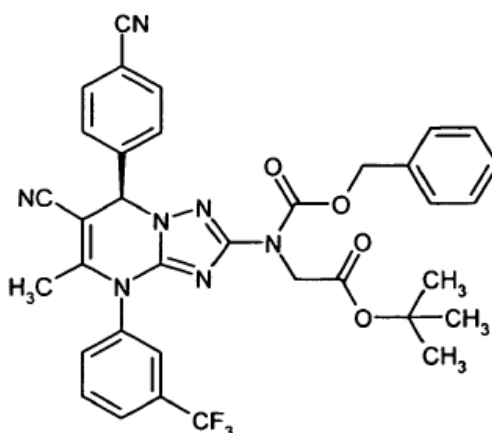
5 A una disolución de {(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbarnato de bencilo (30 mg, 54 μmol) en DMF (2 ml) se añadieron carbonato de potasio (15,7 mg, 113 μmol , 2,1 eq.), 18-corona-6 (30 mg, 113 μmol , 2,1 eq.) y 1-(bromometil)ciclopropano (15,3 mg, 113 μmol , 2,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA y entonces se concentró a vacío. El residuo se acidificó con ácido acético y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μm , 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (22 mg, 66% d. t.).

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,50$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 610,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 608,9 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,25$ (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 5,00 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 45

N-[(Benciloxi)carbonil]-*N*-{(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}glicinato de *terc*-butilo



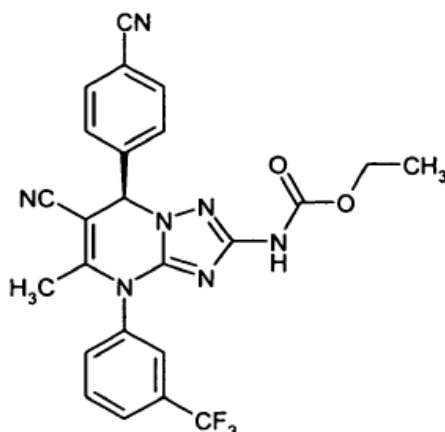
15 A una disolución de {(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbarnato de bencilo (20 mg, 36 μmol) en DMF seca (5 ml) se añadieron carbonato de potasio (8,0 mg, 58 μmol , 1,6 eq.) y bromoacetato de *terc*-butilo (11,2 mg, 58 μmol , 1,6 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA, entonces se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 5 μm , 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (25 mg, 76% d. t.).

20 EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 6,61$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 670,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 668,2 (90) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,15$ (s, 9H), 2,00 (s, 3H), 4,10 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

25 Ejemplo 46

{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbarnato de etilo



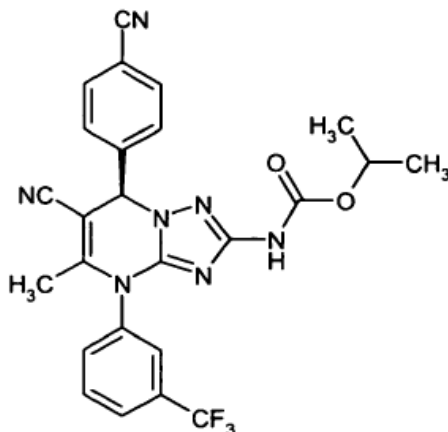
5 Se disolvió (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (25 mg, 59 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en una mezcla de THF abs. (2,5 ml) y piridina abs. (48 ml). A temperatura ambiente se añadió cloroformiato de etilo (32 mg, 297 μmol , 5 eq.) y la mezcla se calentó durante 12 h hasta 80°C. Después de que el análisis por HPLC mostrara una amplia reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (25 mg, 86% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 1,97$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 494,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 492,3 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,10$ (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 3,95 (c, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 9,95 (s, 1H).

Ejemplo 47

{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamato de 1-metiletilo



15 Se disolvió (7R)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (25 mg, 59 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en una mezcla de THF abs. (2,5 ml) y piridina abs. (48 μl , 593 μmol , 10 eq.). A temperatura ambiente se añadió cloroformiato de isopropilo (36 mg, 297 μmol , 5 eq.) y la mezcla se calentó durante 12 h hasta 80°C. Después de que el análisis por HPLC mostrara una amplia reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (23,2 mg, 77% d. t.).

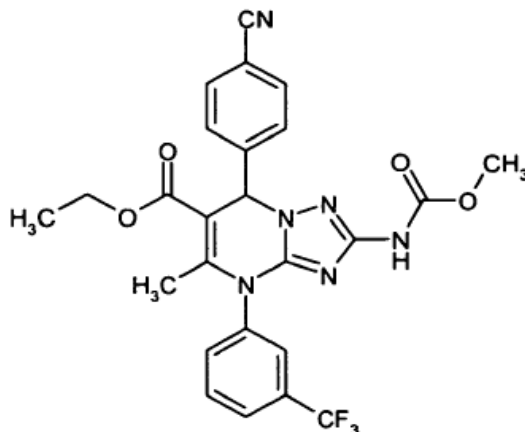
EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 2,08$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 508,3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 506,3 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

25 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,10$ (dd, 6H), 1,95 (s, 3H), 4,70 (hept, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 7H), 8,20

(s a, 1H), 9,85 (s, 1H).

Ejemplo 48

7-(4-Cianofenil)-2-[(metoxicarbonil)amino]-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo

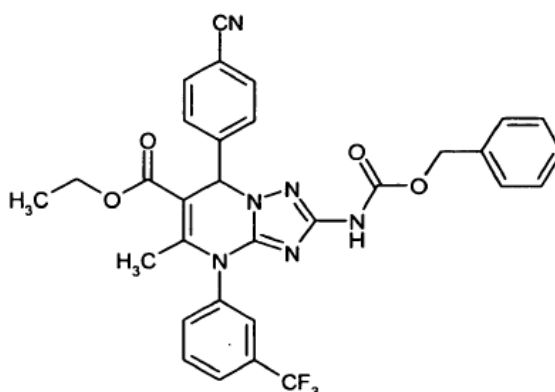


5

Se disolvió éster etílico del ácido 2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (10 mg, 21 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en una mezcla de THF abs. (3 ml) y piridina abs. (3 ml). A 0°C se añadió en dos porciones cloroformiato de metilo (17 mg, 180 μ mol, 8,5 eq.) y la mezcla se agitó durante 12 h con calentamiento hasta TA. Después de que el análisis por HPLC mostrara una amplia reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (10,8 mg, 96% d. t.).

15 Ejemplo 49

2-[(Benciloxi)carbonil]amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



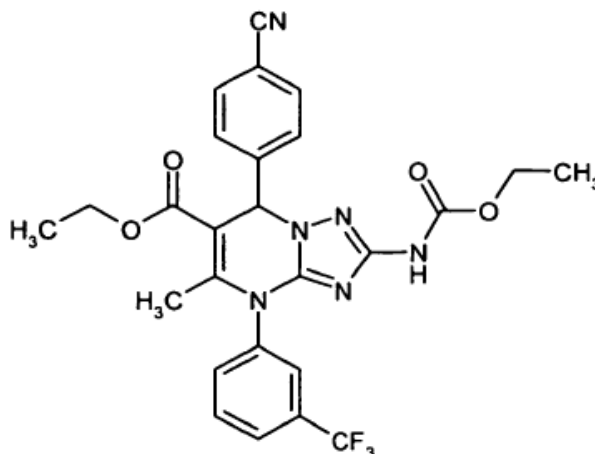
Se disolvió éster etílico del ácido 2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (130 mg, 278 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (3,6 ml). A 0°C se añadió en cuatro porciones cloroformiato de bencilo (379 mg, 2,2 mmol, 8 eq.) y la mezcla se agitó durante 12 h con calentamiento hasta TA. Después de que el análisis por HPLC mostrara una amplia reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío, se suspendió el residuo en acetonitrilo, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y entonces se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (146,3 mg, 87% d. t.).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 3,94 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 603,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 602,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,00 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,95 (c, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H), 10,05 (s, 1H).

Ejemplo 50

5 7-(4-Cianofenil)-2-[(etoxicarbonil)amino]-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



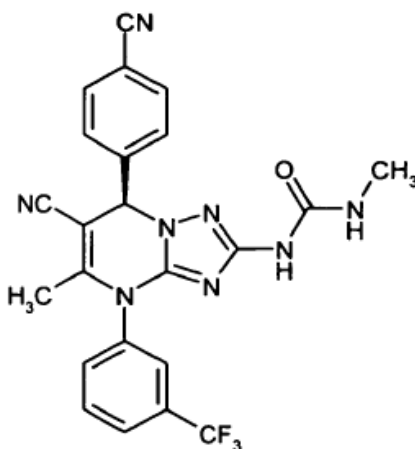
10 Se disolvió 2-[(benciloxi)carbonil]amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (125 mg, 207 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en una mezcla de THF (0,9 ml), agua (0,6 ml) y etanol (3,8 ml). Tras adición de hidróxido de litio sólido (14,9 mg, 620 μmol, 3 eq.) se calentó la mezcla de reacción durante 1,5 h hasta 55°C. En baño con hielo se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (4,1 ml) y entonces se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (4,8 mg, 5% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,70 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 541,1 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): m/z (%) = 539,2 (100) [M-H]⁻.

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,00 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,95 (2c, 4H), 6,40 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H), 9,85 (s, 1H).

Ejemplo 51

1-{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}-3-metilurea

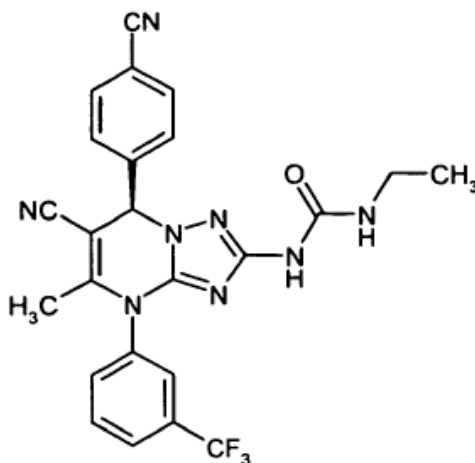


20

- 5 Se dispuso (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (13 mg, 28 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano abs. (2 ml). A -78°C se añadieron cloroformiato de 4-nitrofenilo (28,6 mg, 142 μ mol, 5 eq.), trietilamina (14,7 mg, 145 μ mol, 5,1 eq.) y DMAP (3,5 mg, 28 μ mol). Tras agitar durante 2 h a -78°C se dejó descongelar la mezcla de reacción inicialmente hasta -20°C (2 h) y finalmente hasta 0°C (2 h). Después se enfrió de nuevo hasta -78°C y se añadió una disolución 2 M de metilamina en THF (102 μ l, 7,2 eq.). La mezcla se calentó a continuación hasta -10°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló entonces con disolución 2 M de metilamina en THF (1 ml), se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (5,9 mg, 43% d. t.).
- 10 EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,25 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 479,0 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): m/z (%) = 477,1 (100) [M-H]⁻.

Ejemplo 52

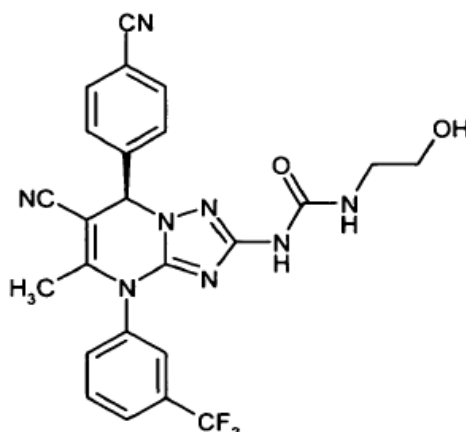
1-{(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}-3-etilurea



- 15 Se disolvió (7*R*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (15 mg, 33 μ mol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (2 ml) y se mezcló con sulfato de sodio sólido (punta de la espátula) así como isocianato de etilo (46,6 mg, 655 μ mol, 20 eq.). La mezcla de reacción se calentó a continuación en un reactor de microondas (2,5 h a 100°C, entonces 2 h a 110°C y finalmente 2 h a 125°C). Tras enfriar se filtró la mezcla de reacción, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (7,8 mg, 48% d. t.).
- 20 EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,34 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 493,2 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): m/z (%) = 491,2 (100) [M-H]⁻.
- 25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,80 (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,75-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H).

Ejemplo 53

1-{(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}-3-(2-hidroxietil)urea

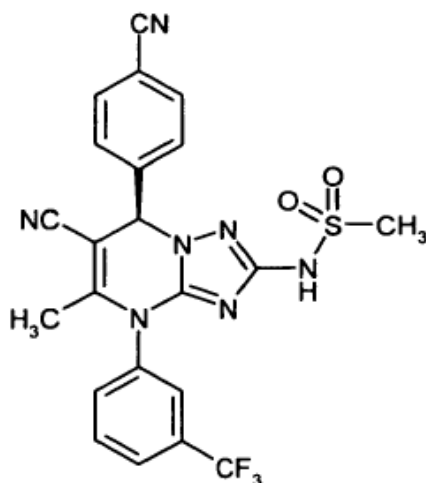


5 Bajo una atmósfera de gas protector de argón se añadieron a 0°C a una disolución de {(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamato de bencilo (10 mg, 18 μmol) en diclorometano seco (1 ml) cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,3 mg, 36 μmol, 2 eq.), trietilamina (3,1 mg, 40 μmol, 2,2 eq.) así como DMAP (0,2 mg, 1,8 μmol, 0,1 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a 4°C. Después se añadió a 0°C 2-aminoetanol (8,5 mg, 139 μmol, 10 eq.) y se agitó la mezcla de nuevo durante 12 h a 4°C. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (1,9 mg, 27% d. t.).

10 EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,08$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 509,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 507,5 (100) $[M-H]^-$.

Ejemplo 54

N-{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}metansulfonamida



15 Se disolvió {(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}(metilsulfonil)carbamato de bencilo (16,0 mg, 11 μmol) bajo una atmósfera de gas protector de argón en metanol desgasificado (2 ml). Tras la adición de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón activo (al 10%) se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (~1 atm) durante 0,5 h a TA. Después se filtró la mezcla de reacción, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (8,5 mg, 71% d. t.).

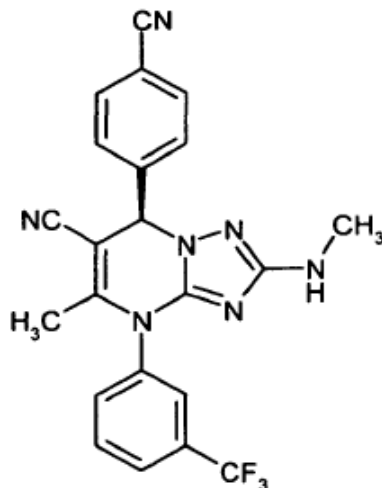
20 EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,17$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 500,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 499,6 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,00 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 10,75 (s,

1H).

Ejemplo 55

(7R)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-2-(metilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



5

Se disolvió {(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}metilcarbamato de bencilo (13,0 mg, 23 μ mol) bajo una atmósfera de gas protector de argón en metanol desgasificado (2 ml). Tras la adición de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón activo (al 10%) se hidrógeno bajo una atmósfera de hidrógeno (\sim 1 atm) durante 2 h a TA. Después se filtró la mezcla de reacción, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (8,2 mg, 83% d. t.).

10

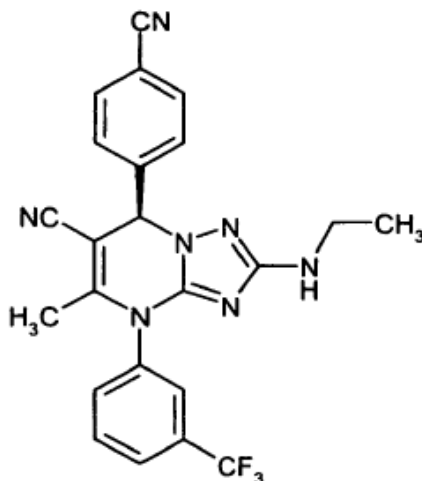
EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 1,92$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 436,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 434,2 (100) $[M-H]^-$.

15

RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 6,00 (s a, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 56

(7R)-7-(4-Cianofenil)-2-(etilamino)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



20 Se disolvió {(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-

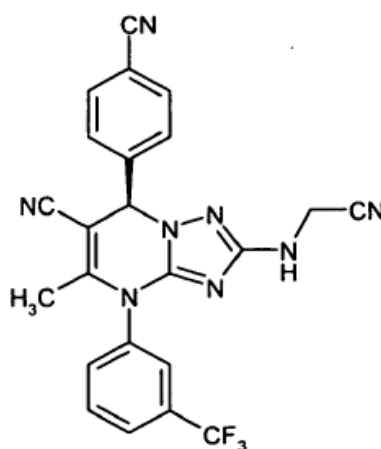
- il}(etil)carbamato de bencilo (17,0 mg, 29 μ mol) bajo una atmósfera de gas protector de argón en metanol desgasificado (2 ml). Tras adición de paladio sobre carbón activo (al 10%; 2 mg) se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (~1 atm) durante 1 h a TA. Después se filtró la mezcla de reacción, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (10,9 mg, 83% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,40 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 450,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 448,0 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,95 (t, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 6,05 (s a, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

10 Ejemplo 57

(7R)-2-[(Cianometil)amino]-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



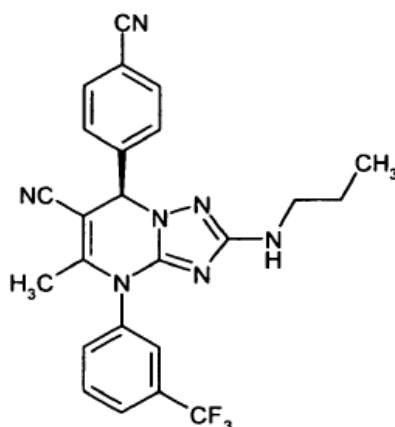
- 15 Se disolvió {(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}(cianometil)carbamato de bencilo (10,0 mg, 17 μ mol) bajo una atmósfera de gas protector de argón en metanol desgasificado (3 ml). Tras adición de paladio sobre carbón activo (al 10%; 2 mg) se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (~1 atm) durante 0,5 h a TA. Después se filtró la mezcla de reacción, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (7,4 mg, 96% d. t.).

- 20 EM-CL (procedimiento 7): R_t = 1,98 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 461,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 459,1 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,95 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,90 (t a, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 58

- 25 (7R)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-2-(propilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



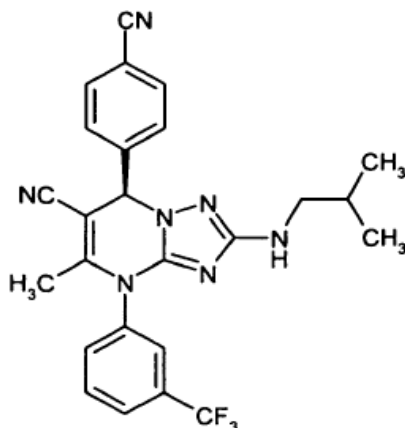
- 5 Se disolvió {(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}(propil)carbamato de bencilo (17,0 mg, 28 μ mol) bajo una atmósfera de gas protector de argón en metanol desgasificado (5 ml). Tras adición de paladio sobre carbón activo (al 10%; 5 mg) se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (\sim 1 atm) durante 0,5 h a TA. Después se filtró la mezcla de reacción, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (10,7 mg, 81% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 2,19 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 464,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 462,2 (100) $[M-H]^-$.

- 10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,70 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 59

(7R)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-2-[(2-metilpropil)amino]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



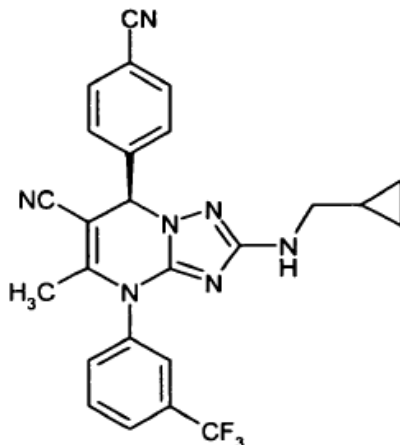
- 15 Se disolvió {(7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}(2-metilpropil)carbamato de bencilo (25,0 mg, 41 μ mol) bajo una atmósfera de gas protector de argón en metanol desgasificado (5 ml). Tras adición de paladio sobre carbón activo (al 10%; 5 mg) se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (\sim 1 atm) durante 0,75 h a TA. Después se filtró la mezcla de reacción, se concentró el filtrado a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (13,6 mg, 70% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 2,32 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 478,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 476,2 (100) $[M-H]^-$.

- 25 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,70 (m, 6H), 1,65 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 6,15 (s a, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,65-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 60

(7*R*)-7-(4-Cianofenil)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



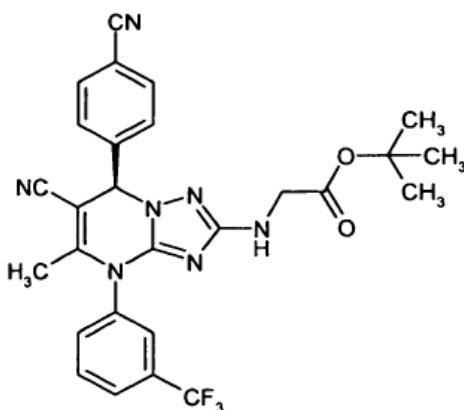
- 5 Se disolvió {(7*R*)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}(ciclopropilmetil)carbamato de bencilo (20,0 mg, 33 μ mol) bajo una atmósfera de gas protector de argón en metanol desgasificado (5 ml). Tras adición de paladio sobre carbón activo (al 10%; 5 mg) se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (~1 atm) durante 1,75 h a TA. Después se filtró la mezcla de reacción, se concentró el filtrado a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 50 x 20 mm; eluyente: acetoni-trilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (10,9 mg, 70% d. t.).

EM-CL (procedimiento 7): R_t = 2,21 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 476,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 474,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,05 (m, 2H), 0,25 (m, 2H), 0,80 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,65-2,80 (m, 2H), 6,15 (s a, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,65-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

15 Ejemplo 61

N-{(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}glicinato de *tert*-butilo



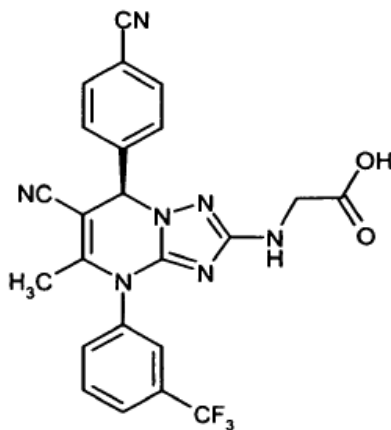
- 20 Se disolvió *N*-[(benciloxi)carbonil]-*N*-{(7*R*)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}glicinato de *tert*-butilo (23,0 mg, 34 μ mol) bajo una atmósfera de gas protector de argón en metanol desgasificado (2,3 ml). Tras adición de paladio sobre carbón activo (al 10%; 15,2 mg) se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (~1 atm) durante 0,5 h a TA. Después se filtró la mezcla de reacción, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 50 x 20 mm; eluyente: acetoni-trilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (21,2 mg, cuant.).

- 25 EM-CL (procedimiento 7): R_t = 2,25 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 480,3 (100), 536,3 (80) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 534,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,15 (s, 9H), 1,95 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,45 (t a, 1H), 7,65-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 62

N-((7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)glicina



5

Se disolvió *N*-((7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)glicinato de *tert*-butilo (18,0 mg, 34 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano seco (3,1 ml). A temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (1,6 ml) y se agitó la mezcla durante 45 min. A continuación se añadió de nuevo ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante otros 30 min. Después se concentró la mezcla de reacción a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (15,2 mg, 94% d. t.).

10

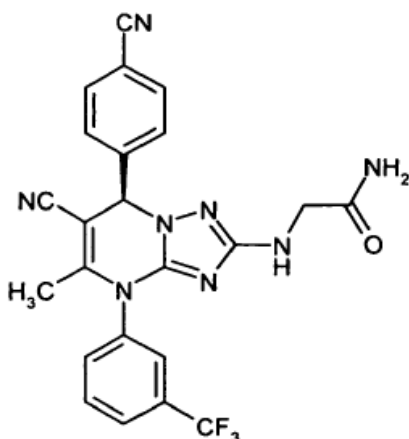
EM-CL (procedimiento 7): R_t = 1,78 min; EM (ESIpos): *m/z* (%) = 480,2 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): *m/z* (%) = 478,2 (100) [M-H]⁻.

15

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,95 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,40 (t a, 1H), 7,65-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H), 12,30 (s a, 1H).

Ejemplo 63

N²-((7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)glicinamida



20

Bajo atmósfera de gas protector argón se mezcló una disolución de *N*-((7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)glicina (10,5 mg, 22 μmol) en DMF (1 ml) a 0°C con HATU (25 mg, 66 μmol, 3 eq.) y trietilamina (11 mg, 110 μmol, 5 eq.). Después de que se descongelara la mezcla de reacción a TA, se enfrió de nuevo hasta 0°C y a continuación se añadió una disolución 0,5 M de amoníaco en dioxano (0,44 ml, 219 μmol, 10 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h con calentamiento gradual hasta TA. Después se concentró la mezcla de reacción a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil

25

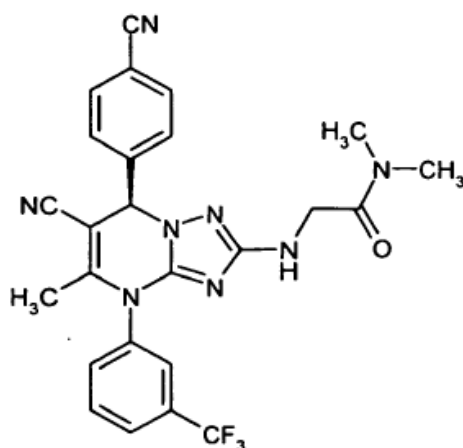
C18, 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (9,2 mg, 88% d. t.).

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,07$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 479,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 477,5 (100) $[M-H]^-$.

- 5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,95$ (s, 3H), 3,40 (d, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,90 (s a, 1H), 7,05 (s a, 1H), 7,65-7,95 (m, 8H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 64

N^2 -{(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}- N,N -dimetilglicinamida



10

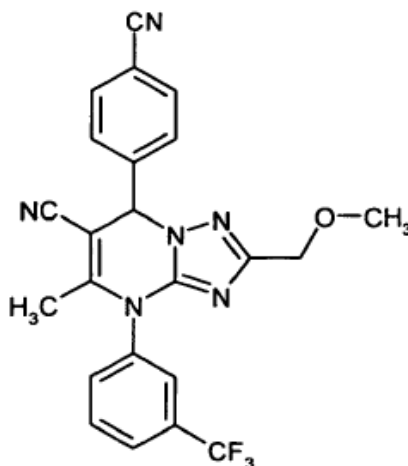
El compuesto del título se obtuvo como producto secundario en la preparación del compuesto del ejemplo 63 y se separó en el transcurso de la purificación mediante HPLC descrita allí. Tras liofilización de las correspondientes fracciones se obtuvo 1 mg (9% d. t.) como sólido.

- 15 EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,15$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 507,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 505,1 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,95$ (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 5,80 (s a, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,65-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 65

- 20 (*rac*)-7-(4-Cianofenil)-2-(metoximetil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



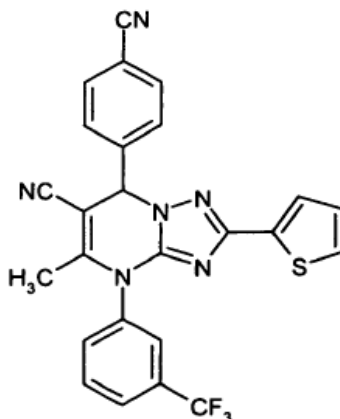
Se agitó (*rac*)-7-(4-cianofenil)-2-(metoximetil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (35 mg, 114 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano abs. (30 ml) durante 1 h con tamiz molecular (0,5 g, 4 Å). A continuación se añadieron ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (65 mg, 343 μmol , 3 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (62,3 mg, 343 μmol , 3 eq.), piridina abs. (25 μl) así como trietilamina (35 mg, 343 μmol , 3 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a TA. Después se añadieron de nuevo tamiz molecular (0,5 g, 4 Å), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (22 mg, 114 μmol , 1 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (21 mg, 114 μmol , 1 eq.) y piridina abs. (829 μl) y se agitó la mezcla durante otros 3 d a TA. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, el residuo de filtro se lavó posteriormente con diclorometano y piridina y se concentró el filtrado hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1% 10:90 \rightarrow 90:10). El producto se obtuvo como sólido incoloro (4,4 mg, 9% d. t.).

EM-CL (procedimiento 8): $R_t = 2,18$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 451,3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 449,1 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 7,70-8,00 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

15 Ejemplo 66

(*rac*)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-2-tiofen-2-il-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



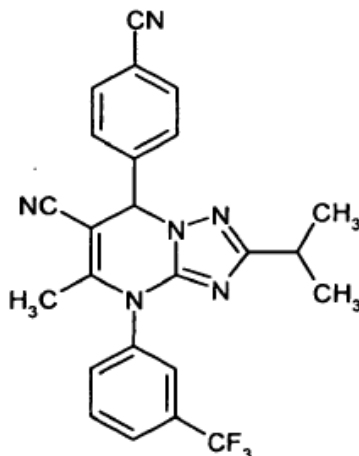
Se agitó (*rac*)-7-(4-cianofenil)-5-metil-2-tiofen-2-il-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (70 mg, 230 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano abs. (60 ml) durante 1 h con tamiz molecular (0,5 g, 4 Å). A continuación se añadieron ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (131 mg, 690 μmol , 3 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (125 mg, 690 μmol , 3 eq.), piridina abs. (1668 μl) así como trietilamina (70 mg, 690 μmol , 3 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a TA. Después se añadieron de nuevo tamiz molecular (0,5 g, 4 Å), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (44 mg, 230 μmol , 1 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (42 mg, 230 μmol , 1 eq.) y piridina abs. (500 μl) y se agitó la mezcla durante otros 3 d a TA. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, el residuo de filtro se lavó posteriormente con diclorometano y piridina y se concentró el filtrado hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 mm; eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1% 10:90 \rightarrow 90:10). El producto se obtuvo como sólido incoloro (40,1 mg, 36% d. t.).

EM-CL (procedimiento 8): $R_t = 2,52$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 489,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 487,1 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,80-8,00 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H).

Ejemplo 67

(rac)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-2-(1-metiletil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



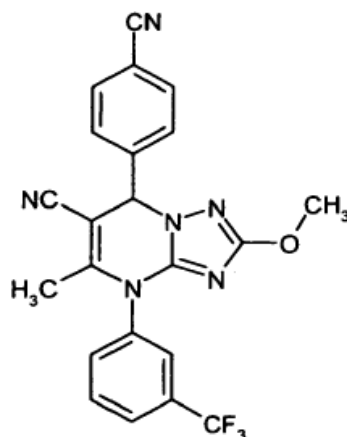
- 5 Se agitó (rac)-7-(4-cianofenil)-5-metil-2-(1-metiletil)-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (63 mg, 207 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano abs. (50 ml) durante 1 h con tamiz molecular (0,5 g, 4 Å). A continuación se añadieron ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (118 mg, 621 μmol , 3 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (113 mg, 621 μmol , 3 eq.), piridina abs. (1390 μl) así como trietilamina (63 mg, 621 μmol , 3 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a TA. Después se añadieron de nuevo tamiz molecular (0,5 g, 4 Å), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (39 mg, 207 μmol , 1 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (38 mg, 207 μmol , 1 eq.) y piridina abs. (500 μl) y se agitó la mezcla durante otros 3 d a TA. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, el residuo de filtro se lavó posteriormente con diclorometano y piridina y se concentró el filtrado hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1% 10:90 \rightarrow 90:10). El producto se obtuvo como sólido incoloro (29,8 mg, 64% d. t.).

- 15 EM-CL (procedimiento 8): $R_t = 2,44$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 449,3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 447,1 (70) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,0$ (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,70-8,00 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 68

- 20 (rac)-7-(4-Cianofenil)-2-metoxi-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



Se agitó (rac)-7-(4-cianofenil)-2-metoxi-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (50 mg, 171 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano abs. (7 ml) durante 1 h con tamiz molecular (0,5 g, 4

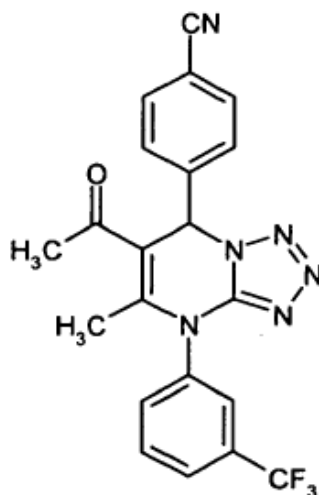
5 Å). A continuación se añadieron ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (97 mg, 513 μmol , 3 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (93 mg, 513 μmol , 3 eq.), piridina abs. (8 ml) así como trietilamina (72 μl , 513 μmol , 3 eq.) y se agitó la mezcla durante 48 h a TA. Después se añadió de nuevo acetato de cobre (II) anhidro (31 mg, 171 μmol , 1 eq.) así como 2,6-lutidina (60 μl , 513 μmol , 3 eq.) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de aire seco durante otros 7 d a TA. Después se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se suspendió en acetato de etilo (10 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (5 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1% 10:90 \rightarrow 90:10). El sólido marrón así obtenido se decoloró mediante filtración a través de un pequeño cartucho de gel de sílice con una mezcla de eluyentes de ciclohexano y acetato de etilo (2:1) y a continuación se liofilizó. El producto se obtuvo como sólido (10,8 mg, 15% d. t.).

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,26$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 437,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 435,2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,95$ (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 7,70-8,00 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 69

15 (rac)-4-(6-Acetil-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo



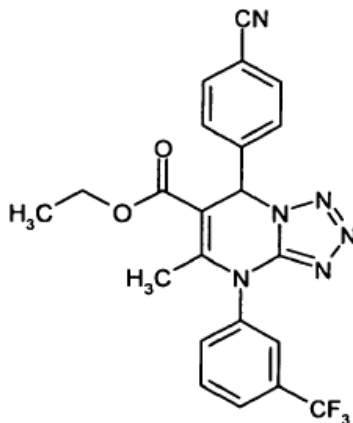
20 Se agitó (rac)-4-(6-acetil-5-metil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo (50 mg, 178 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano abs. (3 ml) durante 1 h con tamiz molecular (0,5 g, 4 Å). A continuación se añadieron ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (101,6 mg, 535 μmol , 3 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (97,2 mg, 535 μmol , 3 eq.), piridina abs. (115 μl , 1,43 μmol , 8 eq.) así como trietilamina (54,2 mg, 535 μmol , 3 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a TA. Después se añadieron de nuevo tamiz molecular (0,5 g, 4 Å), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (33 mg, 178 μmol , 1 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (32 mg, 178 μmol , 1 eq.), trietilamina (18,1 mg, 178 μmol , 1 eq.) así como piridina abs. (57,5 μl , 715 μmol , 4 eq.) y se agitó la mezcla durante otras 12 h a TA. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, el residuo de filtro se lavó posteriormente con diclorometano y metanol y se concentró el filtrado hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 01,% 10:90 \rightarrow 90:10). El producto se obtuvo como sólido incoloro (14,6 mg, 19% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,47$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 425,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 423,1 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

30 RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,10$ (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,80-8,00 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H).

Ejemplo 70

(rac)-Éster etílico del ácido 7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



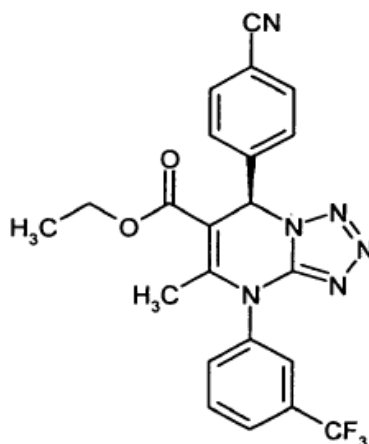
- 5 Se agitó (rac)-éster etílico del ácido 7-(4-cianofenil)-5-metil-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (600 mg, 1,9 mmol) bajo atmósfera de gas protector argón en diclorometano abs. (450 ml) durante 1 h con tamiz molecular (0,5 g, 4 Å). A continuación se añadieron ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (1,10 g, 5,8 mmol, 3 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (1,05 g, 5,8 mmol, 3 eq.), piridina abs. (1,25 ml, 15,5 mmol, 8 eq.) así como trietilamina (0,59 g, 5,8 mmol, 3 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a TA. Después se añadieron de nuevo tamiz molecular (0,5 g, 4 Å), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0,37 g, 1,9 mmol, 1 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (0,35 g, 1,9 mmol, 1 eq.) así como piridina abs. (0,63 ml, 7,73 mmol, 4 eq.) y se agitó la mezcla durante otras 12 h a TA. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, el residuo de filtro se lavó posteriormente con diclorometano y metanol y se concentró el filtrado hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 μ m eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 01, % 10:90 \rightarrow 90:10). El producto se obtuvo como sólido incoloro, amorfo (404,6 mg, 46% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,36 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 455,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg) m/z (%) = 453,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,00 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,00 (c, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,80-8,00 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H).

Ejemplo 71

Éster etílico del ácido (7R)-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



- 25 Se separó (rac)-éster etílico del ácido 7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (443 mg, 0,98 mmol) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [fase estacionaria: Daicel Chiralpak IB 5 μ m; dimensión de la columna: 250 x 20 mm; preparación de muestras: disolución en 320 ml de metanol/MTBE (3:13); volumen de inyección: 0,9 ml; eluyente: MTBE/metanol 9:1;

flujo: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 215 mg (97% d. t., > 99,5% de ee) del enantiómero 7R como sólido incoloro, amorfo.

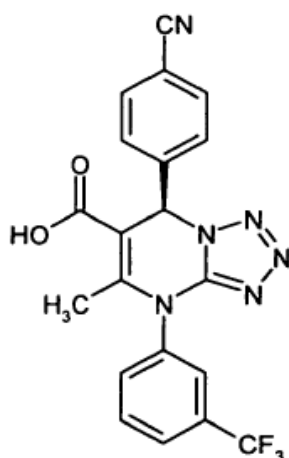
5 HPLC [fase estacionaria: Daicel Chiralpak IB 5 μm ; dimensión de la columna: 250 x 4,6 mm; eluyente: MTBE/metanol 9:1; flujo: 1 ml/min; temperatura: 25°C; detección: 220 nm]: $R_t = 4,13$ min (enantiómero 7S: $R_t = 3,59$ min).

La configuración absoluta del compuesto del título se comprobó mediante análisis de estructura por rayos X de monocristal.

Para otros datos analíticos véase el compuesto racémico (ejemplo 70).

Ejemplo 72

10 Ácido (7R)-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico



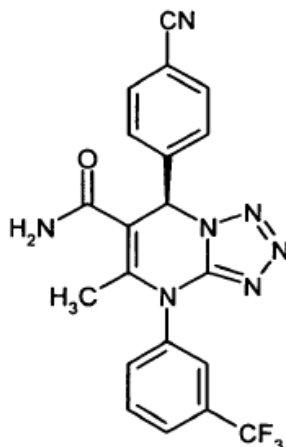
15 La reacción se realizó bajo argón. A una disolución de éster etílico del ácido (7R)-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (100 mg, 220 μmol) en una mezcla de etanol/THF/agua (4:1:0,6, 5,6 ml) se añadió hidróxido de litio sólido (15,8 mg, 660 μmol , 3 eq.). Entonces se calentó durante 1,5 h a 55°C. A continuación se acidificó a 0°C con ácido clorhídrico 1 N (0,66 ml) y entonces se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18; eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1% 10:90 \rightarrow 90:10). El producto se obtuvo como sólido incoloro, amorfo (67 mg, 71% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,36$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 427,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 425,0 (80) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,20$ (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 7,75-8,00 (m, 7H), 8,20 (s a, 1H), 12,85 (s a, 1H).

Ejemplo 73

(7R)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida



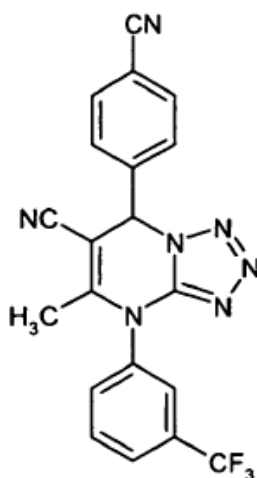
5 La reacción se realizó bajo argón. Se dispusieron ácido (7R)-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (62 mg, 145 μ mol) y cloruro de amonio (116,7 mg, 2,2 mmol, 15 eq.) en DMF seca (3,5 ml) a $^{\circ}$ C y se mezclaron con HATU (415 mg, 1,8 mmol, 7,5 eq.) así como trietilamina (147 mg, 1,45 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h con calentamiento gradual hasta TA. Después se concentró la mezcla de reacción, se suspendió el residuo en acetonitrilo (con TFA al 0,1%) y entonces se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 01,% 10:90 \rightarrow 90:10). El producto se obtuvo como sólido incoloro, amorfo (36 mg, 58% d. t.).

EM-CL (procedimiento 4): R_t = 2,86 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 426,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 424,2 (60) $[M-H]^-$.

10 RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,90 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,70-7,95 (m, 7H), 8,10 (s a, 1H).

Ejemplo 74

(rac)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



15 La reacción se realizó bajo argón. Se dispuso (rac)-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida (10 mg, 24 μ mol; preparada de manera análoga al ejemplo 72/73 partiendo del ejemplo 70) en THF seco (0,6 ml), se mezcló con hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil-trietilamonio (reactivo de Burgess; 22 mg, 94 μ mol, 4 eq.) y se agitó durante 1 h a TA. El control de HPLC indicó una reacción completa. A continuación se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 01,% 10:90 \rightarrow 90:10). El compuesto del título se obtuvo como sólido (8,3 mg, 87% d. t.).

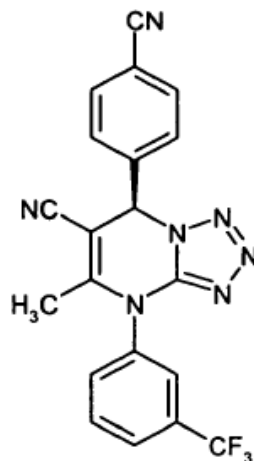
EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,57 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 408,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 406,1 (100) $[M-H]^-$.

EM-AR (procedimiento 10): $C_{20}H_{13}N_7F_3$ $[M+H]^+$ hall. 408,1183, calc. 408,1179.

25 RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,05 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,85 (m a, 3H), 8,00 (s a, 4H), 8,25 (s a, 1H).

Ejemplo 75

(7R)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo

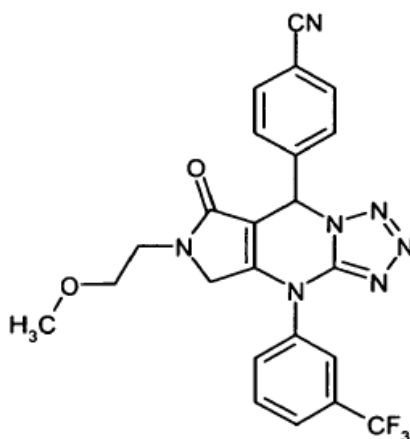


5 La reacción se realizó bajo argón. Se dispuso (7R)-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida (34 mg, 80 μmol) en THF seco (1,9 ml), se mezcló con hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil-trietilamonio (reactivo de Burgess; 76 mg, 320 μmol , 4 eq.) y se agitó durante 1 h a TA. El control de HPLC indicó una reacción completa. A continuación se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1% 10:90 \rightarrow 90:10). El compuesto del título se obtuvo como sólido (29 mg, 89% d. t.).

10 EM-CL (procedimiento 3): $R_t = 3,62$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 408,3 (30) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 406,2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 76

4-(6-(2-Metoxietil)-7-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirrolo[3,4-d]-tetrazolo[1,5-a]pirimidin-8-il)benzonitrilo



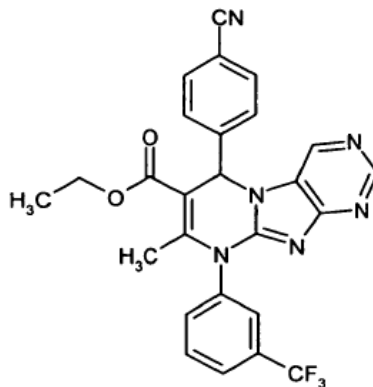
15 Se dispuso 5-(bromometil)-7-(4-cianofenil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidrotetrazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (35,3 mg, 66,1 μmol) en acetona (1,0 ml). Se añadió gota a gota 2-metoxietilamina (12,4 mg, 4 μl , 165 μmol , 2,5 eq.) y a continuación se agitó durante la noche a TA. Tras la adición de 2-metoxietilamina adicional (9,9 mg, 132 μmol , 2 eq.) se agitó otra vez durante 5 h a TA. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (13 mg, 41% d. t.).

20 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,13$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 482,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 480,2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

25 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,15$ (s, 3H), 3,30-3,50 (m, 4H), 4,15 (dd, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,75-8,15 (m, 7H), 8,30 (s a, 1H).

Ejemplo 77

(rac)-Éster etílico del ácido 6-(4-cianofenil)-8-metil-9-[3-(trifluorometil)fenil]-6,9-dihidropirimido[2,1-f]purin-7-carboxílico



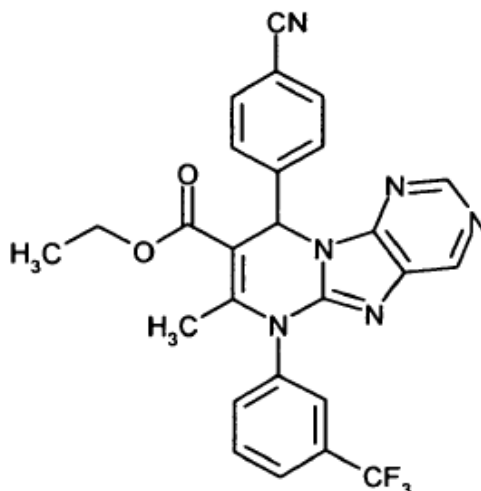
- 5 Se dispusieron (*rac*)-6-(4-cianofenil)-8-metil-6,9-dihidropirimido[2,1-f]purin-7-carboxilato de etilo (30 mg, 0,08 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (31 mg, 0,17 mmol, 2 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (30 mg, 0,17 mmol, 2 eq.) y tamiz molecular (100 mg, 4 Å). Bajo atmósfera de argón se añadieron diclorometano abs. (5 ml), piridina (27 μ l, 0,33 mmol, 4 eq.) y trietilamina (23 μ l, 0,17 mmol, 2 eq.). Tras agitar durante 12 h se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (5,6 mg, 13% d. t.).

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,41$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 505,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 503,2 (100) $[M-H]^-$.

- 15 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,1$ (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,85-8,3 (m a, 8H), 8,7 (m a, 2H).

Ejemplo 78

(rac)-Éster etílico del ácido 9-(4-cianofenil)-7-metil-6-[3-(trifluorometil)fenil]-6,9-dihidropirimido[1,2-e]purin-8-carboxílico



- 20 Se dispusieron (*rac*)-9-(4-cianofenil)-7-metil-6,9-dihidropirimido[1,2-e]purin-8-carboxilato de etilo (20 mg, 55 μ mol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (21 mg, 0,11 mmol, 2 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (20 mg, 0,11 mmol, 2 eq.) y tamiz molecular (50 mg, 4 Å). Bajo atmósfera de argón se añadieron diclorometano abs. (2 ml), piridina (18 μ l, 0,22 mmol, 4 eq.) y trietilamina (15 μ l, 0,11 mmol, 2 eq.). Tras agitar durante 12 h se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (5,6 mg, 19% d. t.).

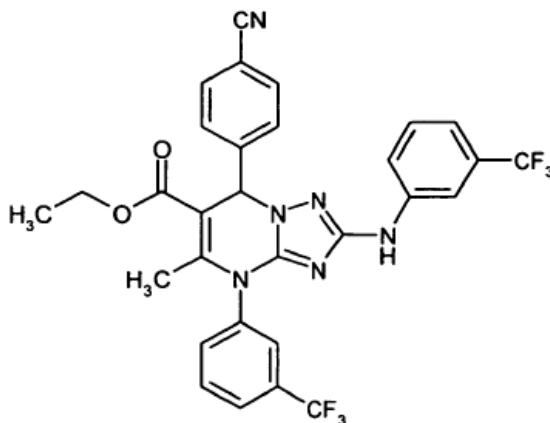
25

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,64$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 505,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 503,1 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,15$ (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,85-8,3 (m a, 8H), 8,7-8,75 (m a, 2H).

5 Ejemplo 79

(rac)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-2-[[3-(trifluorometil)-fenil]amino]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



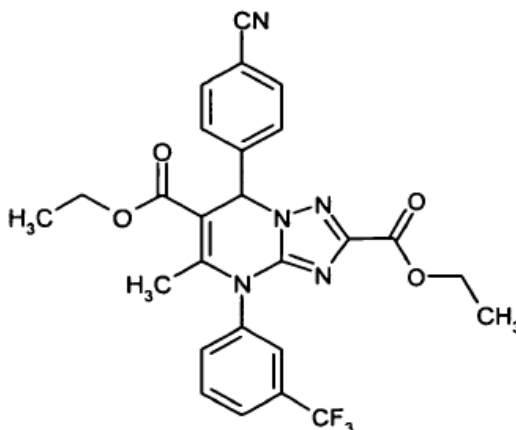
10 Se dispusieron (*rac*)-2-amino-7-(4-cianofenil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (20 mg, 61 μ mol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (23 mg, 0,123 mmol, 2 eq.), acetato de cobre (II) anhídrido (22 mg, 0,123 mmol, 2 eq.) y tamiz molecular (80 mg, 4 Å). Bajo atmósfera de argón se añadieron diclorometano abs. (2 ml), piridina (10 μ l, 0,123 mmol, 2 eq.) y trietilamina (17 μ l, 0,123 mmol, 2 eq.). Tras agitar durante 12 h se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (8,5 mg, 8% d. t.).

15 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 3,03$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 613,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 611,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,0 (c, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,75-8,0 (m a 8H), 8,2 (m a, 1H), 9,65 (s, 1H).

20 Ejemplo 80

(rac)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2,6-dicarboxilato de dietilo



25 Se dispusieron (*rac*)-7-(4-cianofenil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2,6-dicarboxilato de dietilo (200 mg, 0,52 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (199 mg, 1,05 mmol, 2 eq.), acetato de cobre (II) anhídrido (190 mg, 1,05 mmol, 2 eq.) y tamiz molecular (500 mg, 4 Å). Bajo atmósfera de gas protector argón se añadieron diclorometano abs. (5 ml), piridina (170 μ l, 2,10 mmol, 4 eq.) y trietilamina (146 μ l, 1,05 mmol, 2 eq.). Tras agitar

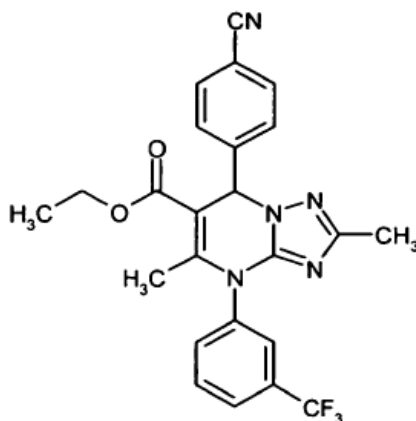
durante 24 h se filtró a través de tierra de diatomeas, el residuo de filtro se lavó posteriormente con diclorometano y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (32,7 mg, 12% d. t.).

- 5 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,83$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 526,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 524,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 1,2 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 4,0 (c, 2H), 4,2 (m, 2H), 6,6 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 7H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 81

- 10 (rac)-7-(4-Cianofenil)-2,5-dimetil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



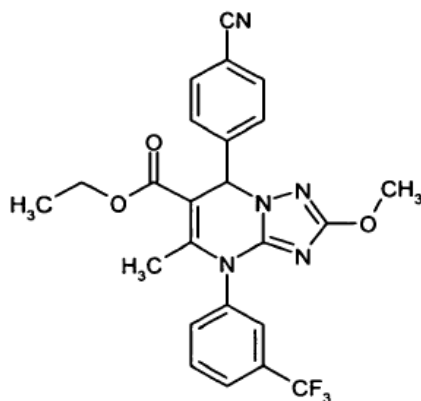
- 15 Se dispusieron (rac)-7-(4-cianofenil)-2,5-dimetil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (88 mg, 0,46 mmol, 3 eq.), acetato de cobre (II) anhídrido (140 mg, 0,77 mmol, 5 eq.) y tamiz molecular (80 mg, 4 Å). Bajo atmósfera de gas protector argón se añadieron diclorometano abs. (4 ml), piridina (125 μ l, 1,55 mmol, 10 eq.) y trietilamina (108 μ l, 0,77 mmol, 5 eq.). Tras agitar durante 24 h se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,05%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (4,5 mg, 6% d. t.).

- 20 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 2,47$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 468,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 466,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,0$ (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,0 (c, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,8-7,9 (m, 5H), 8,1 (s a, 1H).

Ejemplo 82

- 25 (rac)-7-(4-Cianofenil)-2-metoxi-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



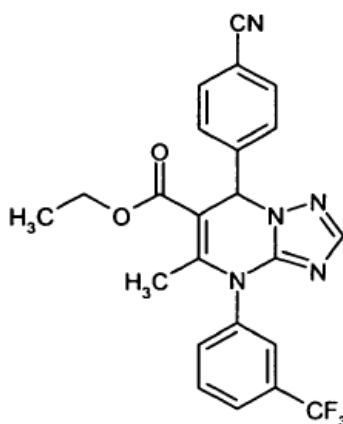
- 5 Se dispusieron (*rac*)-7-(4-cianofenil-2-metoxi-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (185 mg, 0,55 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (207 mg, 1,09 mmol, 2 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (198 mg, 1,09 mmol, 2 eq.) y tamiz molecular (80 mg, 4 Å). Bajo atmósfera de gas protector argón se añadieron diclorometano abs. (12 ml), piridina (176 μ l, 2,18 mmol, 4 eq.) y trietilamina (152 μ l, 1,09 mmol, 2 eq.). Tras agitar durante 24 h se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,05%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (103 mg, 39% d. t.).

EM-CL (procedimiento 1): R_t = 2,57 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 484,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 482,3 (100) $[M-H]^-$.

- 10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,0 (c, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,8-7,9 (m, 5H), 8,1 (s a, 1H).

Ejemplo 83

(*rac*)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



- 15 Se dispusieron (*rac*)-7-(4-cianofenil)-5-metil-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (20 mg, 64 μ mol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (25 mg, 0,13 mmol, 2 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (23 mg, 0,13 mmol, 2 eq.) y tamiz molecular (100 mg, 4 Å). Bajo atmósfera de gas protector argón se añadieron diclorometano abs. (2 ml), piridina (10 μ l, 0,13 mmol, 2 eq.) y trietilamina (18 μ l, 0,13 mmol, 2 eq.). Tras agitar durante 24 h se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,05%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (10,5 mg, 36% d. t.).

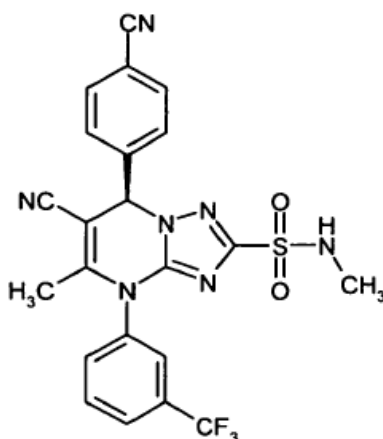
- 20

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 3,8 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 454,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 452,2 (100) $[M-H]^-$.

- 25 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,05 (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,0 (c, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8-7,9 (m, 5H), 8,1 (s a, 1H).

Ejemplo 84

(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-*N*,5-dimetil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-sulfonamida



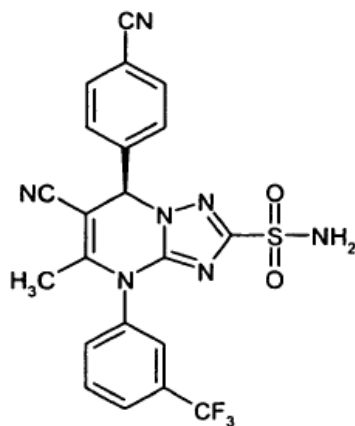
5 Bajo atmósfera de argón se agitó THF abs. (3 ml) durante 30 min con tamiz molecular (4 Å, 30 mg). Se añadieron cloruro de (7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-sulfonilo (al 63%, 50 mg, 62 μmol), metilamina (disolución 2 M en THF; 94 μl, 0,19 mmol, 3 eq.) y trietilamina (9 μl, 62 μmol, 1 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a TA. Entonces se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (23 mg, 73% d. t.).

EM-CL (procedimiento 9): $R_t = 1,07$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 500,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 498,3 (100) $[M-H]^-$.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,0 (s, 3H), 2,45 (d, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,9-8,05 (m, 5H), 8,2 (s a, 1H).

Ejemplo 85

(7R)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-2-sulfonamida



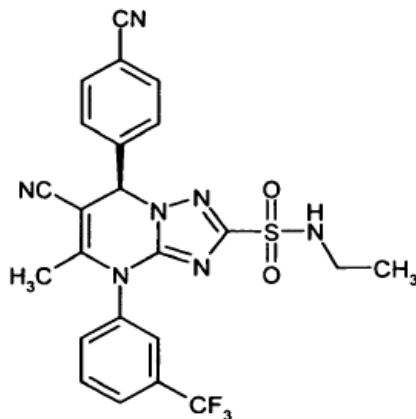
15 Bajo atmósfera de argón se agitó dioxano abs. (5 ml) durante 30 min con tamiz molecular (4 Å, 30 mg). Se añadieron cloruro de (7R)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-2-sulfonilo (al 63%, 60 mg, 75 μmol) y se enfrió la disolución a 7°C. Entonces se introdujo durante 15 min gas amoníaco seco y a continuación se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadió trietilamina (11 μl, 75 μmol, 1 eq.) y entonces se agitó la mezcla de reacción durante 12 h con calentamiento gradual hasta TA. Después se separó el disolvente por destilación a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (33 mg, 90% d. t.).

EM-CL (procedimiento 9): $R_t = 1,02$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 486,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 484,3 (100) $[M-H]^-$.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,0 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,85 (m, 3H), 7,9-8,05 (m, 4H), 8,25 (s a, 1H).

Ejemplo 86

(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-*N*-etil-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-sulfonamida



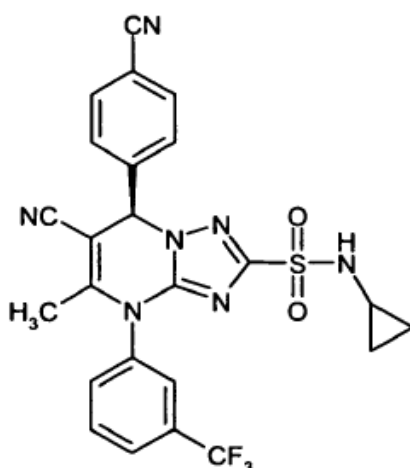
- 5 Bajo atmósfera de argón se agitó THF abs. (3 ml) durante 30 min con tamiz molecular (4 Å, 30 mg). Se añadieron cloruro de (7*R*)-6-ciano-7-(4-cianofenil-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-sulfonilo (al 63%, 50 mg, 62 μmol), etilamina (disolución 2 M en THF; 94 μl, 0,19 mmol, 3 eq.) y trietilamina (9 μl, 62 μmol, 1 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a TA. Entonces se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (29,9 mg, 93% d. t.).

EM-CL (procedimiento 9): $R_t = 1,24$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 514,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 512,9 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,9 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,9-8,0 (m, 4H), 8,05 (t, 1H), 8,2 (s a, 1H).

15 Ejemplo 87

(7*R*)-6-Ciano-7-(4-cianofenil)-*N*-ciclopropil-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-sulfonamida



- 20 Bajo atmósfera de argón se agitó THF abs. (3 ml) durante 30 min con tamiz molecular (4 Å, 30 mg). Se añadieron cloruro de (7*R*)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-sulfonilo (al 63%, 50 mg, 62 μmol), ciclopropilamina (13 μl, 0,19 mmol, 3 eq.) y trietilamina (9 μl, 63 μmol, 1 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a TA. La disolución de reacción se concentró entonces a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Reprosil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (27 mg, 82% d. t.).

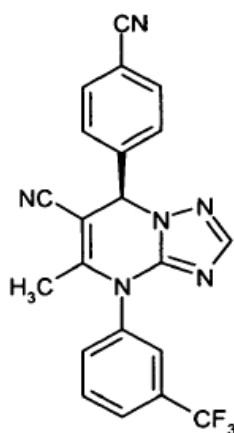
25

EM-CL (procedimiento 9): $R_t = 1,11$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 526,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 524,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,3-0,45$ (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,9-8,0 (m, 4H), 8,25 (s a, 1H), 8,4 (d, 1H).

5 Ejemplo 88

(7*R*)-7-(4-Cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



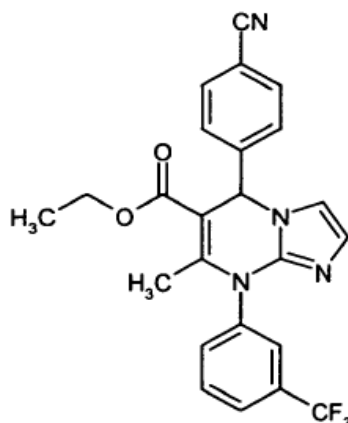
El compuesto del título se obtuvo como producto secundario en la preparación de cloruro de (7*R*)-6-ciano-7-(4-cianofenil)-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-sulfonilo (ejemplo 29A). El producto se aisló mediante HPLC preparativa (columna Kromasil 5 μ , 50 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%) y tras liofilización de las correspondientes fracciones se obtuvo como sólido (3 mg, 4% d. t.).

EM-CL (procedimiento 9): $R_t = 1,11$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 407,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 405,3 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,0$ (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (m, 4H), 8,15 (s a, 1H).

Ejemplo 89

(*rac*)-5-(4-Cianofenil)-7-metil-8-[3-(trifluorometil)fenil]-5,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



Se dispusieron (*rac*)-5-(4-cianofenil)-7-metil-5,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (152 mg, 0,49 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (187 mg, 0,1 mmol, 2 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (181 mg, 0,1 mmol, 2 eq.) y tamiz molecular (200 mg, 4 Å). Bajo atmósfera de gas protector argón se añadieron diclorometano abs. (5 ml), piridina (80 μ l, 0,1 mmol, 2 eq.) y trietilamina (137 μ l, 0,1 mmol, 2 eq.). Tras agitar durante 12 h se añadió otra vez acetato de cobre (II) anhidro (181 mg, 0,1 mmol, 2 eq.) así como trietilamina (137 μ l, 0,1 mmol, 2 eq.) y se agitó la mezcla durante otras 48 h. Después se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18, 30 x 250 mm; eluyente: acetonitrilo-

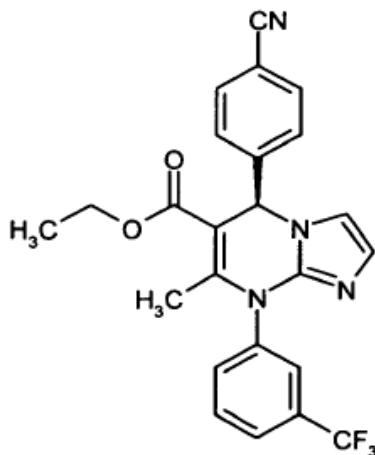
agua-TFA al 0,05%). El producto se obtuvo tras liofilización como sólido (26 mg, 12% d. t.).

EM-CL (procedimiento 11): $R_t = 2,48$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 453,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 451,2 (100) $[M-H]^-$.

5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,0 (c, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,75 (s a, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8-7,95 (m, 5H), 8,1 (s, 1H).

Ejemplo 90

(5R)-5-(4-Cianofenil)-7-metil-8-[3-(trifluorometil)fenil]-5,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



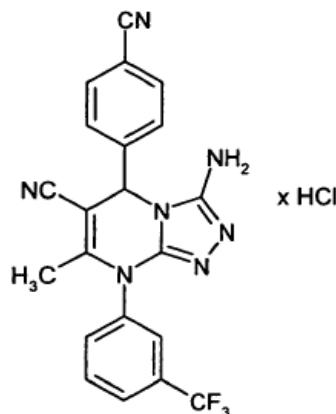
10 Se separó (*rac*)-5-(4-cianofenil)-7-metil-8-[3-(trifluorometil)fenil]-5,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (210 mg) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [fase estacionaria: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ , 250 x 20 mm; preparación de muestras: disolución en 7 ml de isopropanol; flujo: 15 ml/min; detección: 260 nm; volumen de inyección: 1 ml; temperatura: 40°C; eluyente: isopropanol/isohehexano 1:1]. El compuesto del título se obtuvo como sólido (85 mg, 81% d. t.). El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ , 250 x 4,6 mm; eluyente: isopropanol/isohehexano 7:3; flujo: 1 ml/min; temperatura: 30°C; detección: 215 nm; $R_t = 5,46$ min; ee > 99,5%].

EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 2,33$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 453,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 451,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,15$ (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,10 (c, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,60-7,80 (m, 6H).

20 Ejemplo 91

Clorhidrato de (*rac*)-3-amino-5-(4-cianofenil)-7-metil-8-[3-(trifluorometil)fenil]-5,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-6-carbonitrilo



Se dispuso trifluoroacetato de (*rac*)-4-(4-cianofenil)-2-hidrazinil-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropirimidin-5-

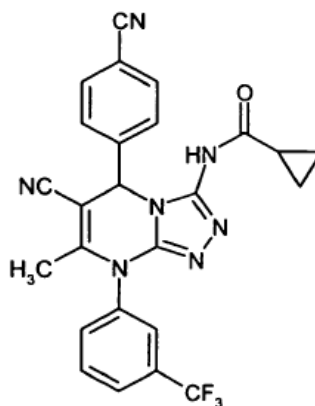
carbonitrilo (10 mg, 23,1 μmol) bajo atmósfera de argón en metanol abs. (2,5 ml) con tamiz molecular (4 Å, 10 mg). Se añadió bromocianógeno (12 μl , 115 μmol , 5 eq.) y se agitó la mezcla durante 12 h a TA. La disolución de reacción se concentró después a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 20 x 50 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto en forma de la base libre como sólido (4 mg, 48% d. t.). La sustancia se suspendió en 0,5 ml de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y entonces se concentró la mezcla de nuevo a vacío hasta sequedad. Este procedimiento se repitió otra vez. El residuo se mezcló finalmente con agua y se liofilizó de nuevo.

EM-CL (procedimiento 9): $R_t = 0,90$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 422,3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 420,3 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,95$ (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,85-8,00 (m, 5H), 8,10 (s a, 1H).

Ejemplo 92

N-{6-Ciano-5-(4-cianofenil)-7-metil-8-[3-(trifluorometil)fenil]-5,8-dihidro[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pirimidin-3-il}ciclopropancarboxamida



Se disolvió clorhidrato de 3-amino-5-(4-cianofenil)-7-metil-8-[3-(trifluorometil)fenil]-5,8-dihidro[1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (5 mg, 11 μmol) bajo atmósfera de gas protector argón en piridina abs. (0,5 ml). A temperatura ambiente se añadió cloruro de ciclopropancarboxílico (2,3 mg, 21,8 μmol , 2 eq.) en THF abs. (50 μl). Tras 12 h el control de la reacción mediante análisis por HPLC mostró una amplia reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18 5 μm , 20 x 50 mm; eluyente: acetonitrilo-agua-TFA al 0,1%). Tras liofilización se obtuvo el producto como sólido (2,2 mg, 41% d. t.).

EM-CL (procedimiento 9): $R_t = 0,98$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 490,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 488,2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,65$ -1,00 (m a, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 6,10 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (m, 4H), 8,20 (s a, 1H), 10,50 (s a, 1H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

La acción farmacológica de los compuestos según la invención puede mostrarse en los ensayos que se describen a continuación:

Abreviaturas:

AMC	7-amido-4-metilcumarina
BNP	péptido natriurético cerebral
BSA	albúmina de suero bovino
HEPES	ácido <i>N</i> -(2-hidroxietil)piperazin- <i>N'</i> -2-etansulfónico
HNE	elastasa neutrófila humana
CI	concentración inhibidora
MeOSuc	metoxisuccinilo
NADP	nicotinamida adenín dinucleótido fosfato
v/v	proporción volumen a volumen (de una disolución)
p/v	proporción peso a volumen (de una disolución)

B-1. Ensayo de inhibición *in vitro* de HNE

La potencia de los compuestos según la invención se determina en un ensayo de inhibición *in vitro*. La escisión amidolítica mediada por HNE de un sustrato peptídico adecuado conduce en este contexto a un aumento de la luz fluorescente. La intensidad de la señal de luz fluorescente es directamente proporcional a la actividad enzimática. La concentración eficaz de un compuesto de ensayo a la que se inhibe la mitad de la enzima (50% de intensidad de la señal de la luz fluorescente) se indica como valor CI_{50} .

Realización:

En una placa de microtitulación de 384 pocillos se incuban enzima (80 pM HNE; empresa Serva, Heidelberg) y sustrato (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC 20 μ M; empresa Bachem, Weil am Rhein) en un volumen de ensayo de en total 50 μ l de tampón de ensayo (HEPES 0,1 M pH 7,4, NaCl 0,5 M, BSA al 0,1% p/v BSA, DMSO al 1% v/v) en presencia y ausencia de la sustancia de ensayo durante dos horas a 37°C. Se mide la intensidad de la luz fluorescente de las mezclas de ensayo (excitación 380 nm, emisión 460 nm). Los valores de CI_{50} se determinan trazando un diagrama de la intensidad de la luz fluorescente frente a la concentración del principio activo.

En la siguiente tabla A se muestran valores de CI_{50} representativos para los compuestos según la invención (a una concentración de HNE de 80 pM):

Tabla A: Inhibición de la elastasa neutrófila humana (HNE)

Ejemplo de realización n.º	CI_{50} [nM]
5	< 0,3
9	< 0,3
23	< 0,3
35	< 0,3
50	< 0,3
53	< 0,3
56	< 0,3
67	85,0
78	3,0
90	6,5

B-2. Modelo animal de hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión pulmonar inducida mediante monocrotalina en ratas es un modelo animal ampliamente usado para la hipertensión arterial pulmonar. El alcaloide de pirrolizidina monocrotalina se metaboliza después de la inyección subcutánea en el hígado para dar monocrotalinpirrol tóxico y conduce en el intervalo de algunos días a un daño endotelial en la circulación pulmonar, seguido de una reestructuración de las arterias pulmonares pequeñas (hipertrofia media, muscularización *de novo*). Una única inyección subcutánea es suficiente para inducir una hipertensión pulmonar pronunciada en ratas en el intervalo de 4 semanas [Cowan y col., Nature Med. 6, 698-702 (2000)].

Para el modelo se usan ratas macho Sprague-Dawley. El día 0, los animales reciben una inyección subcutánea de 60 mg/kg de monocrotalina. El tratamiento de los animales no comienza hasta 14 días después de la inyección de monocrotalina y se prolonga durante un periodo de al menos 14 días. Al final del estudio se realizan estudios hemodinámicos a los animales así como una determinación de la saturación de oxígeno arterial y venoso central. Para la medición hemodinámica se anestesian las ratas inicialmente con pentobarbital (60 mg/kg). Después se realiza una traqueotomía a los animales y se les coloca ventilación artificial (frecuencia: 60 respiraciones/min; proporción de inspiración a espiración: 50:50; presión espiratoria final positiva: 1 cm de H₂O; volumen corriente de respiración: 10 ml/kg de peso corporal; FIO₂: 0,5). La anestesia se mantiene mediante anestesia por inhalación de isoflurano. La tensión arterial sistémica se determina en la arteria carótida izquierda por medio de un catéter Millar con micropunta. Se hace avanzar un catéter de polietileno a través de la vena yugular derecha hasta el ventrículo derecho para la determinación de la tensión del ventrículo derecho. El gasto cardíaco se determina mediante termodilución. Después de la hemodinámica, se extirpa el corazón y se determina la proporción de ventrículo derecho respecto a izquierdo incluyendo el tabique. Además se obtienen muestras de plasma para la determinación de biomarcadores (por ejemplo proBNP) y niveles de las sustancias en el plasma.

B-3. Modelo animal de fallo pulmonar agudo

5 El fallo pulmonar inducido por elastasa en ratones, ratas o hámsteres es un modelo animal ampliamente usado para fallo pulmonar agudo (también: "acute lung injury", "acute respiratory distress síndrome") [Tremblay *et al.*, Chest 121,582-588 (2002); Kuraki *et al.*, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 166, 596-500 (2002)]. El tratamiento de los animales se realiza 1 hora antes de la instilación orotraqueal de elastasa neutrófila humana (HNE). 2 horas después de la instilación orotraqueal de HNE, se realiza un lavado broncoalveolar y se determina el contenido de hemoglobina y el hemograma diferencial en el lavado.

B-4. Modelo animal de enfisema pulmonar

10 El enfisema pulmonar inducido por elastasa en ratones, ratas o hámsteres es un modelo animal ampliamente usado para enfisema pulmonar [Sawada *et al.*, Exp. Lung Res. 33, 277-288 (2007)]. Los animales reciben una instilación orotraqueal de elastasa pancreática porcina. El tratamiento de los animales comienza el día de la instilación de la elastasa pancreática porcina y se prolonga durante un periodo de 3 semanas. Al finalizar el estudio se determina la distensibilidad pulmonar y se realiza una morfometría alveolar.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

15 Los compuestos según la invención pueden convertirse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:**Composición:**

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

20 Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de convexidad 12 mm.

Preparación:

La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una disolución al 5% (p/p) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una máquina prensadora de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato del comprimido).
25 Como norma para la operación de prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:**Composición:**

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto según la invención a la suspensión. Con agitación se realiza la adición de agua. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta que termina el hinchamiento de Rhodigel.

Disolución administrable por vía oral:

35 **Composición:**

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

Preparación:

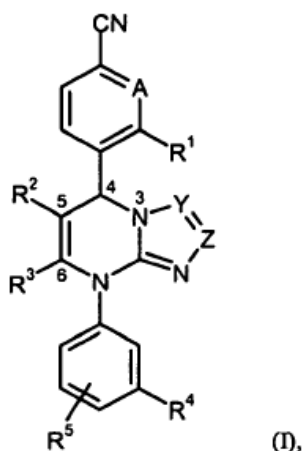
40 El compuesto según la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

Disolución i.v.:

45 El compuesto según la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo disolución de cloruro de sodio isotónica, disolución de glucosa al 5% y/o disolución de PEG 400 al 30%). La disolución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 A representa C-R⁶ o N, en el que
R⁶ significa hidrógeno, flúor o cloro,
- Y representa C-R⁷ o N, en el que
R⁷ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), amino o un grupo de fórmula -NH-C(=O)-R⁸ o -NH-SO₂-R⁸,
en el que
- 10 R⁸ representa alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo,
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆)
o fenilo y hasta tres veces con flúor
y pudiendo estar sustituidos
los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con
15 alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor
así como
los grupos fenilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor,
cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo
y trifluorometoxilo,
- 20 Z representa C-R⁹ o N, en el que
R⁹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-
C₆), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo
y hasta tres veces con flúor
25 y pudiendo estar sustituidos
los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-
C₄) y hasta dos veces con flúor
así como
los grupos fenilo y heteroarilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor,
30 cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y
trifluorometoxilo,
o
R⁹ significa un grupo de fórmula -SO₂-NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³, en el que
R¹⁰ y R¹¹ son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-
35 C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
R¹² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo,
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo,
alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-
aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo y hasta tres veces con flúor
40 y pudiendo estar sustituidos

los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor
así como

los grupos fenilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo, R¹³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o un grupo de fórmula -C(=O)-R¹⁴, -C(=O)-O-R¹⁵ o -C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, en el que

R¹⁴ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₈) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), benciloxilo, fenoxilo, aciloxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, acil-(C₁-C₄)-amino, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilamino, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo y hasta tres veces con flúor y pudiéndose intercambiar hasta dos grupos CH₂ en alquilo (C₁-C₈), en tanto que resulte un compuesto químicamente estable, por un átomo de oxígeno y pudiendo estar sustituidos

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor
así como

los grupos fenilo y heteroarilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo, trifluorometoxilo e hidroxicarbonilo,

R¹⁵ significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo,

R¹⁶ y R¹⁷ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),

o

R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y que puede estar sustituido hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y oxo y puede estar condensado con un anillo de fenilo,

o en el que

R⁷ y R⁹, siempre que los dos estén presentes, están enlazados entre sí y junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado de fenilo, piridilo o pirimidilo, que puede estar sustituido respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,

R¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₆), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono o di-alquil-(C₁-C₆)-amino o representa un grupo de fórmula -NH-C(=O)-R¹⁸, -NH-C(=O)-NHR¹⁸, -NH-SO₂-R¹⁹ o -S(O)_n-R²⁰, en el que

R¹⁸ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

R¹⁹ significa alquilo (C₁-C₆),

R²⁰ significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono o di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo y hasta tres veces con flúor, o significa alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo,

pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄)

y

los grupos fenilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,

y

n significa el número 0, 1 ó 2,

R² representa ciano o un grupo de fórmula -C(=O)-R²¹, -C(=O)-O-R²¹ o -C(=O)-NH-R²¹, en el que

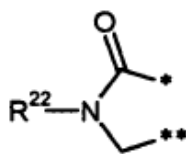
R²¹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₃-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),

pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₆) por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, amino, mono y di-alquil-(C₁-C₄)-amino y pudiéndose intercambiar en alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₆) respectivamente un grupo CH₂, en tanto que resulte un compuesto químicamente estable, por un átomo de O,

R³ representa metilo o etilo

o

R² y R³ están enlazados entre sí y juntos un grupo condensado de fórmula



* significa el sitio de unión con la posición 5 designada en la fórmula (I) del anillo de dihidropirimidina

y

** significa el sitio de unión con la posición 6 designada en la fórmula (I) del anillo de dihidropirimidina

y

R²² significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acil-(C₁-C₄)-amino o cicloalquilo (C₃-C₆),

R⁴ representa nitro o trifluorometilo,
R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro,

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

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

A representa CH,
Y representa C-R⁷ o N,
Z representa C-R⁹ o N,
de los que al menos uno de los dos miembros de anillo Y y Z representa N y en los que

R⁷ significa hidrógeno, amino o un grupo de fórmula -NH-C(=O)-R⁸ o -NH-SO₂-R⁸, en el que

R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor

y

pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor,

y

R⁹ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor

y pudiendo estar sustituidos

los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor

así como

el grupo heteroarilo mencionado hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,

o

R⁹ significa un grupo de fórmula -SO₂-NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³, en el que

R¹⁰ y R¹¹ son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),

R¹² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor

y

pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor,

R¹³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o un grupo de fórmula -C(=O)-R¹⁴, -C(=O)-O-R¹⁵ o -C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, en el que

R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 6 miembros o

- 5 heteroarilo de 5 ó 6 miembros,
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), aciloxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, acil-(C₁-C₄)-amino, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilamino o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor
y pudiendo estar sustituidos
los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y hasta dos veces con flúor
así como
10 el grupo heteroarilo mencionado hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo y trifluorometoxilo,
R¹⁵ significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo,
15 y
R¹⁶ y R¹⁷ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),
- 20 R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, nitro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o un grupo de fórmula -SO₂-R²⁰, en el que
R²⁰ significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxilo o etoxilo o hasta tres veces con flúor,
R² representa ciano o un grupo de fórmula -C(=O)-R²¹ o -C(=O)-O-R²¹, en el que
R²¹ significa metilo, etilo o 2-hidroxietilo,
25 R³ representa metilo,
R⁴ representa trifluorometilo
- y
R⁵ representa hidrógeno,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 30 3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que
A representa CH,
Y representa C-R⁷ o N,
Z representa C-R⁹ o N,
de los que o bien Y representa C-R⁷ y Z representa N o bien Y representa N y Z representa C-R⁹
35 y en los que
R⁷ significa amino o un grupo de fórmula -NH-C(=O)-R⁸, en el que
R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con hidroxilo, metoxilo, etoxilo o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor
40 y
pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces con metilo y hasta dos veces con flúor,
y
45 R⁹ significa alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con hidroxilo, metoxilo, etoxilo o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor
y
pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces con metilo y hasta dos veces con flúor,
50 o
R⁹ significa un grupo de fórmula -SO₂-NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³, en el que
R¹⁰ y R¹¹ son iguales o distintos y representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo,
R¹² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo,

5 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor

y
pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces con metilo y hasta dos veces con flúor,
R¹³ representa hidrógeno o un grupo de fórmula -C(=O)-R¹⁴ o -C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, en el que

10 R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono-alquil-(C₁-C₄)-amino, di-alquil-(C₁-C₄)-amino, acil-(C₁-C₄)-amino o cicloalquilo (C₃-C₆) y hasta tres veces con flúor

y pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo mencionados hasta dos veces con metilo y hasta dos veces con flúor

así como

el grupo heteroarilo mencionado hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo

y

20 R¹⁶ y R¹⁷ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxilo o etoxilo,

R¹ representa hidrógeno, nitro, trifluorometilo, metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo,

R² representa ciano, acetilo, etoxicarbonilo o (2-hidroxietoxi)carbonilo,

R³ representa metilo,

R⁴ representa trifluorometilo

y

R⁵ representa hidrógeno,

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

30 4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que

A representa CH,

Y representa N,

Z representa C-R⁹, en el que

R⁹ significa un grupo de fórmula -NHR¹² o -NH-C(=O)-R¹⁴, en el que

35 R¹² representa un grupo de fórmula -CH₂-C(=O)-OH o -CH₂-C(=O)-NH₂

Y

R¹⁴ representa cicloalquilo (C₃-C₆), que puede estar sustituido hasta dos veces con metilo y hasta dos veces con flúor, o alquilo (C₁-C₄),

40 R¹ representa hidrógeno o metilsulfonilo,

R² representa ciano,

R³ representa metilo,

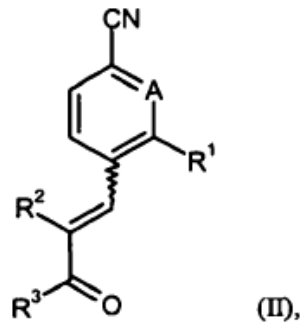
R⁴ representa trifluorometilo

y

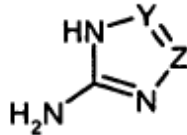
R⁵ representa hidrógeno,

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

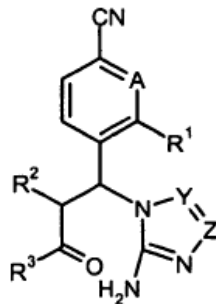
5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se hace reaccionar en primer lugar un compuesto de fórmula (II)



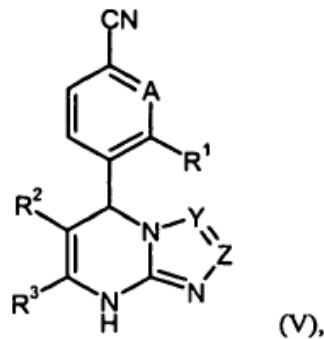
en la que A, R¹, R² y R³ tienen respectivamente los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



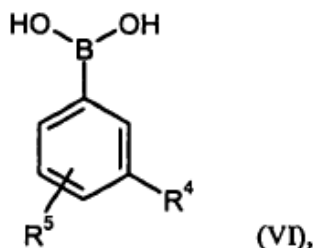
- 5 en la que Y y Z tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, para dar un compuesto intermedio de fórmula (IV)



- 10 en la que A, Y, Z, R¹, R² y R³ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, después se cicla éste *in situ* o en una etapa de reacción separada, catalizada con ácido para dar un compuesto de fórmula (V)



en la que A, Y, Z, R¹, R² y R³ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, y a continuación se acopla el compuesto (V) en presencia de un catalizador de cobre (II) y una base con un ácido fenilborónico de fórmula (VI)



- en la que R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, para dar un compuesto de fórmula (I)
- 5 y eventualmente los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se separan según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con (i) los disolventes y/o (ii) las bases o los ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.
6. Compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 10 7. Compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome disneico agudo (SDA), bronquiectasia, bronquiolitis obliterante, enfisema pulmonar, deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y fibrosis quística (FQ).
- 15 8. Uso de un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome disneico agudo (SDA), bronquiectasia, bronquiolitis obliterante, enfisema pulmonar, deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y fibrosis quística (FQ).
- 20 9. Fármaco que contiene un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
- 25 10. Fármaco que contiene un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por inhibidores de cinasa, estimuladores y activadores de la guanilato ciclasa soluble, análogos de prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas del receptor beta-adrenérgico, anticolinérgicos y glucocorticoides.
11. Fármaco según la reivindicación 9 ó 10 para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome disneico agudo (SDA), bronquiectasia, bronquiolitis obliterante, enfisema pulmonar, deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y fibrosis quística (FQ).