

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 766**

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: **24.04.2009** **E 09741818 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013** **EP 2285809**

54 Título: **1,4-Diaril-pirimidopiridazin-2,5-dionas y su uso**

30 Prioridad:

07.05.2008 DE 102008022521

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

03.06.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 405 766 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

1,4-Diaril-pirimidopiridazin-2,5-dionas y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 1,4-diaril-pirimidopiridazin-2,5-diona, a procedimientos para su preparación, a su uso solos o en combinación 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, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del pulmón y del sistema cardiovascular.

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).

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 en particular 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.

Las enfermedades y lesiones del pulmón que van a citarse en este contexto son en particular 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.

En general se parte de que procesos patológicos mediados por elastasa tienen como base un desplazamiento del equilibrio 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 microcompartimento 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 AAT se oxida y en la acción inhibidora pierde varios órdenes de magnitud.

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 microcompartimento 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 costosas. 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. Según esto, las nuevas terapias deberían poder combinarse con las conocidas. Para poder minimizar, en una terapia de combinación de este tipo, el riesgo de interacciones perturbadoras 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 atribuye 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 en particular 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 asociarse de manera unívoca con estados infecciosos o noxas exógenas (bronquiectasias idiopáticas).

La bronquiectasia está caracterizada por una 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 el 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 las membranas alvéolo-capilares, 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 iba 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 (CI_{50} 5,6 μM). 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.

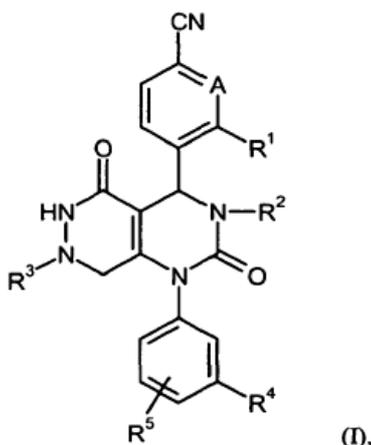
El objetivo de la presente invención se encuentra en facilitar nuevas sustancias que actúen como inhibidores de bajo peso molecular, no reactivos y selectivos de la elastasa neutrófila humana (HNE) y sean adecuadas como tales para el tratamiento y/o la prevención en particular de enfermedades del pulmón 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 la HNE para el tratamiento de enfermedades del pulmón obstructivas crónicas, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Se reivindican dímeros y multímeros de tales compuestos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias en los documentos WO 2006/082412, WO 2006/136857, WO 2007/042815 y WO 2008/030158. Se describen derivados de 4-aril-dihidropirimidin-2-ona como inhibidores de la función del canal

de calcio para el tratamiento de hipertensión en el documento WO 2005/009392. En los documentos WO 2007/129060 y WO 2008/135537 se dan a conocer tetrahidropirrolpirimidindionas y multímeros de las mismas como inhibidores de la HNE.

5 Sorprendentemente se encontró ahora que determinados derivados de 1,4-diaril-pirimido[4,5-d]piridazin-2,5-diona son adecuados en medida especial para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades. Estos compuestos descritos a continuación son inhibidores de bajo peso molecular, no reactivos y selectivos de la elastasa neutrófila humana (HNE) que presentan además propiedades farmacocinéticas ventajosas con respecto a su biodisponibilidad, tiempo de vida medio y/o unión a proteínas. Por consiguiente, estas sustancias representan puntos de partida muy prometedores para nuevos fármacos para el tratamiento y/o la prevención en particular de enfermedades del pulmón y del sistema cardiovascular.

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



en la que

- A representa CH o N,
- 15 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)-R⁶, -NH-C(=O)-NHR⁶, -NH-SO₂-R⁷ o -S(O)_n-R⁸ en el que
R⁶ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
20 R⁷ significa alquilo (C₁-C₆),
R⁸ 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, o alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo,
25 pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalquilo (C₃-C₆) mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄)
y
pudiendo estar sustituidos 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
30 n significa el número 0, 1 ó 2,
- R² representa hidrógeno, representa alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₂-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces con flúor, o representa fenilo, piridilo o pirimidinilo,
pudiendo estar sustituidos fenilo, piridilo y pirimidinilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,
- 35 o
- R² representa un grupo de fórmula -C(=O)-O-R⁹, -L¹-C(=O)-O-R¹⁰, -L²-C(=O)-NR¹¹R¹², -L²-SO₂-NR¹¹R¹², -L²-C(=O)-NR¹³-NR¹¹R¹² o -L²-SO₂-R¹⁴ en el que
L¹ significa alcanodifilo (C₁-C₆),
L² significa un enlace o significa alcanodifilo (C₁-C₆),
40 R⁹ significa alquilo (C₁-C₆),
R¹⁰ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

- 5 R^{11} y R^{12} son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar sustituidos alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterociclilo de 4 a 6 miembros por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), oxo, amino, mono- o di-alquil- (C_1-C_4) -amino, hidroxicarbonilo, alcoxi- (C_1-C_4) -carbonilo y aminocarbonilo y pudiéndose intercambiar en alquilo (C_1-C_6) un grupo CH_2 , en tanto que resulte un compuesto químicamente estable, por un átomo de O, o
- 10 R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O, S, SO o SO_2 y puede estar sustituido hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), oxo, amino, mono- y di-alquil- (C_1-C_4) -amino, pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_4) por su parte con hidroxilo o alcoxilo (C_1-C_4), R^{13} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y R^{14} significa alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_6) con flúor, cloro, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), mono- o di-alquil- (C_1-C_4) -amino y pudiendo estar sustituido fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4) y trifluorometoxilo,
- 20 R^3 representa alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6), que pueden estar sustituidos respectivamente con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), amino, mono- o di-alquil- (C_1-C_4) -amino, hidroxicarbonilo, alcoxi- (C_1-C_4) -carbonilo, aminocarbonilo o mono- o di-alquil- (C_1-C_4) -aminocarbonilo, o
- 25 R^3 representa un grupo de fórmula $-L^3-R^{15}$ en el que L^3 significa un enlace o alcanodiilo (C_1-C_4) y R^{15} significa cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C_3-C_7) y heterociclilo de 4 a 7 miembros por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo y alcoxilo (C_1-C_4) y pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4), trifluorometoxilo y amino,
- 30 R^4 representa nitro o trifluorometilo y R^5 representa hidrógeno, flúor o cloro,
- 35 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con 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.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención comprende los enantiómeros y diastereómeros así como sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes unitarios estereoisoméricos de manera conocida.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con 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 metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con 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 amoniaco 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, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con 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.

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con 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:

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 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificado 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 y n-hexilo.

Alcanodiilo (C₁-C₆) y alcanodiilo (C₁-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcanodiilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metileno, etano-1,2-diilo (1,2-etileno), etano-1,1-diilo, propan-1,3-diilo (1,3-propileno), propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo (1,4-butileno), butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo, pentano-1,5-diilo (1,5-pentileno), pentano-2,4-diilo, 3-metilpentano-2,4-diilo y hexano-1,6-diilo (1,6-hexileno).

Alquenilo (C₂-C₆) y alquenilo (C₂-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 2 a 6 ó 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: vinilo, 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-metil-pent-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, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, 1-etilpropoxilo, *n*-pentoxilo, neopentoxilo y *n*-hexoxilo.

Alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono que está enlazado a través de un grupo carbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

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 o 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, *terc*-butilamino, *n*-pentilamino y *n*-hexilamino.

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 ramificado que presentan respectivamente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto dialquilamino de cadena lineal o ramificado 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-terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-pentilamino y *N-n*-hexil-*N*-metilamino.

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 ramificado con respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-

propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *n*-butilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N-n*-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-metilaminocarbonilo, *N-n*-butil-*N*-metilaminocarbonilo y *N-terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.

5 Cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquilo (C₃-C₆) representan en el contexto de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico, saturado con 3 a 7 ó 3 a 6 átomos de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

10 Un heterociclo de 4 a 7 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo monocíclico, saturado con en total de 4 a 7 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 4 a 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, se prefiere especialmente un heterociclo de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/o O. A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, tiolano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidrotioperano, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepino y hexahidro-1,4-diazepino. Se prefieren azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino, de manera especialmente preferente pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino y morfolino.

15 Un resto pirrolidino, piperidino o morfolino representa en el contexto de la invención un anillo de pirrolidino, piperidino o morfolino enlazado a través del respectivo átomo de nitrógeno de anillo.

20 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, piridilo, pirimidino, piridazino y pirazino.

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.

25 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.

30 Si los restos en los compuestos de acuerdo con 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.

Son objeto de la presente invención en particular aquellos compuestos de fórmula (I) en la que

A representa CH,

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

35 Adicionalmente son objeto de la presente invención en particular aquellos compuestos de fórmula (I) en la que

R⁴ representa trifluorometilo

y

R⁵ representa hidrógeno o flúor,

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

40 Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A representa CH,

R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono- o di-alquil-(C₁-C₄)-amino

o

45 R⁶ y R⁷ significan respectivamente alquilo (C₁-C₄)

y

R⁸ significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, o cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo,

50 pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo mencionados hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

- R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alqueno (C₂-C₄)
o
representa un grupo de fórmula -L¹-C(=O)-O-R¹⁰, -L²-C(=O)-NR¹¹R¹² o -L²-SO₂-R¹⁴ en el que
L¹ significa metileno o etano-1,2-diilo,
5 L² significa un enlace, metileno, etano-1,1-diilo o etano-1,2-diilo,
R¹⁰ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
R¹¹ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),
R¹² significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),
10 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) hasta dos veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo y aminocarbonilo y pudiéndose intercambiar en alquilo (C₁-C₆) un grupo CH₂, en tanto que resulte un compuesto químicamente estable, por un átomo de O, o
R¹¹ y R¹² 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 puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄),
15 hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) u oxo,
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) por su parte con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄) y
R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo,
pudiendo estar sustituido fenilo hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,
- R³ representa alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, representa alqueno (C₂-C₄)
o
representa un grupo de fórmula -L³-R¹⁵ en el que
L³ significa un enlace o alcanodiilo (C₁-C₄) y
25 R¹⁵ significa cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo de 4 a 6 miembros o fenilo, pudiendo estar sustituido heterociclilo de 4 a 6 miembros por su parte con oxo
y
pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,
- 30 R⁴ representa trifluorometilo
y
R⁵ representa hidrógeno o flúor,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
- Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que
- 35 A representa CH,
R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, nitro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo o un grupo de fórmula -SO₂-R⁸ en el que
R⁸ significa alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxilo o etoxilo,
- 40 R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o un grupo de fórmula -CH₂-C(=O)-O-R¹⁰ o -CH₂-C(=O)-NR¹¹R¹² en el que
R¹⁰ significa alquilo (C₁-C₄),
R¹¹ significa hidrógeno o metilo,
R¹² significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxilo o etoxilo o
45 R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidino, piperidino o morfolino,
- R³ representa alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con hidroxilo, pirrolidino, piperidino, morfolino o piridilo, representa alilo o representa un grupo de fórmula -L³-R¹⁵ en el que
L³ significa un enlace, metileno o etano-1,2-diilo y
R¹⁵ significa cicloalquilo (C₃-C₇) o fenilo,
50 pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo o trifluorometilo,
- R⁴ representa trifluorometilo y
R⁵ representa hidrógeno,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren muy especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A representa CH,

R¹ representa hidrógeno, trifluorometilo o metilsulfonilo,

5 R² representa hidrógeno o un grupo de fórmula -CH₂-C(=O)-NR¹¹R¹² en el que R¹¹ y R¹² significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidino,

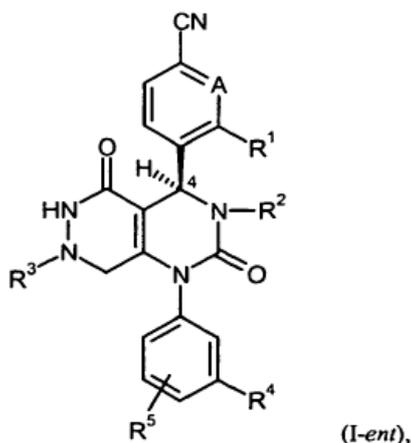
R³ representa metilo, etilo, 2-hidroxietilo o 2-(morfolin-4-il)etilo,

R⁴ representa trifluorometilo y

R⁵ representa hidrógeno,

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

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



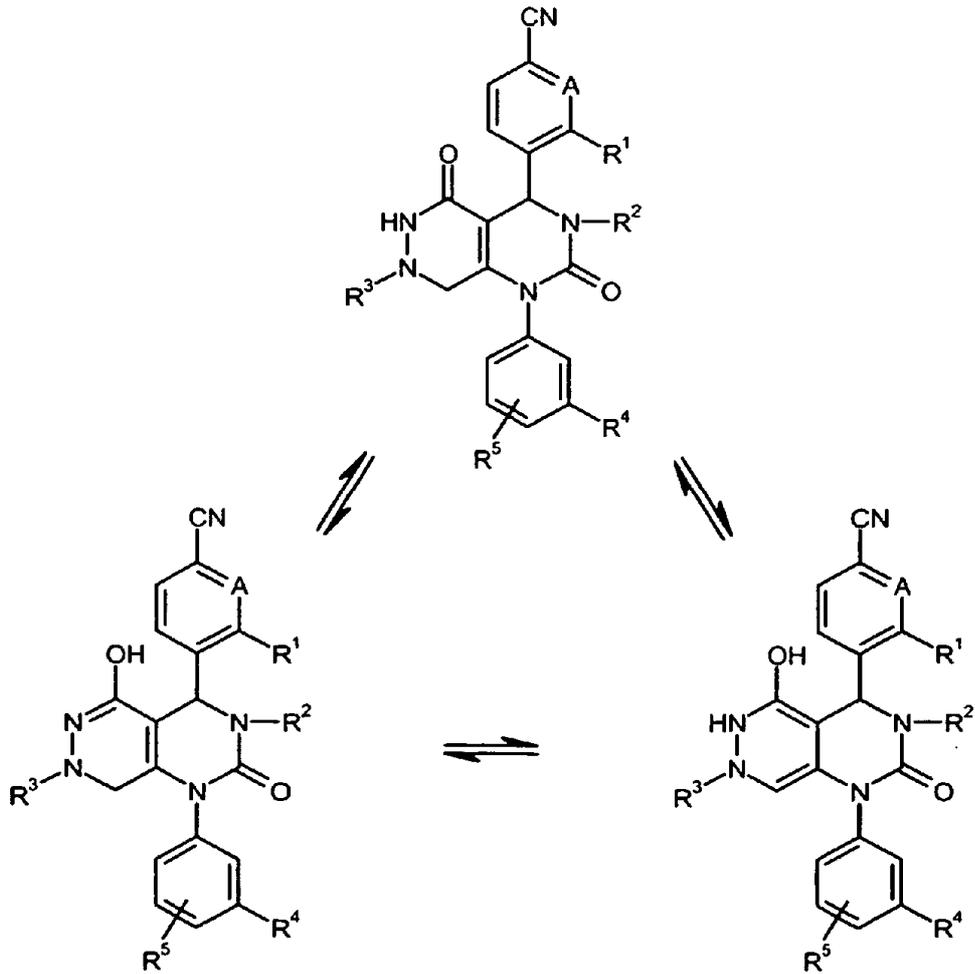
15 en la que A, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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.

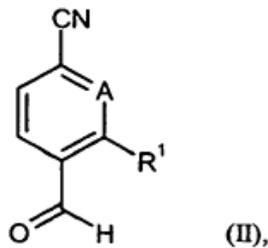
20 Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

Las 1,4-diaril-pirrido[4,5-d]piridazin-2,5-dionas de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden encontrarse en distintas formas tautoméricas (véase el esquema 1 siguiente); todas las formas tautoméricas se comprenden expresamente por la presente invención.

Esquema 1

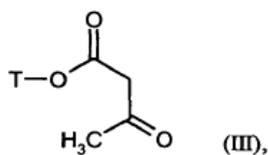


Otro objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque se condensa en primer lugar un compuesto de fórmula (II)



5

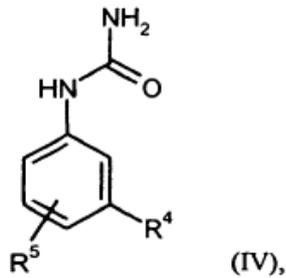
en la que A y R¹ tienen los significados indicados anteriormente, en presencia de un ácido o de un anhídrido de ácido en una reacción de tres componentes en un solo recipiente o de manera secuencial con un éster del ácido acetoacético de fórmula (III)



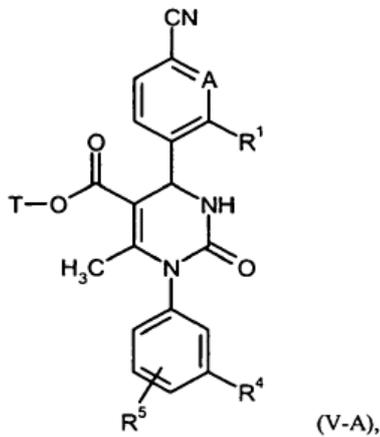
en la que

T representa metilo o etilo,

y un derivado de fenilurea de fórmula (IV)

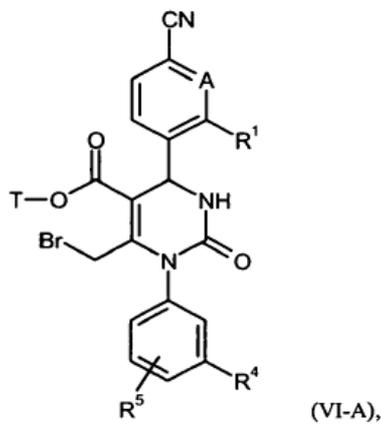


- 5 en la que R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (V-A)



en la que A, T, R¹, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y éste entonces

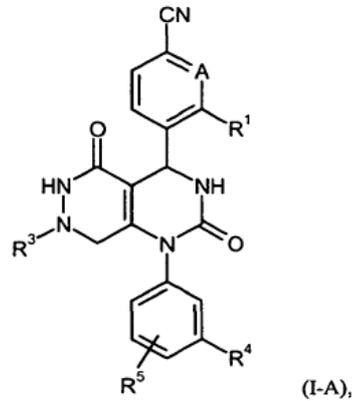
- 10 [A] en el caso de que R² en la fórmula (I) represente hidrógeno, se broma en un disolvente inerte para dar un compuesto de fórmula (VI-A)



en la que A, T, R¹, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y a continuación se hace reaccionar con un derivado de hidrazina de fórmula (VII)

- 15 R³-NH-NH₂ (VII),

en la que R^3 tiene el significado indicado anteriormente,
con la formación de un anillo de seis miembros para dar un compuesto de fórmula (I-A)

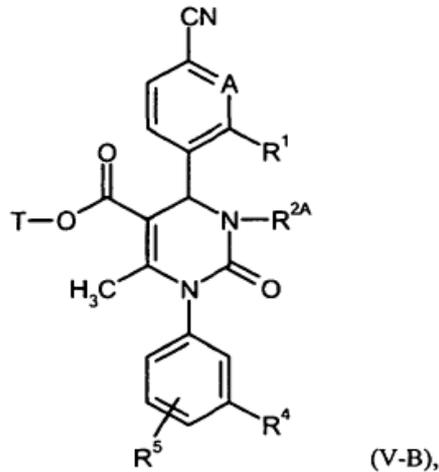


5 en la que A, R^1 , R^3 , R^4 y R^5 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,
o
[B] en el caso de que R^2 en la fórmula (I) sea distinto de hidrógeno, se hace reaccionar en primer lugar con
un compuesto de fórmula (VIII)

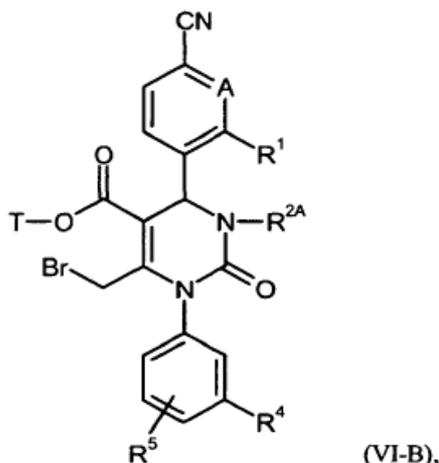


en la que

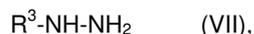
10 R^{2A} tiene el significado indicado anteriormente de R^2 , sin embargo no representa hidrógeno,
y
X representa un grupo saliente tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato,
en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (V-B)



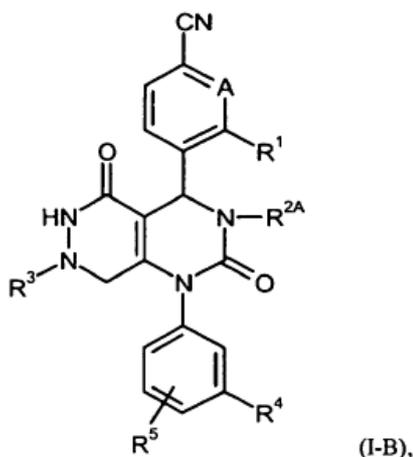
15 en la que A, T, R^1 , R^{2A} , R^4 y R^5 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,
después se broma en un disolvente inerte para dar un compuesto de fórmula (VI-B)



en la que A, T, R¹, R^{2A}, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y a continuación se hace reaccionar con un derivado de hidrazina de fórmula (VII)



- 5 en la que R³ tiene el significado indicado anteriormente, con ciclación para dar un compuesto de fórmula (I-B)



en la que A, R¹, R^{2A}, R³, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

- 10 y eventualmente los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) 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.

- 15 Los disolventes adecuados para la etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (V-A) son disolventes orgánicos habituales que no se modifican en las condiciones de reacción. A esto pertenecen por ejemplo éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol, hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, triclorometano o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se usa preferentemente metil-*tert*-butiléter, tetrahidrofurano o dioxano.

- 20 Como ácido para la etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (V-A) son adecuados ácidos o anhídridos de ácido inorgánicos u orgánicos habituales. A esto pertenecen preferentemente ácidos carboxílicos tales como por ejemplo ácido acético o ácido trifluoroacético, ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos fosfónicos, o anhídridos o ésteres de ácido fosfórico o ácido fosfónico tales como ácido polifosfórico, éster trietilico del ácido fosfórico, éster etílico del ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo o anhídrido de ácido propanofosfónico.
- 25

ES 2 405 766 T3

Se usa preferentemente éster trietilico del ácido fosfórico en combinación con pentóxido de fósforo. El ácido se usa en general en una cantidad de 0,25 mol a 100 mol, con respecto a 1 mol del compuesto (III).

5 La etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (V-A) se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a +50 °C a +100 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

La bromación en la etapa de procedimiento (V-A) → (VI-A) o (V-B) → (VI-B) se realiza preferentemente con ayuda de bromo elemental en un disolvente inerte habitual tal como cloroformo a una temperatura de -20 °C a +40 °C.

10 La formación de dihidropiridazinona en la etapa de procedimiento (VI-A) + (VII) → (I-A) o (VI-B) + (VII) → (I-B) se realiza preferentemente en un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o dioxano como disolvente inerte a una temperatura de +20 °C a +120 °C. El derivado de hidrazina de fórmula (VII) puede usarse según esto también en forma de una sal, por ejemplo como clorhidrato; en este caso se realiza la reacción en presencia de una base de amina terciaria, tal como por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina, o una base de carbonato, tal como por ejemplo carbonato de sodio, potasio o cesio o carbonato unido poliméricamente.

15 Los disolventes adecuados para la etapa de procedimiento (V-A) + (VIII) → (V-B) son disolventes orgánicos habituales que no se modifican en las condiciones de reacción. A esto pertenecen por ejemplo éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-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, triclorometano o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, 20 metil-*tert*-butilcetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*'-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se usa preferentemente tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida.

25 Como base para la etapa de procedimiento (V-A) + (VIII) → (V-B) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A esto pertenecen en particular carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos tales como *tert*-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, amidas tales como bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio (LDA), aminas 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 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, o bases de fofaceno (las denominadas "bases de Schwesinger") tales como por ejemplo P1-*t*-Bu, P2-*t*-Bu o P4-*t*-Bu. Se usa preferentemente carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina; se prefieren especialmente carbonato de potasio e hidruro de sodio. La base se usa en general en una cantidad de 0,1 mol a 10 mol, preferentemente de 1 mol a 3 mol, con respecto a 1 mol del compuesto (V-A).

35 La etapa de procedimiento (V-A) + (VIII) → (V-B) se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente a 0 °C a +80 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

40 Otros compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden prepararse, en caso conveniente, también mediante transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los mencionados en R¹, R² y R³, partiendo de otros compuestos de fórmula (I) obtenidos de acuerdo con el procedimiento anterior. Estas transformaciones se realizan según procedimientos habituales, conocidos por 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 2-4 así como los ejemplos de realización.

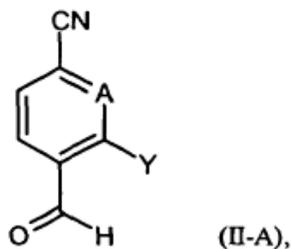
45 Una separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diastereómeros puede realizarse, según sea conveniente en cada caso, en la etapa de los compuestos (I-A) o (I-B) o también en la etapa de los compuestos (V-A) o (V-B), haciéndose reaccionar posteriormente 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, en particular la cromatografía HPLC en fase quiral.

Los compuestos de fórmula (III), (IV), (VII) y (VIII) pueden obtenerse comercialmente o se conocen como tales en la bibliografía o pueden prepararse según procedimientos habituales, descritos en la bibliografía.

55 Los compuestos de fórmula (II) se conocen en parte en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos descritos en la bibliografía [véanse también los siguientes esquemas de reacción 5 y 6 así como la bibliografía allí indicada].

En el procedimiento descrito anteriormente eventualmente puede ser conveniente sintéticamente usar en lugar del

compuesto de fórmula (II) en primer lugar un compuesto de fórmula (II-A)



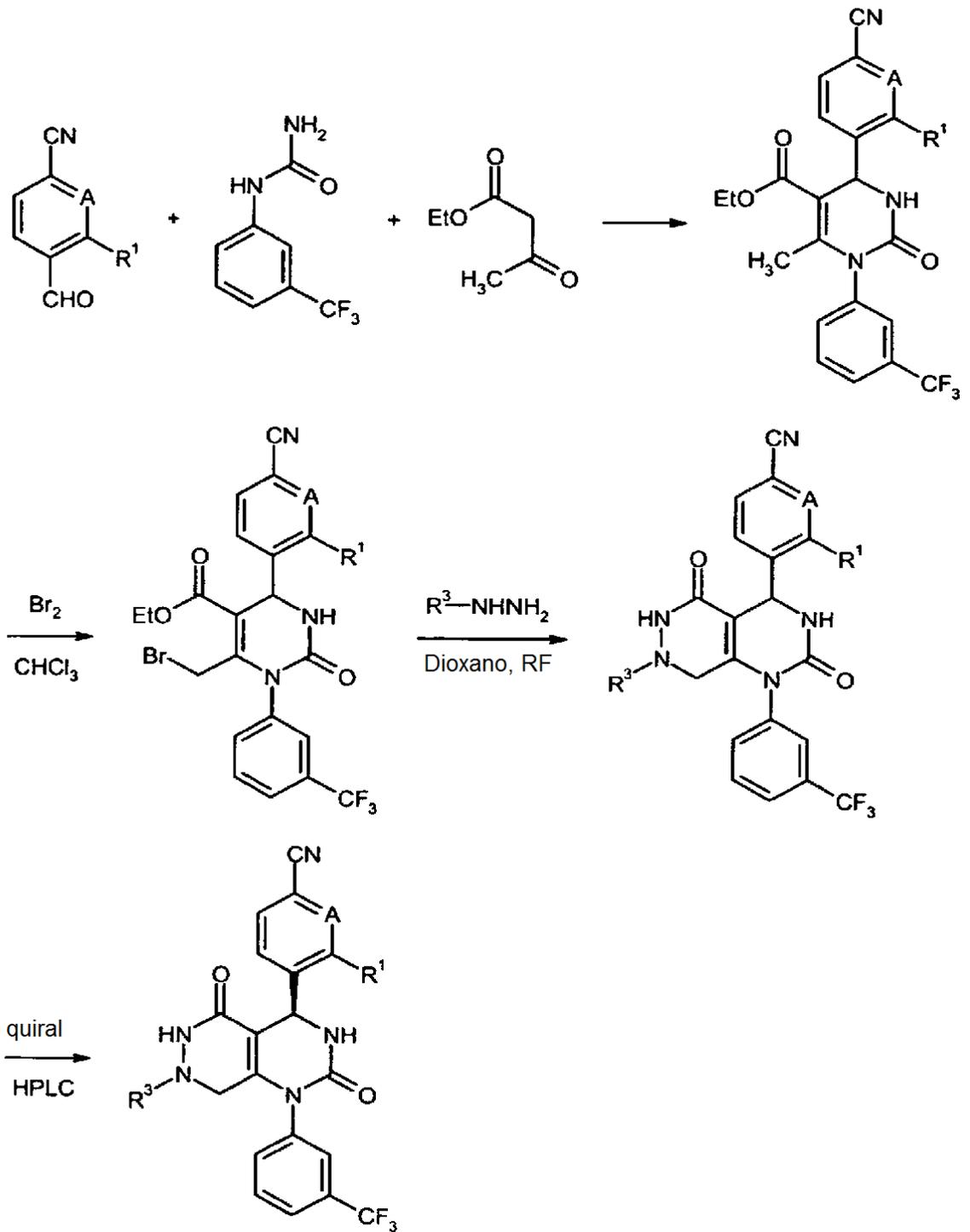
en la que A tiene el significado indicado anteriormente
e

5 Y representa un grupo intercambiable tal como por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo, nitro o amino,

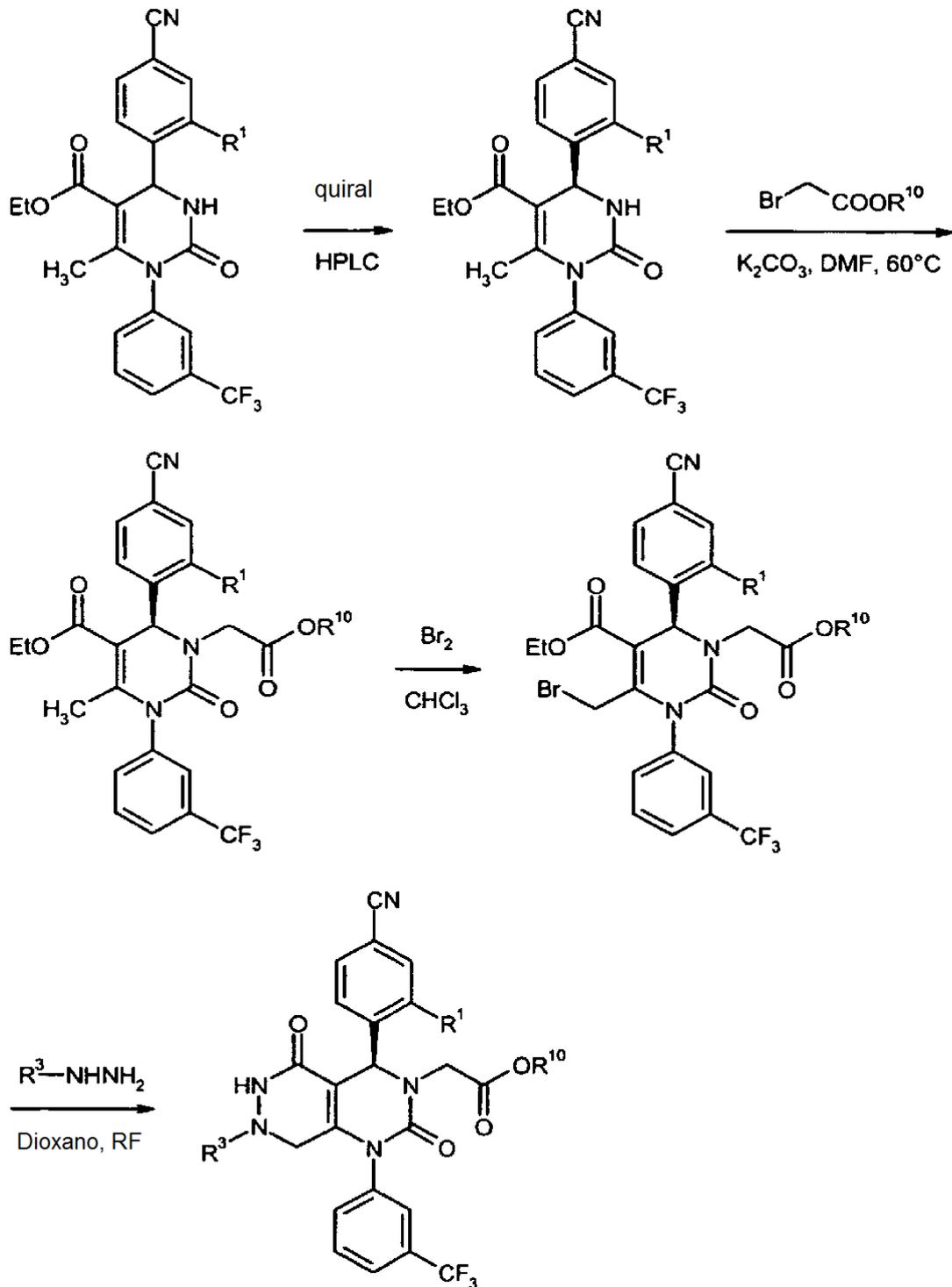
en la secuencia de reacción descrita e introducir el sustituyente arilo deseado R¹ entonces en la etapa de la dihidropirimidinona (que corresponde al compuesto (V-A) o (V-B)) a cambio del resto Y. Los compuestos de fórmula (II-A) se conocen igualmente en parte en la bibliografía o pueden prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía.

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

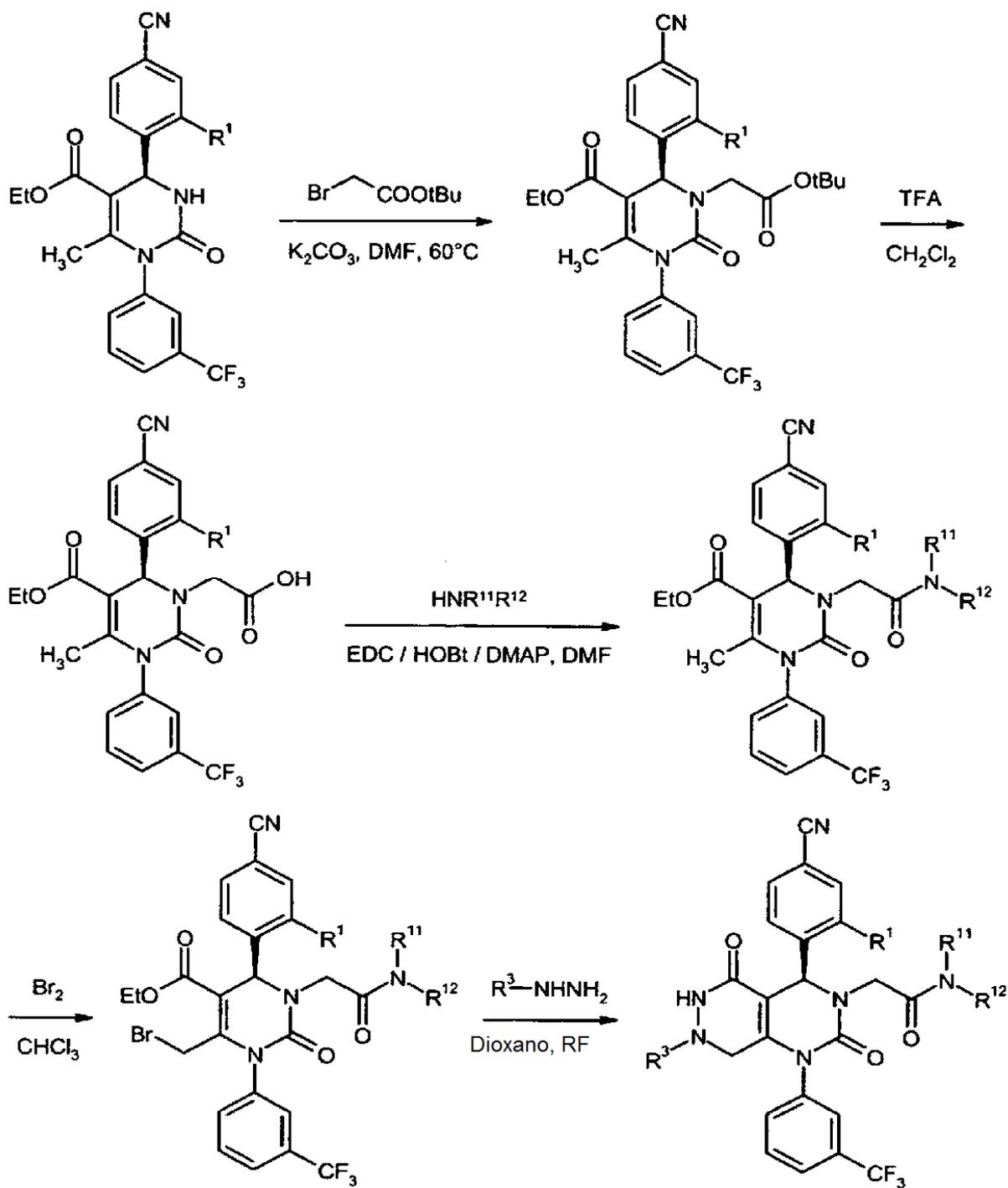
Esquema 2

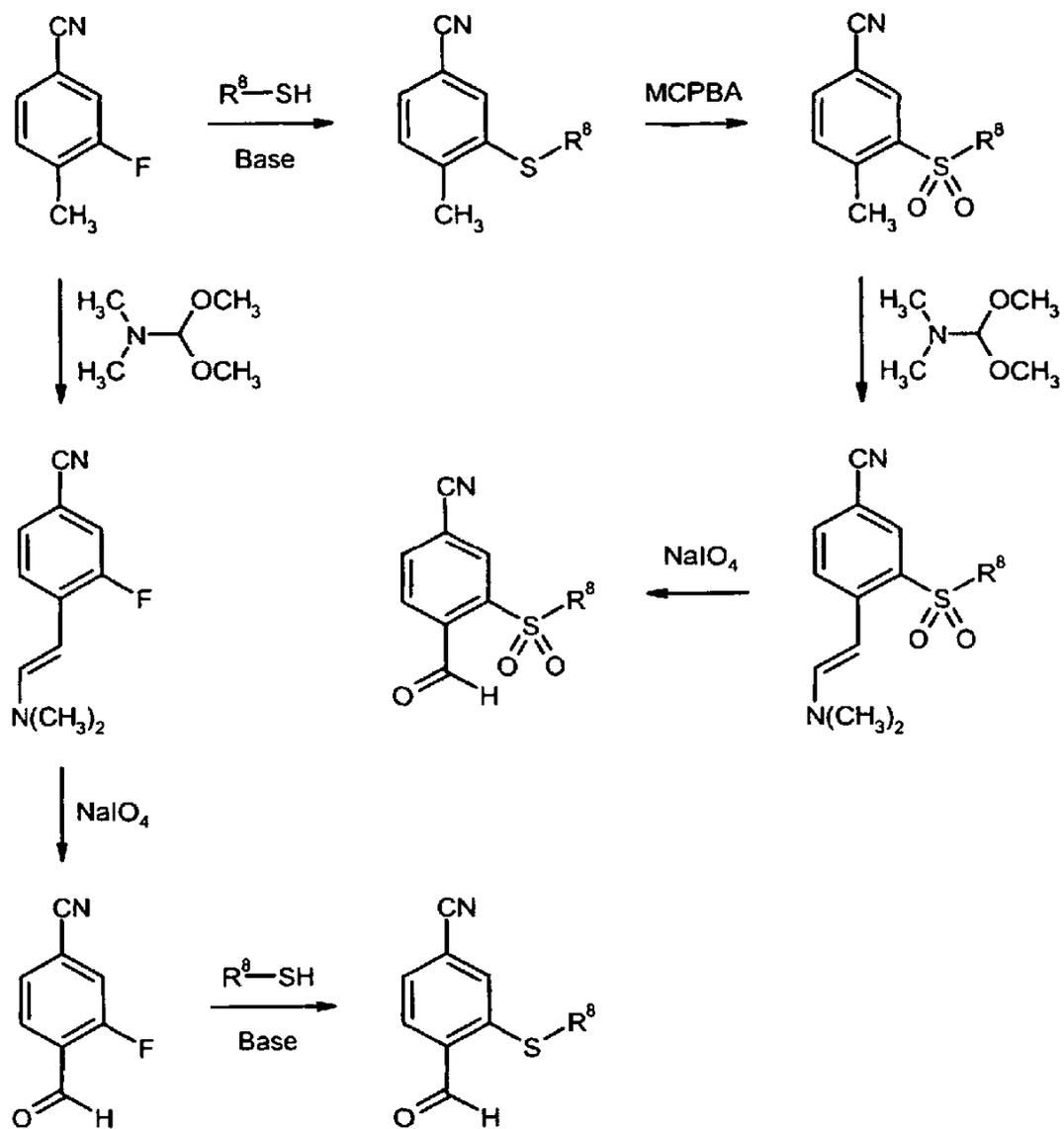


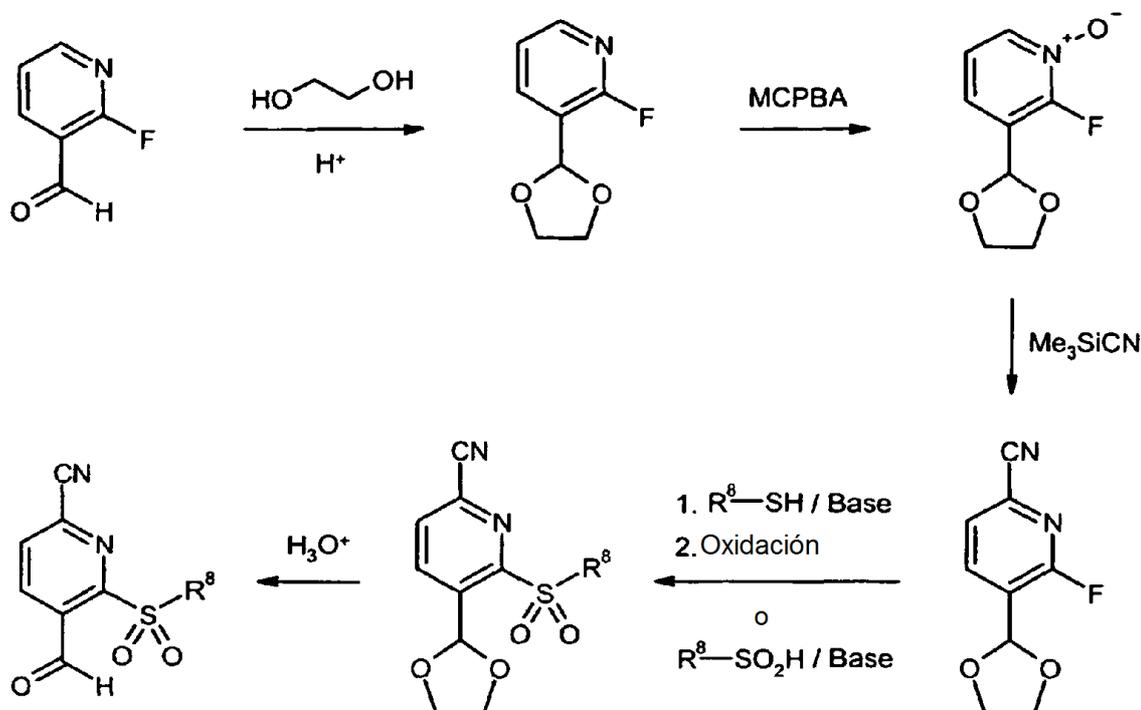
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5

Esquema 6

[véanse por ejemplo W.K. Fife, J. Org. Chem. 48, 1375 (1983); H. Vorbrüggen y K. Krolikiewicz, 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)].

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

Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores potentes de bajo peso molecular, no reactivos y selectivos de la elastasa neutrófila humana. Además, los compuestos de acuerdo con la invención presentan propiedades farmacocinéticas ventajosas, tales como por ejemplo una buena biodisponibilidad y/o tiempo de vida medio tras la administración oral o una unión sólo baja a proteínas plasmáticas.

10

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados, por tanto, en medida especial para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y procesos patológicos, en particular aquéllos en los que está implicada la elastasa neutrófila (HNE) dentro de un acontecimiento inflamatorio y/o de una reconstrucción tisular o vascular.

A estos pertenecen en el sentido de la presente invención en particular enfermedades tales como la 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 (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por fumar cigarrillos), fibrosis quística (FQ), síndrome coronario agudo (SCA), inflamaciones del músculo cardiaco (miocarditis) y otras enfermedades cardiacas autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), infarto de miocardio, choque cardiogénico, insuficiencia cardiaca, aneurismas, septicemia (SRIS), fallo multiorgánico (SDMO, FMO), arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (EII, EC, CU), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatóides, enfermedades cutáneas inflamatorias así como enfermedades oculares inflamatorias.

15

20

Los compuestos de acuerdo con 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.

25

30

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de lesiones micro y macrovasculares (vasculitis), lesiones por reperfusión, 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 (adiposidad) 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 (hipertireoidosis), enfermedades cutáneas (psoriasis, acné, eccema, neurodermitis, múltiples formas de dermatitis tales como, por ejemplo, dermatitis abacribus, dermatitis actínica, dermatitis alérgica, dermatitis amoniacal, 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), 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 disenterica, 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 Sjörger, 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 epidémica, 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, 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 Sezary y síndrome paraneoplásico, en reacciones de rechazo después de trasplantes de órganos y para la curación de heridas y angiogénesis en particular en heridas crónicas.

Debido a su perfil de propiedades, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados en particular 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 (FMO, SDMO), enfermedades intestinales inflamatorias (EII, enfermedad de Crohn, colitis), bronquitis crónica, asma, rinitis, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias cutáneas y oculares, arteriosclerosis y enfermedades cancerígenas.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

5 Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

10 Los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular 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:

- 15 • 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/treonina 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), en particular inhibidores de
20 estromelina, colagenasas, gelatinasas y agreganasas (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);
- 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;
25
- estimuladores de la guanilato ciclasa soluble independientes de NO pero dependientes de hemo, tales como en particular 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 en particular 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;
30
- análogos de prostaciclina, tales como a modo de ejemplo y preferentemente iloprost, beraprost, treprostinilo o epoprostenol;
- compuestos que inhiben la 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;
35
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosín 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, en particular inhibidores de PDE 5, tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
40
- 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;
45
- agentes de acción broncodilatadora, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas del receptor beta-adrenérgico, tales como en particular albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, formoterol o salmeterol, o del grupo de los anticolinérgicos, tales como en particular bromuro de ipratropio;
- 50 • agentes de acción antiinflamatoria, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los glucocorticoides, tales como en particular prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o flicasona; 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).

5

En una forma de realización preferente de la invención se usan los compuestos de acuerdo con 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.

10

En una forma de realización preferente de la invención se usan los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor de serotonina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente PRX-08066.

15

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 de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.

20

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o clexane.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

25

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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.

30

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.

35

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 de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

40

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con 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, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, neбивolol, epanolol o bucindolol.

45

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.

50

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol otrandoprilol.

- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor mineralocorticoide, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida.
- 15 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, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de la lipasa así como de los antagonistas de la lipoproteína(a).
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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).
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimibe, tiquesida o pamaquesida.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con 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.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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.

- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con 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.

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

- 10 Los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

- 15 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con 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 de acuerdo con la invención),
20 comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- 25 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) 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 soluciones, 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, soluciones o gotas nasales, comprimidos que van a aplicarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/obleas 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 acuerdo con la invención pueden transformarse 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
40 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.

- 45 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.

- 50 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 debe superarse el límite anteriormente mencionado. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales a lo largo del día.

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

- 55 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 soluciones líquido/líquido se refieren, siempre que no se indique lo contrario, respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

5 Abreviaturas y acrónimos:

	ac.	acuoso, solución acuosa
	c	concentración
	cat.	catalítico
	CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
10	CCF	cromatografía de capa fina
	dest.	destilado
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
15	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	del teórico (en rendimiento)
	EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimido
	ee	exceso enantiomérico
	ent	enantioméricamente puro, enantiómero
20	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Et	etilo
	EM-CG	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de gases
	h	hora(s)
25	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametiluronio
	HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	conc.	concentrado
	EM-CL	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
30	MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía de líquidos a presión media
	EM	espectrometría de masas
35	MTBE	metil- <i>terc</i> -butiléter
	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
	Ph	fenil
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazo-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio
	cuant.	cuantitativo (en rendimiento)
40	rac	racémico, racemato
	RF	a reflujo, temperatura de reflujo
	TA	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención (en HPLC)
	P.f.	punto de fusión
45	<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido del ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectrometría ultravioleta
50	v/v	proporción volumen a volumen (de una solución)

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 $^{\circ}$ 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):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 μ l de ácido fórmico al 50 % / litro; eluyente B: acetonitrilo + 500 μ l de ácido fórmico al 50 % / litro; gradiente: 0,0 min 10 % de B \rightarrow 7,0 min 95 % de B \rightarrow 9,0 min 95 % de B; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min \rightarrow 7,0 min 2,0 ml/min \rightarrow 9,0 min 2,0 ml/min; horno: 35 °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 (HPLC analítica):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B \rightarrow 0,5 min 2 % de B \rightarrow 4,5 min 90 % de B \rightarrow 9 min 90 % de B \rightarrow 9,2 min 2 % de B \rightarrow 10 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (HPLC analítica):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B \rightarrow 0,5 min 2 % de B \rightarrow 4,5 min 90 % de B \rightarrow 6,5 min 90 % de B \rightarrow 6,7 min 2 % de B \rightarrow 7,5 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 10 (HPLC preparativa):

Aparato: bomba Abimed Gilson 305/306, módulo manométrico 806; columna: GromSil C18, 250 mm x 30 mm, 10 μ m; eluyente A: agua + 0,1 % de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min 10 % de B, rampa 3,01-34 min 95 % de B, 34,01-38 min 95 % de B, 38,01-40 min 10 % de B; flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 11 (HPLC preparativa):

Aparato: bomba Abimed Gilson 305/306, módulo manométrico 806; columna: GromSil 120 ODS-4HE, 250 mm x 40 mm, 10 μ m; eluyente A: agua + 0,1 % de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min 30 % de B, rampa 3,01-40 min 95 % de B, 40,01-50 min 95 % de B, 50,01-55 min 30 % de B; flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 12 (HPLC preparativa):

- Aparato: bomba de jeringa Abimed Gilson 402, automuestreador Gilson 231XL, colector de fracciones Gilson; software: Gilson UniPoint 2,10; columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5 μ m, 100 Å; eluyente A: agua + 0,01 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10 % de B \rightarrow 2 min 10 % de B \rightarrow 9 min 90 % de B \rightarrow 12 min 90 % de B \rightarrow 12,1 min 10 % de B \rightarrow 15 min 10 % de B; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm.

Procedimiento 13 (HPLC preparativa):

Columna: Gemini C 18, 5 μ m, 250 mm x 21,2 mm (empresa Phenomenex); eluyente: agua/acetonitrilo 2:3 (v/v); flujo: 25 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 14 (HPLC preparativa):

- 10 Columna: XBridge C 18, 5 μ m OBD, 150 mm x 19 mm (empresa Waters); eluyente: agua con 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo 3:2 (v/v); flujo: 25 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 235 nm.

Procedimiento 15 (HPLC preparativa):

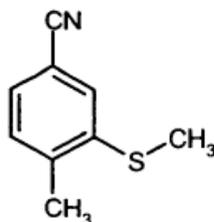
Columna: Sunfire C18 OBD, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: agua con 0,2 % ácido trifluoroacético/acetonitrilo 6:4 (v/v); flujo: 25 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 210 nm.

- 15 Procedimiento 16 (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 durante 3 min).

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

- 20 4-Metil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo

Procedimiento A:

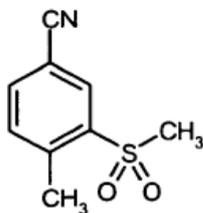
- 25 La reacción se realizó en argón. Se dispusieron 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (3000 mg, 22,2 mmol) y metanotiolato de sodio (1572 mg, 20,2 mmol) en DMF (30 ml), se mezclaron con carbonato de potasio (6973 mg, 50,5 mmol) y se agitaron durante la noche a reflujo. Después se concentró la mezcla de reacción,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

Procedimiento B:

- 30 La reacción se realizó con ayuda de un depurador con solución 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 (en cada caso aproximadamente 25 g) con metanotiolato 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 en primer lugar durante 1,5 h a la temperatura del baño de 175 °C y después durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió después en agua (7,5 litros) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (respectivamente 1875 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (1875 ml), se concentraron en un rotavapor y el residuo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 95:5, aproximadamente 30 litros). Tras la extracción del disolvente en un rotavapor y el secado a alto vacío se obtuvieron 172 g (71 % d. t.) del compuesto deseado.
- 40 EM-CG (procedimiento 16): $R_t = 5,25$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 163,0 (100) $[M]^+$
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,30$ (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,58 (s a, 1H).

Ejemplo 2A

4-Metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Procedimiento A:

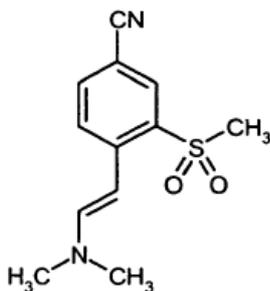
- 5 Se disolvió 4-metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (14050 mg, 80,1 mmol; ejemplo 1A) en diclorometano (700 ml), se enfrió hasta 0 °C y se mezcló lentamente con ácido 3-cloroperbenzoico (50923 mg, 206,6 mmol). A continuación se agitó en primer lugar durante 40 min a 0 °C y después durante la noche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

Procedimiento B:

- 15 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-(metilsulfonil)benzonitrilo (552 g, 3381,5 mmol; ejemplo 1A). 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 solución de hidróxido de sodio 1 N (15 litros), la mezcla se filtró y la fase orgánica se separó. Ésta se agitó otra vez con solución de hidróxido de sodio 1 N (15 litros), se separó de la solución de hidróxido de sodio, se secó y se concentró en un rotavapor. El residuo se suspendió en dietiléter (4 litros), se agitó durante 10 min y después 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.
- 20 EM-CG (procedimiento 16): $R_t = 6,59$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 195,0 (100) $[M]^+$
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,30$ (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,58 (s a, 1H).

Ejemplo 3A

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

25 Procedimiento A:

- La reacción se realizó en argón. Se agitaron 4-metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (13,0 g, 66,6 mmol; ejemplo 2A) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanoamina (10,315 g, 86,6 mmol) durante 14 h a 140 °C en DMF (200 ml). Para completar la reacción se añadió después de nuevo 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanoamina (3,967 g, 33,3 mmol) y se agitaron durante otras 24 h a 140 °C. La DMF se extrajo entonces en un rotavapor y el residuo se hizo reaccionar sin purificación adicional en la siguiente etapa.

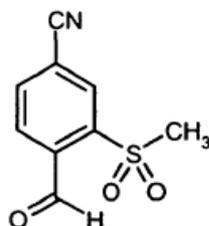
Procedimiento B:

- 35 La reacción se realizó en argón. Se dispuso 4-metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (612 g, 3134,6 mmol; ejemplo 2A) en DMF (6,12 litros), se mezcló con 1,1-dimetoxi-*N,N*-di-metilmetanoamina (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 solución de cloruro de sodio al 10 % y se extrajo dos veces con respectivamente 10 litros de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (5 litros), se secaron, se concentraron en un rotavapor y el residuo se secó a

alto vacío durante la noche. De esta manera se obtuvieron 1098 g (98 % d. t.) del compuesto deseado. EM-CG (procedimiento 16): $R_t = 8,95$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 250,0 (10) $[M]^+$.

Ejemplo 4A

4-Formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



5

Procedimiento A:

Se dispuso 4-[2-(dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (16666 mg, 66,6 mmol; ejemplo 3A) en agua/THF (1:1, 500 ml), se mezcló con peryodato de sodio (42722 mg, 199,7 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 4,6 g (33 % d. t.) del compuesto deseado.

10

Procedimiento B:

Se dispuso 4-[2-(dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (1098 g, 3070,5 mmol; ejemplo 3A) 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 acetato de etilo (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 solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (8,5 litros) y solución saturada de cloruro de sodio (8,5 litros), entonces se secó y se concentró en un rotavapor. La purificación del residuo se realizó por medio de Cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo 9:1, 60 litros). 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.

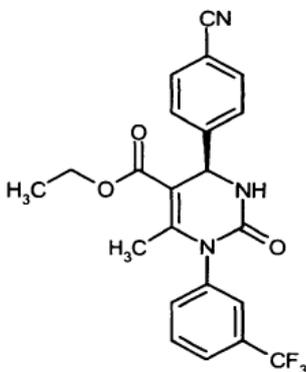
20

EM-CG (procedimiento 16): $R_t = 6,89$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 191,1 (15) $[M-18]^+$, 161,0 (100)
RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,57$ (s, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

25

Ejemplo 5A

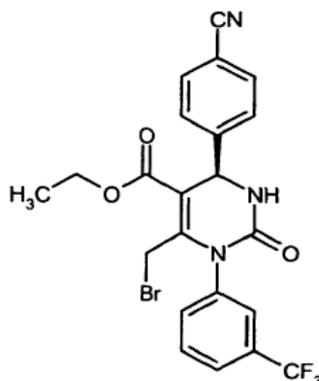
(4*R*)-4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



30 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el documento WO 2008/003412 (ejemplo 1).

Ejemplo 6A

(4*R*)-6-(Bromometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-5-carboxilato de etilo



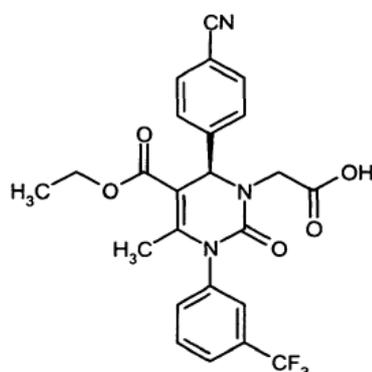
5 Se disolvieron 20 g (46,576 mmol) del compuesto descrito en el ejemplo 5A en 350 ml de cloroformo y a 0 °C se mezclaron con 8,2 g (51,234 mmol) de bromo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla se lavó después con solución de tiosulfato de sodio al 10 %, la fase orgánica se separó y ésta se secó sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentró la solución en un rotavapor y el residuo se extrajo con agitación con dietiléter. El sólido se separó por filtración con succión y se secó a vacío. Se obtuvieron 21,1 g (87 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 2,41$ min; EM (ESIpos): $m/z = 510$ $[M+H]^+$.

Para los datos de RMN-¹H del compuesto racémico véase el documento WO 2004/024700 (ejemplo 19).

Ejemplo 7A

Ácido [(6*R*)-6-(4-cianofenil)-5-(etoxicarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acético

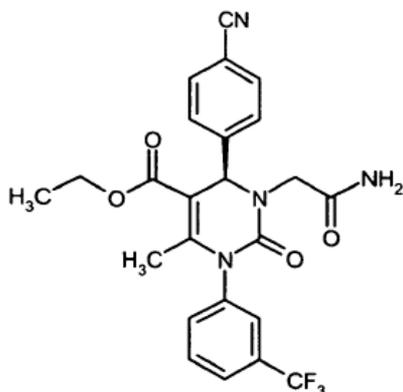


15

El compuesto del título se preparó tal como se describe en el documento WO 2008/003412 (ejemplo 13).

Ejemplo 8A

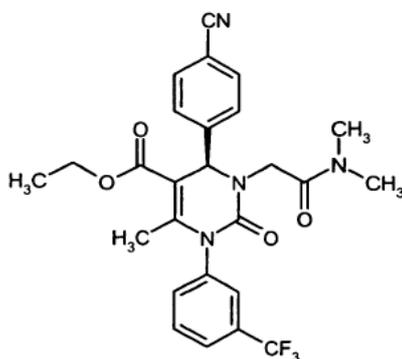
(4*R*)-3-(2-Amino-2-oxoetil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



- 5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el documento WO 2008/003412 (ejemplo 22).

Ejemplo 9A

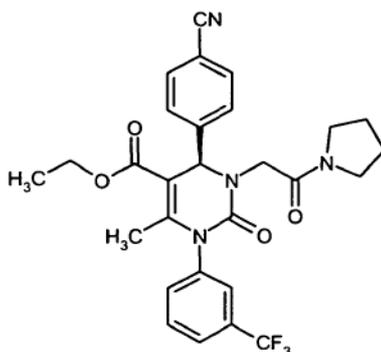
(4*R*)-4-(4-Cianofenil)-3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



- 10 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el documento WO 2008/003412 (ejemplo 30).

Ejemplo 10A

(4*R*)-4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



- 15 Se disolvieron 500 mg (1,026 mmol) del compuesto descrito en el ejemplo 7A en 1,5 ml de DMF y se mezclaron sucesivamente con 161 mg (2,257 mmol) de pirrolidina, 251 mg (2,052 mmol) de DMAP, 305 mg (2,257 mmol) de HOBT así como 393 mg (2,052 mmol) de EDC. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y

después directamente, sin tratamiento adicional, se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 239 mg (41 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,67$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 541,2 (100) $[M+H]^+$.

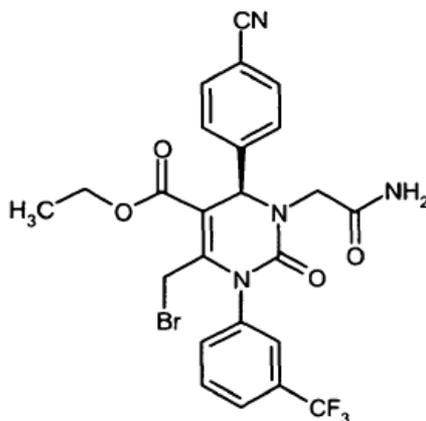
5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6). $\delta = 1,12$ (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,58 (d, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 5,53 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,72 (t, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (d, 2H).

De manera análoga a las instrucciones para el ejemplo 10A se preparó, a partir del producto de partida preparado en el ejemplo 7A y 2-(metilamino)etanol, el compuesto de la siguiente tabla:

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos analíticos
11A		77 % d. t.	EM-CL (procedimiento 3): $R_t = 3,46$ min; EM (ESIpos): $m/z = 545$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 12A

10 (4R)-3-(2-Amino-2-oxoetil)-6-(bromometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



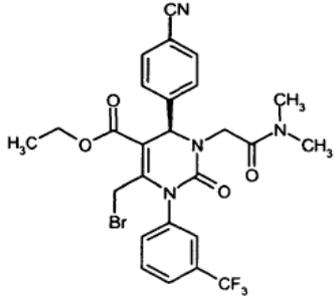
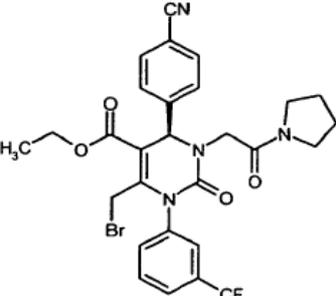
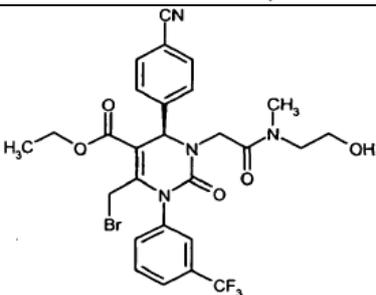
15 Se disolvieron 600 mg (1,233 mmol) del compuesto descrito en el ejemplo 8A en 15 ml de cloroformo y a 0 °C se mezclaron con 197 mg (1,233 mmol) de bromo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla se lavó después con solución de tiosulfato de sodio al 10 %, la fase orgánica se separó y ésta se secó sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentró la solución en un rotavapor y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 11). Se obtuvieron 479 mg (69 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,43$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 567,1 (100) $[M+H]^+$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,16$ (t, 3H), 3,41 (d, 1H), 4,11 (m, 3H), 4,27 (s a, 1H), 4,46 (s a, 1H), 5,58 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (d, 2H).

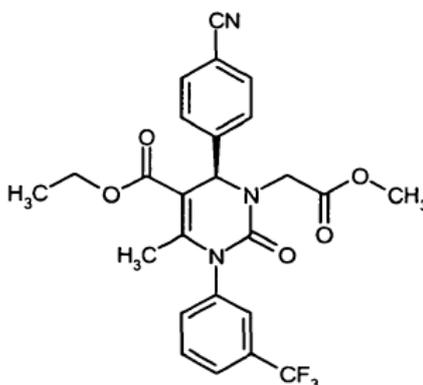
20

De manera análoga a las instrucciones para el ejemplo 12A se prepararon, a partir de los productos de partida indicados, los compuestos de la siguiente tabla:

Ejemplo	Estructura	Producto de partida	Rendimiento	Datos analíticos
13A		9A	75 % d. t.	EM-CL(procedimiento 2): R _t = 2,68 min; EM (ESIpos): <i>m/z</i> =595 [M+H] ⁺ .
14A		10A	39 % d. t.	EM-CL(procedimiento 3): R _t = 3,88 min; EM (ESIpos): <i>m/z</i> =621 [M+H] ⁺ .
15A		11A	65 % d. t.	EM-CL(procedimiento 4): R _t = 3,45 min; EM (ESIpos): <i>m/z</i> =625 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 16A

- 5 (4*R*)-4-(4-Cianofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo

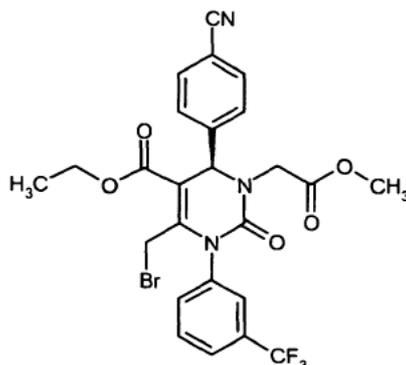


- 10 Se agitaron 500 mg (1,164 mmol) del compuesto del ejemplo 5A junto con 220 mg (1,397 mmol) de bromoacetato de metilo y 322 mg (2,329 mmol) de carbonato de potasio en 20 ml de DMF durante la noche a 60 °C. El sólido se separó después por filtración, el filtrado se concentró en un rotavapor, el residuo se disolvió en diclorometano y esta solución se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente tolueno/acetato de etilo

3:1). Se obtuvieron 419 mg (72 % d. t.) del producto deseado. EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,76$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 502,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 500,2 (100) $[M-H]^-$.
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,89$ (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (t, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,93 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

5 Ejemplo 17A

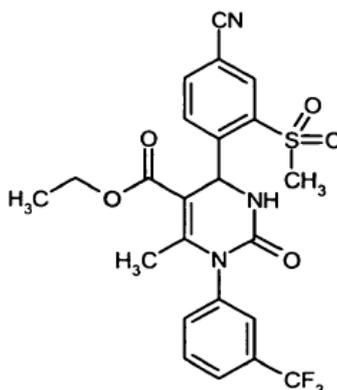
(4*R*)-6-(Bromometil)-4-(4-cianofenil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



10 Se disolvieron 100 mg (0,199 mmol) del compuesto descrito en el ejemplo 16A en 2 ml de cloroformo y a 0 °C se
 mezclaron con 35 mg (0,219 mmol) de bromo. Tras 30 minutos se retiró el baño de hielo y se agitó posteriormente la
 mezcla de reacción durante la noche. La mezcla se lavó después tres veces con solución de tiosulfato de sodio al 10
 %. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se
 15 secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se liberaron del disolvente a vacío. Tras la purificación del producto
 bruto por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10) se obtuvieron 65 mg (54 % d. t.) del compuesto objetivo.
 EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,83$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 582,0 (100) $[M+H]^+$.
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,91$ (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,69 (d, 2H), 5,69 (s,
 1H), 4,60 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,17-4,09 (m, 3H), 4,02 (d, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 18A

20 (*rac*)-4-(4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato
 de etilo

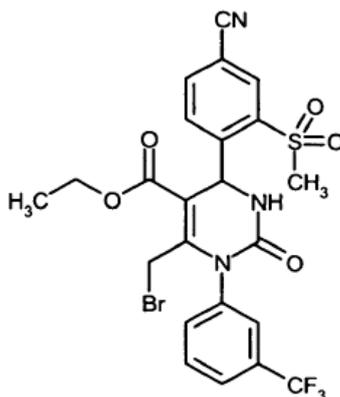


25 La reacción se realizó en argón. Se agitaron éster trietilico del ácido fosfórico (4,18 g, 22,9 mmol) y pentóxido de
 difósforo (2,17 g, 15,3 mmol) durante la noche a 50 °C. Entonces se diluyó con metil-*tert*-butiléter (60 ml) y se
 añadieron 4-formil-3-(metilsulfonyl)benzocnitrilo (4,00 g, 19,1 mmol; ejemplo 4A), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (3,90 g,
 19,1 mmol) así como acetoacetato de etilo (3,73 g, 28,7 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a reflujo. El
 precipitado producido se separó por filtración con succión y se lavó con dietiléter (300 ml). Dado que la reacción no
 se desarrolló completamente, se agitaron otra vez éster trietilico del ácido fosfórico (5,36 g, 29,4 mmol) y pentóxido
 de difósforo (2,71 g, 19,1 mmol) durante la noche a 50 °C y después se agitó junto con el sólido aislado
 30 anteriormente así como metil-*tert*-butiléter (25 ml) durante otra noche a reflujo. El precipitado producido se separó
 por filtración con succión otra vez y se lavó con dietiléter. Se obtuvieron 5,93 g (61 % d. t.) del compuesto objetivo.
 HPLC (procedimiento 8): $R_t = 4,56$ min; MS (DCI/ NH_3): $m/z = 508,1$ $[M+H]^+$, 525 $[M+NH_4]^+$

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,94 (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,89-4,02 (c, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,68-7,90 (m, 4H), 8,09 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ejemplo 19A

5 (rac)-6-(Bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



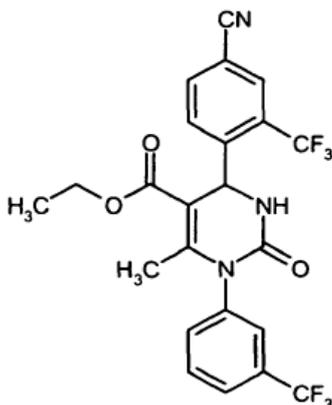
10 El compuesto descrito en el ejemplo 18A (3,00 g, 5,62 mmol) se disolvió en cloroformo (50 ml) y a 0 °C se mezcló con bromo (987 mg, 6,18 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla se lavó después con solución de tiosulfato de sodio al 10 %, la fase orgánica se separó y ésta se secó sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se concentró la solución en un rotavapor y el residuo se extrajo con agitación con dietiléter. El sólido se separó por filtración con succión y se secó a vacío. Se obtuvieron 2,97 g (90 % d. t.) del compuesto objetivo.

HPLC (procedimiento 8): R_t = 4,73 min; MS (DCI/NH₃): m/z = 586, 588 [M+H]⁺, 603, 605 [M+NH₄]⁺

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,97 (t, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,96-4,07 (c, 2H), 4,13-4,24 (d, 1H), 4,65-4,75 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,72-8,12 (m, 5H), 8,31 (d, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ejemplo 20A

(rac)-6-Metil-4-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



20 La reacción se realizó en argón. A una solución de éster etílico del ácido polifosfórico (2,0 g; preparado a partir de éster trietilico del ácido fosfórico y pentóxido de difósforo de manera análoga al procedimiento del ejemplo 18A) en THF (25 ml) se añadieron sucesivamente 4-formil-3-(trifluorometil)benzonitrilo (996 mg, 5,0 mmol; para la preparación véase el documento WO 98/37058), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (1,02 g, 5,0 mmol) así como acetoacetato de etilo (651 mg, 5,0 mmol). La mezcla se agitó durante 19 h a reflujo y después se concentró. El residuo se mezcló con acetato de etilo (150 ml) y se lavó sucesivamente con agua (50 ml), solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) así como solución saturada de cloruro de sodio (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtuvieron 1,55 g (62 % d. t.) del producto objetivo.

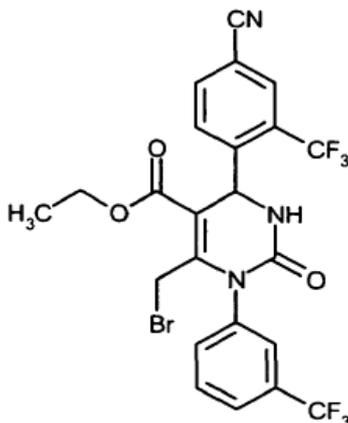
25 EM-CL (procedimiento 2): R_t = 2,81 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 498 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): m/z (%) = 453,0 (100), 469,2 (80) [M-H].

30

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,85 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,90 (q, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,70-7,90 (m, 4H), 8,00-8,15 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

Ejemplo 21A

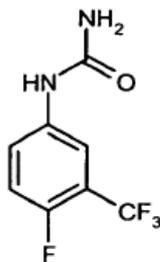
5 (rac)-6-(Bromometil)-4-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



10 El compuesto descrito en el ejemplo 20A (497 mg, 1,0 mmol) se disolvió en cloroformo (10 ml) y a 0 °C se mezcló con bromo (176 mg, 1,10 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló entonces con diclorometano (100 ml) y se lavó sucesivamente con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (70 ml) y solución acuosa concentrada de cloruro de sodio (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en un rotavapor. Se obtuvieron 735 mg (cuant.) del compuesto objetivo, que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional. EM-CL (procedimiento 3): R_t = 4,08 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 576 (40) [M+H]⁺.

Ejemplo 22A

15 N-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea



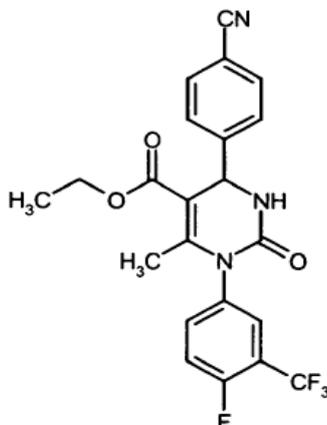
20 Se disolvieron 2500 mg (13,957 mmol) de 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina en 15 ml de ácido clorhídrico 1 N y se mezclaron con 1132 mg (13,957 mmol) de cianato de potasio. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo, de modo que se produjo una solución transparente de dos fases. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con acetato de etilo. Tras el secado de las fases orgánicas combinadas y la extracción del disolvente en un rotavapor se cromatografió el producto bruto en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 80:1, después 10:1). Se obtuvieron 2180 mg (70 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL (procedimiento 2): R_t = 1,82 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 223,0 (100) [M+H]⁺.

25

Ejemplo 23A

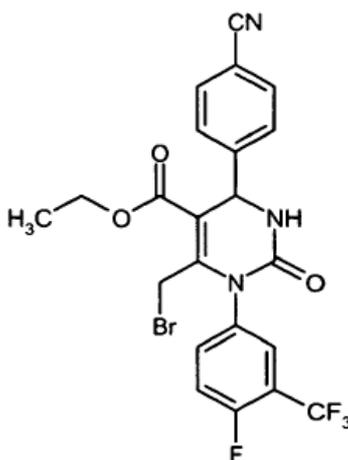
Éster etílico del ácido 4-(4-cianofenil)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



- 5 La reacción se realizó en argón. A una solución de éster etílico del ácido polifosfórico (2,0 g; preparado a partir de éster trietílico del ácido fosfórico y pentóxido de difósforo de manera análoga al procedimiento del ejemplo 18A) en THF (25 ml) se añadieron sucesivamente 4-formilbenzonitrilo (656 mg, 5,0 mmol), 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]urea (1,11 g, 5,0 mmol) así como acetoacetato de etilo (651 mg, 5,0 mmol). La mezcla se agitó durante 19 h a reflujo y después se concentró. El residuo se mezcló con acetato de etilo (150 ml) y se lavó sucesivamente con agua (50 ml), solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) así como solución saturada de cloruro de sodio (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 2:3). Se obtuvieron 1,40 g (63 % d. t.) del producto objetivo.
- 10 EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 2,42$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 448,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 446,2 (100) $[M-H]^-$.
- 15

Ejemplo 24A

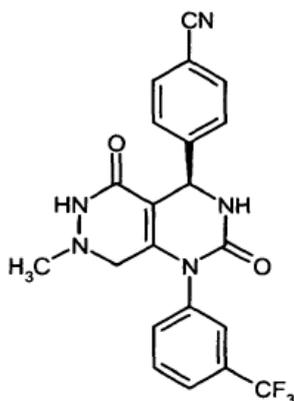
Éster etílico del ácido 4-(4-cianofenil)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6-(bromometil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



- 20 Se disolvió éster etílico del ácido 4-(4-cianofenil)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (447 mg, 1,0 mmol) en cloroformo (10 ml) y a 0 °C se mezcló con bromo (176 mg, 1,10 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó entonces con cloroformo (20 ml) y se lavó sucesivamente con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (10 ml) y solución acuosa concentrada de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en un rotavapor. Se obtuvieron 570 mg (cuant.) del compuesto objetivo, que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.
- 25 EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,79$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 526,0 (100) $[M+H]^+$.

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

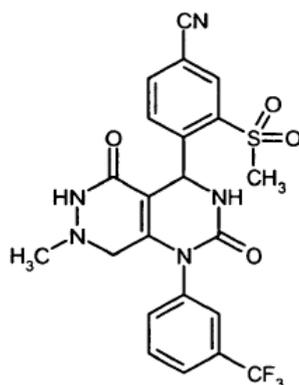
4-((4*R*)-7-Metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido-[4,5-d]piridazin-4-il)benzonitrilo



- 5 Se dispusieron 101 g (198,7 mmol) de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (ejemplo 6A) en 2400 ml de dioxano. A la solución se añadieron gota a gota 27,46 g (596,1 mmol) de metilhidrazina y se agitó la mezcla de reacción a continuación durante 3 h a temperatura de ebullición. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo que quedó se cromatografió a través de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95:5). El sólido obtenido tras la concentración de las fracciones de producto se extrajo con agitación con dietiléter, se separó por filtración con succión y a continuación se secó a vacío durante 4 días a 50 °C. Se obtuvieron 56,8 g (66 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 1,99$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 428,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 426,2 (100) $[M-H]^-$.
- 15 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,36$ (s, 3H), 3,06-3,14 (d, 1H), 3,60-3,69 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 7,64-7,74 (m, 4H), 7,78-7,86 (d, 2H), 7,88-7,90 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 2

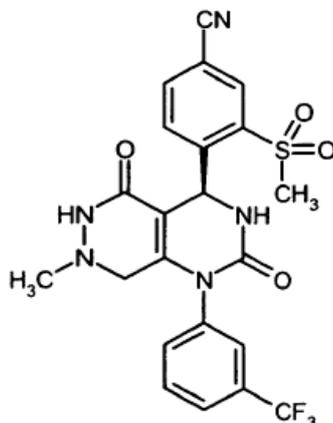
(*rac*)-4-{7-Metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido-[4,5-d]piridazin-4-il}-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



- 20 Se dispuso 6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,256 mmol; ejemplo 19A) en dioxano (3,5 ml). A la mezcla de reacción se añadió gota a gota metilhidrazina (35,4 mg, 0,767 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a continuación durante 3 h a temperatura de ebullición. La mezcla de reacción se separó después directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento 12). Se obtuvieron 55 mg (39 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 25 HPLC (procedimiento 8): $R_t = 3,95$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 505,9 (100) $[M+H]^+$
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,52$ (s, 3H), 3,23-3,29 (d, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,55-3,62 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 5H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

Ejemplo 3

4-((4*S*)-7-Metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido-[4,5-d]piridazin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



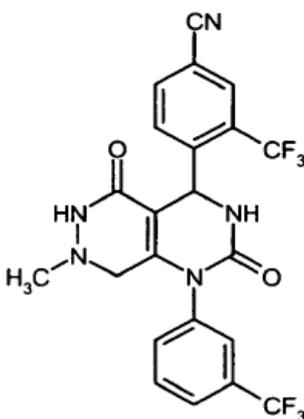
- 5 Se separó (*rac*)-4-{7-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]piridazin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 2; 55 mg) mediante cromatografía HPLC en fase quiral en los enantiómeros [preparación de muestras: muestra disuelta en THF/acetato de etilo 1:10 (22 ml); volumen de inyección: 11 ml; columna: fase quiral de gel de sílice a base del selector poli(*N*-metacrilóil-L-leucin-D-mentilamida), 450 mm x 30 mm; eluyente: acetato de etilo; flujo: 50 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 260 nm]. Se obtuvieron 16 mg del enantiómero 4*S* en forma de un sólido incoloro, amorfo.

$R_t = 7,84$ min; ee = 99,0 % [columna: fase quiral de gel de sílice a base del selector poli(*N*-metacrilóil-L-leucin-D-mentilamida), 250 mm x 4,6 mm; eluyente: acetato de etilo; flujo: 2 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 265 nm]

- 15 HPLC (procedimiento 9): $R_t = 3,86$ min; MS (DCI/ NH_3): $m/z = 506,1$ [$M+H$]⁺
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,52$ (s, 3H), 3,22-3,29 (d, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,56-3,62 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,68-7,97 (m, 5H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

Ejemplo 4

(*rac*)-4-{7-Metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido-[4,5-d]piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



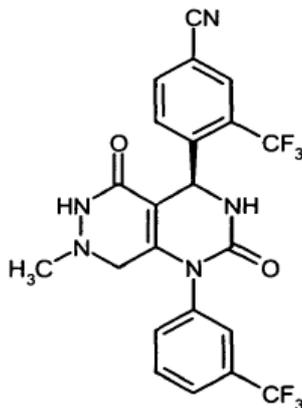
- 20 Se dispuso 6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (576 mg, 1 mmol; ejemplo 21A) en atmósfera de gas protector de argón en dioxano (20 ml). A la mezcla de reacción se añadió gota a gota metilhidrazina (128 mg, 3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a continuación durante 8 h a temperatura de ebullición (temperatura del baño 120 °C). La mezcla de reacción se concentró después y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Gromsil C18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido que se reprecipitó aún otra vez en acetonitrilo/agua (rendimiento: 205 mg, 41 % d. t.).
- 25 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 2,87$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 496,2 (100) [$M+H$]⁺; EM (ESIneg): m/z (%) = 451,2

(100),494 (20) [M-H]⁻.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,55 (s, 3H), 3,25 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 5,70 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,10-8,30 (m, 4H), 8,75 (s, 1H).

Ejemplo 5

- 5 4-((4*R*)-7-Metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido-[4,5-d]piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

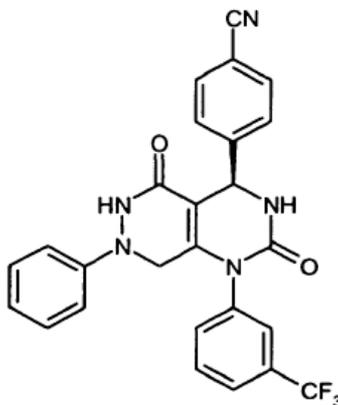


Se separó 4-((*rac*)-7-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]piridazin-4-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (ejemplo 4; 180 mg) mediante cromatografía HPLC en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μm, 250 mm x 20 mm; preparación de muestras: muestra disuelta en metanol/MTBE 1:1 (20 ml); volumen de inyección: 1 ml; eluyente: MTBE/metanol 95:5; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm]. Se obtuvieron 75 mg (83 % d. t.) del enantiómero 4R en forma de un sólido. El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó mediante cromatografía [columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: metanol/MTBE 1:9; flujo: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 220 nm; R_t = 6,17 min; ee = 99,5 %].

EM-CL (procedimiento 3): R_t = 3,06 min; EM (ESIpos): *m/z* (%) = 496,2 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): *m/z* (%) = 451,1 (100),494 (20) [M-H]⁻.

Ejemplo 6

- 4-((4*R*)-2,5-Dioxo-7-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido-[4,5-d]piridazin-4-il)benzonitrilo

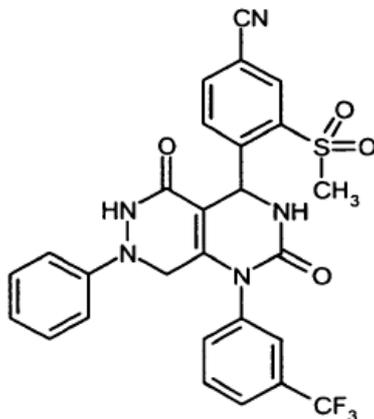


Se disolvieron 80 mg (0,16 mmol) de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (ejemplo 6A) en 2 ml de dioxano, se mezclaron con 51 mg (0,47 mmol) de fenilhidrazina y se agitaron durante 3 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo que quedó se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y el sólido que quedó se secó a vacío (rendimiento: 24,0 mg, 31 % d. t.).

HPLC (procedimiento 8): R_t = 4,31 min; EM (ESIpos): *m/z* (%) = 490 (100) [M+H]⁺
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₄): δ = 3,92-4,02 (d, 1H), 4,22-4,33 (d, 1H), 5,40-5,45 (d, 1H), 6,61-6,70 (d, 2H), 6,70-6,91 (t, 1H), 7,12-7,19 (t, 2H), 7,21-7,27 (d, 2H), 7,43-7,57 (m, 1H), 7,57-7,64 (s a, 1H), 7,64-7,70 (d, 2H), 7,72-7,80 (t, 1H), 7,85-7,90 (d, 1H), 8,27-8,34 (d, 1H), 9,79 (s, 1H).

Ejemplo 7

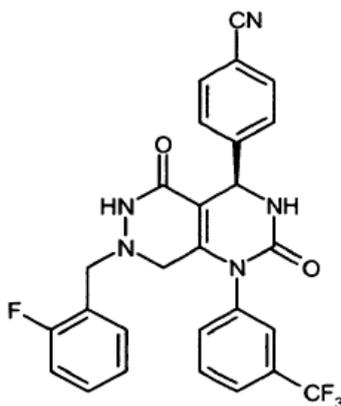
4-{2,5-Dioxo-7-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]-piridazin-4-il}-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



- 5 Se dispuso 6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,256 mmol; ejemplo 19A) en dioxano (3,5 ml). A la mezcla de reacción se añadió gota a gota fenilhidrazina (83,0 mg, 0,767 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a continuación durante 3 h a temperatura de ebullición. La mezcla de reacción se separó después directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento 12). Se obtuvieron 9 mg (6 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 HPLC (procedimiento 8): $R_t = 4,38$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 568,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 566,0 (100) $[M-H]^-$
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,54$ (s, 3H), 4,04-4,11 (d, 1H), 4,23-4,30 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,64-7,91 (m, 6H), 8,27 (d, 1H), 9,88 (s, 1H).

Ejemplo 8

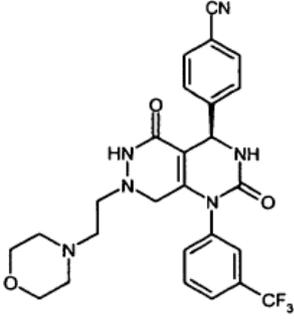
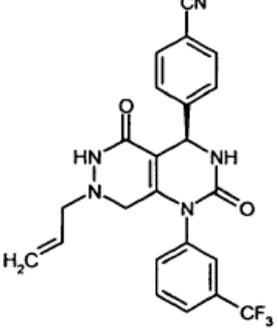
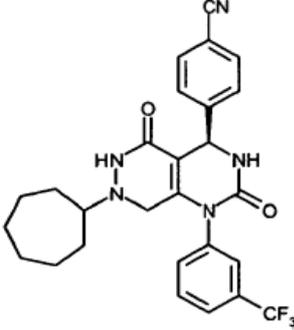
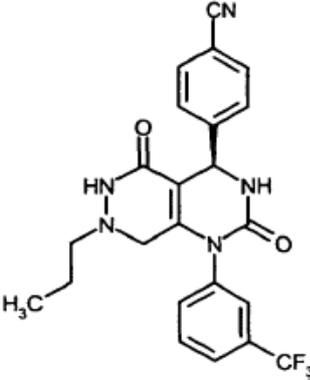
- 15 4-((4*R*)-7-(2-Fluorobencil)-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]piridazin-4-il)benzonitrilo



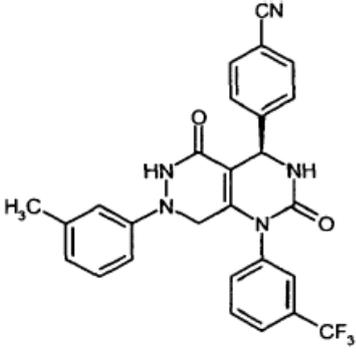
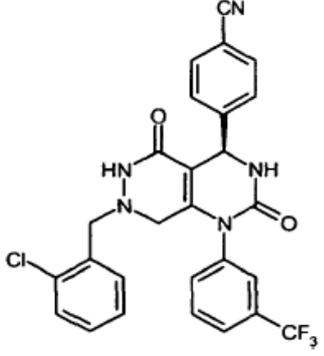
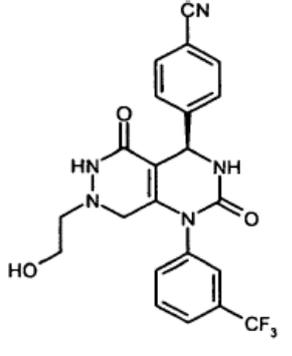
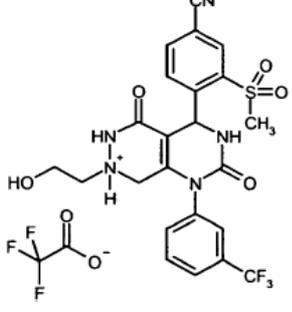
- Se disolvieron 150 mg (0,30 mmol) de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (ejemplo 6A) en 3,5 ml de dioxano. Se añadieron 124 mg (0,89 mmol) de *o*-fluorobencilhidrazina y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo que quedó se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y el sólido que quedó se secó a vacío (rendimiento: 35,0 mg, 22,7 % d. t.).
- 20 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,23$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 522,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 520,2 (100) $[M-H]^-$.
- 25 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,93$ -3,07 (d, 1H), 3,49-3,62 (d, 1H), 3,71-3,85 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 7,00-7,10 (t, 2H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 3H), 7,80 (s a, 1H), 7,86-7,95 (d, 2H), 8,28-8,35 (d, 1H), 9,09 (s, 1H).

- De manera análoga a las instrucciones para el ejemplo 8 se prepararon, a partir del producto de partida preparado en el ejemplo 6A y el correspondiente derivado de hidrazina obtenido comercialmente, los compuestos de la

siguiente tabla:

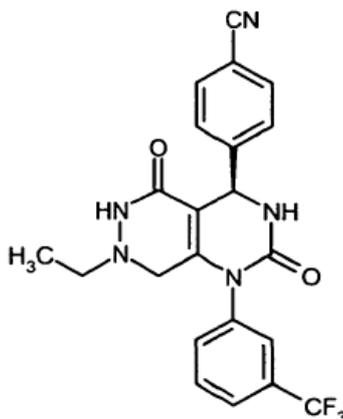
Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos analíticos
9		51 % d. t.	HPLC (procedimiento 8): $R_t = 3,66$ min; EM (ESIpos): $m/z = 527$ $[M+H]^+$.
10		8 % d. t.	EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 2,94$ min; EM (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$.
11		11 % d. t.	EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,39$ min; EM (ESIpos): $m/z = 510$ $[M+H]^+$.
12		22 % d. t.	EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,18$ min; EM (ESIpos): $m/z = 456$ $[M+H]^+$.

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos analíticos
13		5 % d. t.	EM-CL (procedimiento 3): $R_t = 3,45$ min; EM (ESIpos): $m/z = 504$ $[M+H]^+$.
14		28 % d. t.	EM-CL (procedimiento 3): $R_t = 3,50$ min; EM (ESIpos): $m/z = 538$ $[M+H]^+$.
15		32 % d. t.	HPLC (procedimiento 9): $R_t = 3,63$ min; EM (ESIpos): $m/z = 458$ $[M+H]^+$.
16		14 % d. t.	HPLC (procedimiento 9): $R_t = 3,72$ min; MS(DCI/NH ₃): $m/z = 536,1$ $[M+H]^+$. RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 2,75-2,92$ (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,41-3,49 (d, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,63-3,70 (d, 1H), 3,97 (t, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,67-7,93 (m, 5H), 8,14-8,33 (m, 3H), 8,99 (s, 1H).

Ejemplo 17

4-((4*R*)-7-Etil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]-piridazin-4-il)benzonitrilo



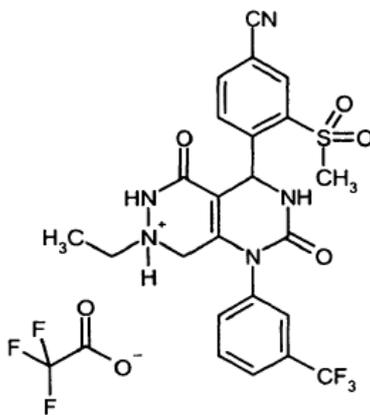
Se disolvieron 200 mg (0,393 mmol) de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (ejemplo 6A) en 1 ml de dioxano, se mezclaron con 71 mg (0,472 mmol) de oxalato de etilhidrazina y se agitaron durante 3 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo que quedó se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y el sólido que quedó se secó a vacío (rendimiento: 26,0 mg, 15 % d. t.).

EM-CL (procedimiento 3): $R_t = 2,97$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 442,3 (100) $[M+H]^+$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,03$ (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 5,42 (s a, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,61 (q, 2H), 0,77 (t, 3H).

Ejemplo 18

Trifluoroacetato de 4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-7-etil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]piridazin-7-io



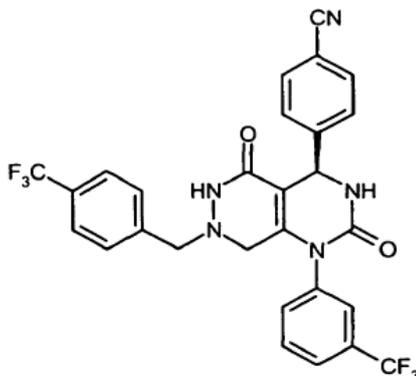
Se dispuso 6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,256 mmol; ejemplo 19A) en dioxano (3,5 ml). A la mezcla de reacción se añadió oxalato de etilhidrazina (115 mg, 0,767 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a continuación durante 3 h a temperatura de ebullición. La mezcla de reacción se separó después directamente por medio de HPLC preparativa realizada dos veces (en primer lugar de acuerdo con el procedimiento 12, después de acuerdo con el procedimiento 15). Se obtuvieron 18 mg (14 % d. t.) del compuesto objetivo.

HPLC (procedimiento 9): $R_t = 4,04$ min; MS (DCI/NH₃): m/z (%) = 520,1 (100) $[M+H]^+$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,85$ (t, 3H), 2,77 (c, 2H), 3,26-3,34 (d, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,57-3,64 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,70-7,99 (m, 5H), 8,17 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

Ejemplo 19

4-(4*R*)-2,5-Dioxo-7-[4-(trifluorometil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octa-hidropirimido[4,5-d]piridazin-4-ilbenzonitrilo



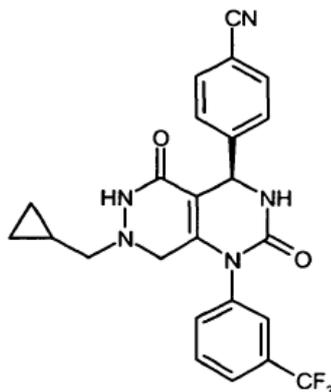
- 5 Se disolvieron 150 mg (0,295 mmol) de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (ejemplo 6A) en 3 ml de dioxano, se mezclaron con 168 mg (0,885 mmol) de [4-(trifluorometil)bencil]hidrazina y se agitaron durante la noche a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo que quedó se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa nueva (procedimiento 13). Tras la concentración de las fracciones de producto se obtuvieron 38 mg (23 % d. t.) del compuesto objetivo.

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,59$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 572,1 (100) $[M+H]^+$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,08$ (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,63-7,57 (m, 4H), 7,37 (d, 2H), 5,45 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,53 (d, 1H), 2,97 (d, 1H).

Ejemplo 20

4-(4*R*)-7-(Ciclopropilmetil)-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]piridazin-4-ilbenzonitrilo

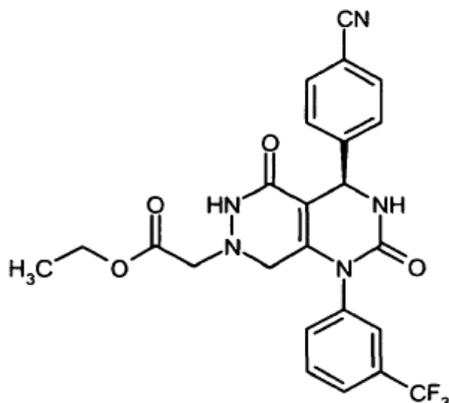


- 20 Se disolvieron 150 mg (0,295 mmol) de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (ejemplo 6A) en 2 ml de dioxano, se mezclaron con 254 mg (2,951 mmol) de (ciclopropilmetil)hidrazina y se agitaron durante la noche a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo que quedó se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa nueva (procedimiento 14). Tras la concentración de las fracciones de producto se obtuvieron 5 mg (4 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,94$ (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,86 (d a, 3H), 7,81-7,80 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 5,42 (s, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 2,46 (dd, 1H), 2,34 (dd, 1H), 0,51 (m, 1H), 0,25 (m, 1H), 0,16 (m, 1H), -0,12 (m, 1H), -0,19 (m, 1H).

Ejemplo 21

[(4*R*)-4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,8-hexahidropirimido[4,5-d]piridazin-7(1*H*)-il]acetato de etilo



- 5 Se disolvieron 300 mg (0,59 mmol) de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (ejemplo 6A) en 5 ml de dioxano. Se añadieron 456 mg (2,95 mmol) de clorhidrato del éster etílico del ácido hidrazinoacético que se había disuelto anteriormente en metanol y se había proporcionado a través de un cartucho StratoSphere (PL-HCO₃ MP SPE, empresa Polymere Laboratories). La mezcla de reacción se agitó a continuación durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo que quedó se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y el sólido que quedó se secó a vacío (rendimiento: 45,0 mg, 15 % d. t.).

EM-CL (procedimiento 5): $R_t = 1,05$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 500,2 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): m/z (%) = 498,3 (100) [M-H]⁻.

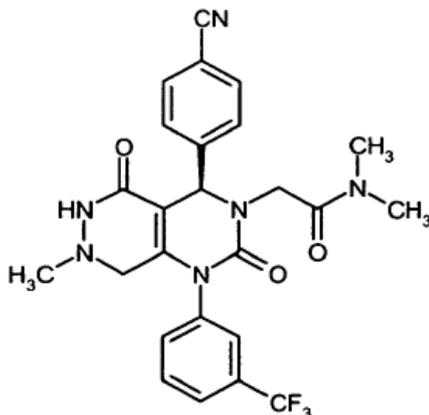
- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,05$ -1,13 (t, 3H), 3,36-3,41 (d, 1H), 3,42-3,47 (s, 1H), 3,55-3,63 (d, 1H), 3,67-3,77 (d, 1H), 3,91-4,05 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 7,62-7,74 (m, 4H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,86-7,92 (d, 2H), 8,27-8,33 (d, 1H), 8,97 (s, 1H).

De manera análoga a las instrucciones para el ejemplo 21 se preparó, a partir del producto de partida preparado en el ejemplo 6A y el correspondiente clorhidrato de hidrazina, el compuesto de la siguiente tabla:

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos analíticos
22		15 % d. t.	EM-CL (procedimiento 7): $R_t = 1,67$ min; EM (ESIpos): $m/z = 456$ [M+H] ⁺ .

Ejemplo 23

2-[(4R)-4-(4-Cianofenil)-7-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6,7,8-hexahidropirimido[4,5-d]piridazin-3(2H)-il]-N,N-dimetilacetamida

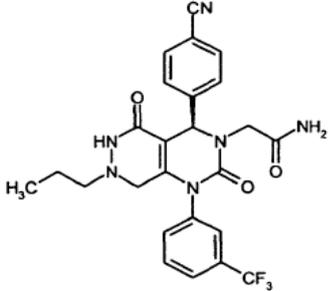


- 5 Se disolvieron 100 mg (0,169 mmol) del compuesto del ejemplo 13A en 2 ml de dioxano y se mezclaron con 23 mg (0,506 mmol) de metilhidrazina. La mezcla se agitó durante dos horas a 120 °C y entonces se concentró. El residuo se suspendió en DMSO y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 53 mg (61 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 HPLC (procedimiento 8): $R_t = 3,98$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 513,2 (100) $[M+H]^+$
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,34$ (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,06 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 5,53 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,87 (s, 1H).

De manera análoga a las instrucciones para el ejemplo 23 se prepararon, a partir de los productos de partida indicados y el correspondiente derivado de hidrazina, los compuestos de la siguiente tabla:

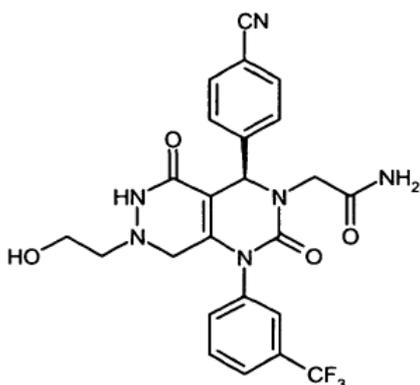
Ejemplo	Estructura	Producto de partida	Rendimiento	Datos analíticos
24		14A	53 % d. t.	EM-CL (procedimiento 3): 3,10 min; EM (ESIpos): $m/z = 539$ $[M+H]^+$.
25		15A	53 % d. t.	EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 2,50$ min; EM (ESIpos): $m/z = 543$ $[M+H]^+$.

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Producto de partida	Rendimiento	Datos analíticos
26		12A	11 % d. t.	EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 2,11$ min; EM (ESIpos): $m/z = 513$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

5 2-[(4R)-4-(4-Cianofenil)-7-(2-hidroxietyl)-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6,7,8-hexahidropirimido[4,5-d]piridazin-3(2H)-il]acetamida



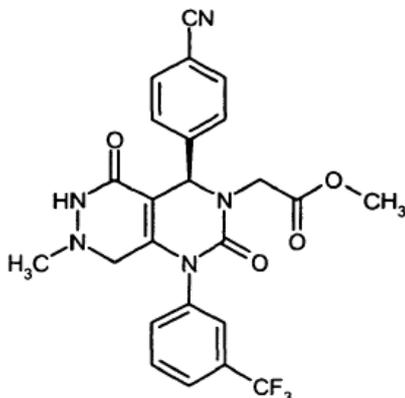
10 Se disolvieron 200 mg (0,393 mmol) del compuesto del ejemplo 12A en 2 ml de dioxano, se mezclaron con 32 mg (0,425 mmol) de 2-hidrazinoetanol y se agitaron durante 4 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo se suspendió en una mezcla de agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta casi sequedad. A este residuo se añadió una pequeña cantidad de gel de sílice y el resto del disolvente se extrajo entonces a vacío. La purificación de este producto bruto se realizó a continuación mediante cromatografía en gel de sílice realizada dos veces (eluyente respectivamente diclorometano/metanol 10:1). Se obtuvieron así 13 mg (7 % d. t.) del compuesto objetivo.

15 EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 1,71$ min; EM (ESIpos): m/z (%) =515,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) =513,2 (100) $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₄): $\delta = 8,93$ (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,74-7,69 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,30-3,21 (m, 4H), 2,71-2,57 (m, 2H).

Ejemplo 28

[(4*R*)-4-(4-Cianofenil)-7-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6,7,8-hexa-hidropirimido[4,5-d]piridazin-3(2*H*)-il]acetato de metilo

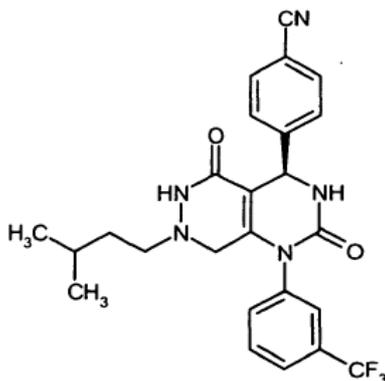


- 5 Se disolvieron 65 mg (0,112 mmol) del compuesto del ejemplo 17A en 2 ml de dioxano y se mezclaron con 16 mg (0,336 mmol) de metilhidrazina. La mezcla se agitó durante la noche a 120 °C y entonces se concentró. El residuo se suspendió en DMSO y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 40 mg (72 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 2,96$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 500,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 498,3 (100) $[M-H]^-$.
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,90$ (s, 1H), 7,88 (d a, 3H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 4H), 5,66 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,08 (d, 1H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 29

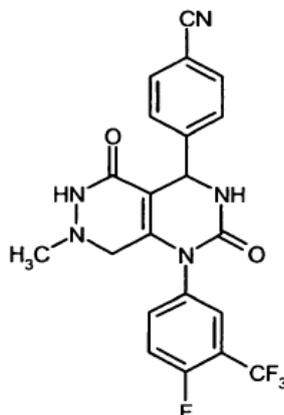
15 4-((4*R*)-7-(3-Metilbutil)-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]piridazin-4-il)benzonitrilo



- 20 Se disolvieron 150 mg (0,295 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en 3 ml de dioxano y se mezclaron con 91 mg (0,885 mmol) de (3-metilbutil)hidrazina. La mezcla se agitó durante 3 h a 120 °C y entonces se concentró. El residuo se suspendió en DMSO y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Se obtuvieron 43 mg (29 % d. t.) del compuesto objetivo.
 EM-CL (procedimiento 4): $R_t = 3,31$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 484 (100) $[M+H]^+$.
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,00$ (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,88-7,64 (m, 8H), 5,45 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,57-2,45 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,71 (d, 3H), 0,66 (d, 3H).

Ejemplo 30

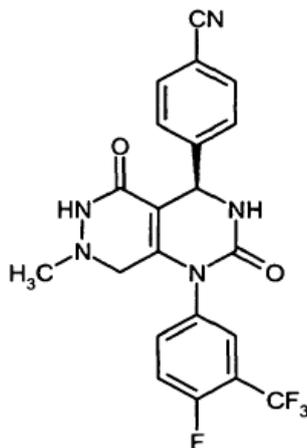
(*rac*)-4-{1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]piridazin-4-il}benzonitrilo



- 5 Se disolvieron 527 mg (1,0 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-cianofenil)-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6-(bromometil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico en 25 ml de dioxano y se mezclaron con 138 mg (3,0 mmol; 3 eq.) de metilhidrazina. La mezcla se agitó durante 1 h a 120 °C y entonces se concentró. El residuo se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 µm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvieron 270 mg (55 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 EM-CL (procedimiento 3): $R_t = 2,91$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 446,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 401,0 (100), 444,2 (50) $[M-H]^-$.
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,37 (s, 3H), 3,14-3,18 (d, 1H), 3,65-3,70 (d, 1H), 5,43 (s, 1H), 7,60-7,90 (m, 7H), 8,30 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 31

- 15 (*4R*)-4-{1-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]piridazin-4-il}benzonitrilo



- 20 Se separó (*rac*)-4-{1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metil-2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirimido[4,5-d]piridazin-4-il}benzonitrilo (250 mg) mediante cromatografía HPLC en fase quiral en los enantiómeros [preparación de muestras: muestra disuelta en THF/acetato de etilo 2:5 (14 ml); volumen de inyección: 14 ml; columna: fase quiral de gel de sílice a base del selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-diciclopropilmetilamida), 250 mm x 20 mm; eluyente: acetato de etilo; flujo: 50 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm]. Como fracción 2 se obtuvieron 118 mg del enantiómero *4R* en forma de un sólido incoloro, amorfo (el enantiómero *4S* se obtuvo como fracción 1 que eluyó antes). El enantiómero *4R* se purificó posteriormente entonces otra vez por medio de HPLC preparativa en fase quiral (columna: Gromsil C-18 10 µm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvieron así
- 25 117 mg del compuesto del título.

$R_t = 4,91$ min; ee > 99,0 % [columna: fase quiral de gel de sílice a base del selector poli(*N*-metacriloil-L-leucin-diciclopropilmetilamida), 250 mm x 4,6 mm; eluyente: acetato de etilo/metanol 10:1; flujo: 2 ml/min; temperatura: 25

°C; detección UV: 260 nm].

EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,78$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 446,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 401,2 (100), 444,2 (50) $[M-H]^-$.

5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,37$ (s, 3H), 3,14-3,18 (d, 1H), 3,65-3,70 (d, 1H), 5,43 (s, 1H), 7,59-7,89 (m, 7H), 8,29 (d, 1H), 8,83 (s, 1H).

B. Evaluación de la actividad farmacológica

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

Abreviaturas:

10	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-etanosulfónico
	HNE	elastasa neutrófila humana
15	CI	concentración inhibitoria
	MeOSuc	metoxisuccinilo
	NADP	nicotinamida adenín dinucleótido fosfato
	v/v	proporción volumen a volumen (de una solución)
	p/v	proporción peso a volumen (de una solución)

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

La potencia de los compuestos de acuerdo con 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 Bechern, 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, 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 de acuerdo con la invención:

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

Ejemplo de realización n.º	CI_{50} [nM]
1	28
2	3
4	10
8	32
9	23
17	16
23	4
27	11
31	28

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 *et al.*, 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 como muy pronto 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

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 syndrome") [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

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.

B-5. Determinación de parámetros farmacocinéticos tras administración intravenosa y oral

La sustancia que va a examinarse se administra a animales (por ejemplo ratón, rata, perro) por vía intravenosa como solución, la administración oral se realiza como solución o suspensión a través de alimentación por sonda. Tras la administración de sustancia se extrae sangre de los animales en momentos fijados. Ésta se trata con heparina, a continuación se obtiene el plasma a partir de la misma mediante centrifugación. La sustancia se cuantifica de manera analítica en el plasma a través de CL/EM-EM. A partir de los recorridos de concentración plasmática-tiempo así determinados se calculan los parámetros farmacocinéticos tales como AUC (superficie bajo la curva de concentración-tiempo), C_{máx} (concentración en plasma máxima), T_{1/2} (vida media) y CL (aclaramiento) por medio de un programa de cálculo farmacocinético validado.

B-6. Determinación de la unión a proteína plasmática

La unión a proteína de sustancias de prueba en plasma de distintas especies se determina mediante el procedimiento de ultrafiltración. A este respecto se añade pipeteando la sustancia de una solución madre de acetonitrilo al plasma habitualmente en una concentración final de 1000 ng/ml, no sobrepasando la concentración final de acetonitrilo el 1 %. El plasma se filtra mediante una membrana de celulosa (por ejemplo Centrifree Micropartition Device, empresa Amicon-Millipore, Witten) para separar la proteína y la sustancia unida a la proteína. Se determina la concentración de la sustancia no unida en el filtrado. Adicionalmente se determina de manera análoga la unión inespecífica de la sustancia (sin plasma) en la unidad de filtración. Esta unión inespecífica en la unidad de filtro, que no debería sobrepasar el 20 %, se considera en el cálculo de la unión a proteína de la sustancia.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse de la siguiente manera en preparaciones

farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

5 100 mg del compuesto de acuerdo con 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.

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

Preparación:

10 La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución 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). Como norma para la operación de prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

15 1000 mg del compuesto de acuerdo con 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.

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

Preparación:

20 Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto de acuerdo con 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.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

25 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

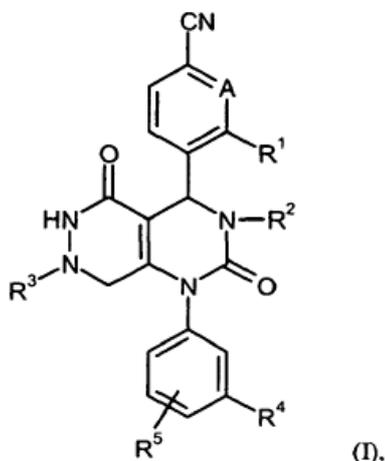
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

30 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución 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 CH o N,

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)-R⁶, -NH-C(=O)-NHR⁶, -NH-SO₂-R⁷ o -S(O)_n-R⁸ en el que

10 R⁶ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
R⁷ significa alquilo (C₁-C₆),
R⁸ 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, o alqueno
15 (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo,
pudiendo estar los grupos cicloalquilo (C₃-C₆) mencionados sustituidos hasta dos veces, de
manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄)

y
pudiendo estar los grupos fenilo mencionados sustituidos hasta dos veces, de manera igual o
20 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,

25 R² representa hidrógeno, representa alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₂-C₆) que pueden estar sustituidos
respectivamente hasta tres veces con flúor o representa fenilo, piridilo o pirimidinilo,
pudiendo estar sustituidos fenilo, piridilo y pirimidinilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o
distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

o

R² representa un grupo de fórmula -C(=O)-O-R⁹, -L¹-C(=O)-O-R¹⁰, -L²-C(=O)-NR¹¹R¹², -L²-SO₂-NR¹¹R¹², -
L²-C(=O)-NR¹³-NR¹¹R¹² o -L²-SO₂-R¹⁴ en el que

30 L¹ significa alcanodiílo (C₁-C₆),
L² significa un enlace o alcanodiílo (C₁-C₆),
R⁹ significa alquilo (C₁-C₆),
R¹⁰ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
R¹¹ y R¹² son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-
35 C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterociclilo de 4 a 6 miembros,
pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterociclilo de 4 a 6 miembros por
su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo,
amino, mono- o di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo y aminocarbonilo

y pudiéndose intercambiar en alquilo (C₁-C₆) un grupo CH₂, en tanto que resulte un compuesto químicamente estable, por un átomo de O,

o

5 R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O, S, SO o SO₂ y puede estar sustituido hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), oxo, amino, mono- y di-alquil-(C₁-C₄)-amino, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) por su parte con hidroxilo o alcoxilo (C₁-C₄),
R¹³ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄)

10 y

R¹⁴ significa alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con flúor, cloro, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), mono- o di-alquil-(C₁-C₄)-amino

15 y
pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

20 R³ representa alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₂-C₆) que pueden estar sustituidos respectivamente con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, mono- o di-alquil-(C₁-C₄)-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi-(C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo o mono- o di-alquil-(C₁-C₄)-aminocarbonilo,

o
representa un grupo de fórmula -L³-R¹⁵ en el que

L³ significa un enlace o alcanodiílo (C₁-C₄)

y

25 R¹⁵ significa cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar sustituidos cicloalquilo (C₃-C₇) y heterociclilo de 4 a 7 miembros por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄)

30 y
pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), trifluorometoxilo y amino,

R⁴ representa nitro o trifluorometilo

y

35 R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro,

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

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

A representa CH,

40 R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄), difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, mono- o di-alquil-(C₁-C₄)-amino

o
representa un grupo de fórmula -NH-C(=O)-R⁶, -NH-SO₂-R⁷ o -SO₂-R⁸ en el que

R⁶ y R⁷ significan respectivamente alquilo (C₁-C₄)

y

45 R⁸ significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, o cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, pudiendo estar los grupos fenilo mencionados sustituidos hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

50 R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alqueno (C₂-C₄)

o
representa un grupo de fórmula -L¹-C(=O)-O-R¹⁰, -L²-C(=O)-NR¹¹R¹² o -L²-SO₂-R¹⁴ en el que

- 5
 L^1 significa metileno o etano-1,2-diilo,
 L^2 significa un enlace, metileno, etano-1,1-diilo o etano-1,2-diilo,
 R^{10} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
 R^{11} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo (C_1-C_4),
 R^{12} significa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6),
 pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_6) hasta dos veces, de manera igual o distinta, con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi- (C_1-C_4) -carbonilo y aminocarbonilo y pudiéndose intercambiar en alquilo (C_1-C_6) un grupo CH_2 , en tanto que resulte un compuesto químicamente estable, por un átomo de O,
- 10 o
- R^{11} y R^{12} 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 puede estar sustituido con alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4) u oxo, pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_4) por su parte con hidroxilo o alcoxilo (C_1-C_4),
- 15 y
- R^{14} significa alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,
- 20 R^3 representa alquilo (C_1-C_4), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4), hidroxicarbonilo, alcoxi- (C_1-C_4) -carbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil- (C_1-C_4) -aminocarbonilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, representa alquenilo (C_2-C_4)
 o
 representa un grupo de fórmula $-L^3-R^{15}$ en el que
- L^3 significa un enlace o alcanodiilo (C_1-C_4)
- 25 y
- R^{15} significa cicloalquilo (C_3-C_7), heterociclilo de 4 a 6 miembros o fenilo, pudiendo estar sustituido heterociclilo de 4 a 6 miembros por su parte con oxo
 y
 pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,
- 30 R^4 representa trifluorometilo
- y
- R^5 representa hidrógeno o flúor,
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 35 3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que
- A representa CH,
 R^1 representa hidrógeno, flúor, cloro, nitro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo o un grupo de fórmula $-SO_2-R^8$ en el que
- R^8 significa alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxilo o etoxilo,
- 40 R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o un grupo de fórmula $-CH_2-C(=O)-O-R^{10}$ o $-CH_2-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ en el que
- R^{10} significa alquilo (C_1-C_4),
 R^{11} significa hidrógeno o metilo,
 R^{12} significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxilo o etoxilo,
- 45 o
- R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidino, piperidino o morfolino,
- R^3 representa alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido con hidroxilo, pirrolidino, piperidino, morfolino o piridilo, representa alilo o representa un grupo de fórmula $-L^3-R^{15}$ en el que

L³ significa un enlace, metileno o etano-1,2-diilo

y

R¹⁵ significa cicloalquilo (C₃-C₇) o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo o trifluorometilo,

5

R⁴ representa trifluorometilo

y

R⁵ representa hidrógeno,

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

10 4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que

A representa CH,

R¹ representa hidrógeno, trifluorometilo o metilsulfonilo,

R² representa hidrógeno o un grupo de fórmula -CH₂-C(=O)-NR¹¹R¹² en el que

R¹¹ y R¹² significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo

15

o

R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidino,

R³ representa metilo, etilo, 2-hidroxietilo o 2-(morfolin-4-il)etilo,

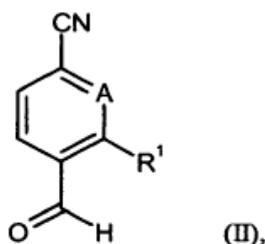
R⁴ representa trifluorometilo

y

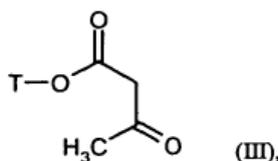
20 R⁵ representa hidrógeno,

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

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se condensa en primer lugar un compuesto de fórmula (II)



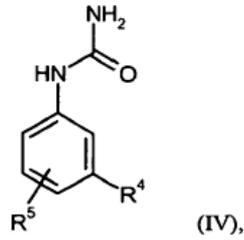
25 en la que A y R¹ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, en presencia de un ácido o de un anhídrido de ácido en una reacción de tres componentes en un sólo recipiente o secuencialmente con un éster del ácido acetoacético de fórmula (III)



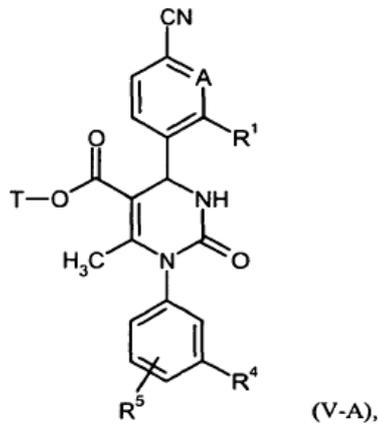
en la que

30 T representa metilo o etilo,

y un derivado de fenilurea de fórmula (IV)



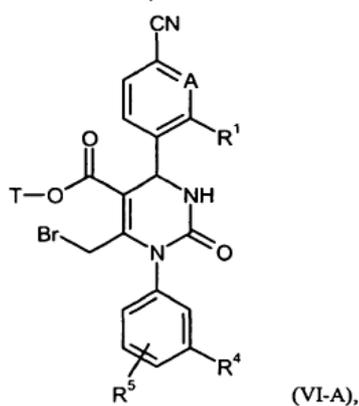
en la que R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, para dar un compuesto de fórmula (V-A)



5

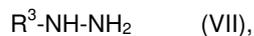
en la que A, T, R¹, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y éste entonces

[A] en el caso de que R² en la fórmula (I) represente hidrógeno, se broma en un disolvente inerte para dar un compuesto de fórmula (VI-A)



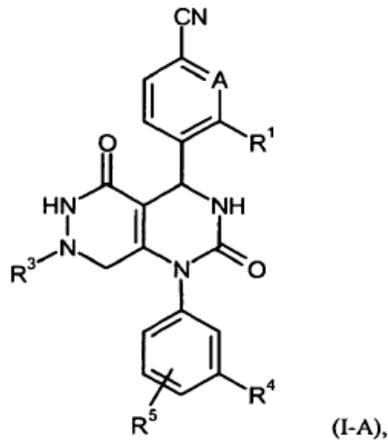
10

en la que A, T, R¹, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y a continuación se hace reaccionar con un derivado de hidrazina de fórmula (VII)



15

en la que R³ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4, con la formación de un anillo de seis miembros para dar un compuesto de fórmula (I-A)



en la que A, R¹, R³, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,
 5 [B] en el caso de que R² en la fórmula (I) sea distinto de hidrógeno, se hace reaccionar en primer lugar con un compuesto de fórmula (VIII)

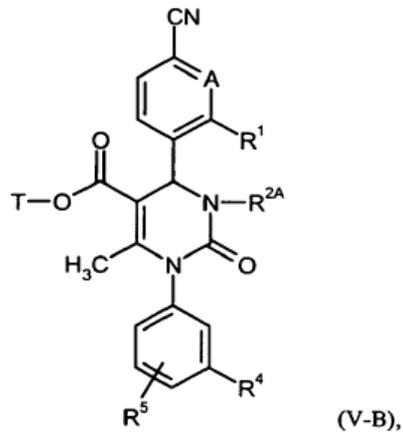


en la que

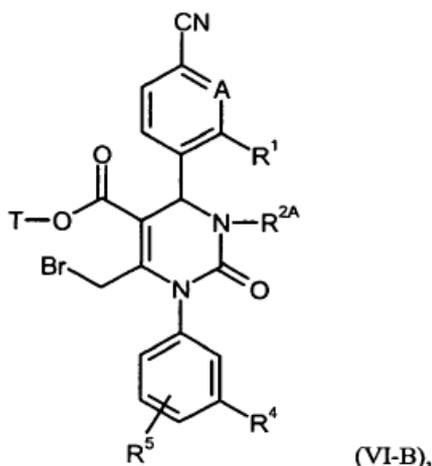
R^{2A} tiene el significado de R² indicado en las reivindicaciones 1 a 4, aunque no representa hidrógeno,

10 y

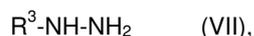
X representa un grupo saliente tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato, en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (V-B)



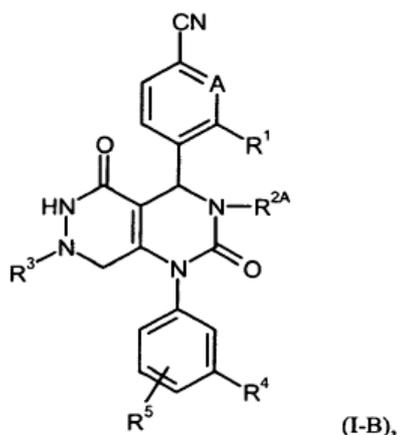
15 en la que A, T, R¹, R^{2A}, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, después se broma en un disolvente inerte para dar un compuesto de fórmula (VI-B)



en la que A, T, R¹, R^{2A}, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y a continuación se hace reaccionar con un derivado de hidrazina de fórmula (VII)



- 5 en la que R³ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4, con ciclación para dar un compuesto de fórmula (I-B)



en la que A, R¹, R^{2A}, R³, R⁴ y R⁵ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

- 10 y eventualmente los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) 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.
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), de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), de síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y de fibrosis quística (FQ).
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), de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), de síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y de 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.

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, inhibidores de las metaloproteasas de matriz, antagonistas del receptor de serotonina, anticolinérgicos y glucocorticoides.
- 5
11. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10 para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), de síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y de fibrosis quística (FQ).
- 10
12. Compuesto o fármaco 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), de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), de síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y de fibrosis quística (FQ) en seres humanos y animales usando una cantidad eficaz al menos de un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 o de un fármaco
- 15
- tal como se define en una de las reivindicaciones 9 a 11.