

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 865**

51 Int. Cl.:

C07D 239/22 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/08 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2003 E 03773613 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 1546113**

54 Título: **Derivados de pirimidinona como agentes terapéuticos contra procesos inflamatorios agudos y crónicos, isquémicos y de remodelación**

30 Prioridad:

10.09.2002 GB 0220962
14.11.2002 GB 0226609
07.07.2003 GB 0315870

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GIELEN-HAERTWIG, HEIKE;
MIN-JIAN LI, VOLKHART;
ROSENTER, ULRICH;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
ALLERHEILIGEN, SWEN;
TELAN, LEILA;
BÄRFACKER, LARS;
KELDENICH, JÖRG;
FITZGERALD, MARY F.;
NASH, KEVIN;
ALBRECHT, BARBARA y
MEURER, DIRK

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 414 865 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidinona como agentes terapéuticos contra procesos inflamatorios agudos y crónicos, isquémicos y de remodelación

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos novedosos, procedimientos para su preparación y su uso en medicamentos, especialmente para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio y desarrollo de insuficiencia cardíaca.

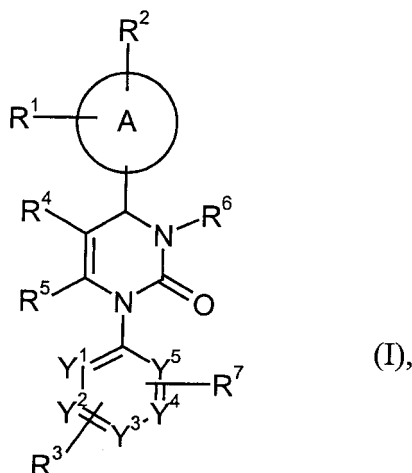
La proteína fibrosa elastina, que comprende un porcentaje apreciable del contenido proteico total en algunos tejidos, tales como arterias, algunos ligamentos, los pulmones y el corazón, puede ser hidrolizada o destruida de otras formas por un grupo seleccionado de enzimas clasificadas como elastasas. La elastasa leucocítica humana (ELH, EC 3.4.21.37), también conocida como elastasa neutrófila humana (ENH), es una serín-proteasa fuertemente básica, glucosilada y se encuentra en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) humanos. La ENH se libera por los PMN activados y se ha implicado como causa en la patogénesis de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. La ENH es capaz de degradar una amplia gama de proteínas de la matriz incluyendo la elastina y el colágeno y además de estas acciones sobre el tejido conjuntivo la ENH tiene una amplia gama de acciones inflamatorias incluyendo la regulación al alza de la expresión del gen de la IL-8, formación de edemas, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco. También actúa como mediador en las lesiones tisulares hidrolizando las estructuras de colágeno, por ejemplo en el corazón tras un infarto agudo de miocardio o durante el desarrollo de insuficiencia cardíaca, dañando así las células endoteliales, induciendo la extravasación de neutrófilos que se adhieren al endotelio e influyendo sobre el mismo procedimiento de adhesión.

Entre las enfermedades pulmonares donde se cree que la ENH desempeña un papel activo se incluyen fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfisema pulmonar, incluyendo el enfisema inducido por tabaquismo, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y fibrosis quística. En enfermedades cardiovasculares, la ENH está implicada en la generación potenciada de lesión tisular isquémica seguida por disfunción miocárdica después de un infarto agudo de miocardio y en los procedimientos de remodelación que se producen durante el desarrollo de insuficiencia cardíaca. La ENH también se ha implicado como causa en enfermedades como artritis reumatoide, aterosclerosis, traumatismo cerebral, cáncer y afecciones relacionadas en las que está implicada la participación de los neutrófilos.

Por tanto, los inhibidores de la actividad de la ELH pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de una serie de enfermedades inflamatorias, especialmente en las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas [R.A. Stockley, Neutrophils and protease/antiprotease imbalance, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160, S49-S52 (1999)]. Los inhibidores de la actividad de la ELH pueden ser también potencialmente útiles en el tratamiento del síndrome miocárdico agudo, la angina de pecho inestable, el infarto agudo de miocardio y derivaciones aortocoronarias por injerto (CABG) [C.P. Tiefenbacher y cols., *Inhibition of elastase improves myocardial function after repetitive ischaemia and myocardial infarction in the rat heart*, Eur. J. Physiol. 433, S563-S570 (1997); Dinerman y cols., *Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction*, J. Am. Coll. Cardiol. 15, 1559-1563 (1990)], del desarrollo de la insuficiencia cardíaca [S.J. Gilbert y cols., *Increased expression of promatrix metalloproteinase-9 and neutrophil elastase in canine dilated cardiomyopathy*, Cardiovasc. Res. 34, S377-S383 (1997)] y en la aterosclerosis [Dollery y cols., *Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaque*, Circulation 107, 2829-2836 (2003)]. Los documentos EP 0 528 633 A y US 5 532 366 revelan inhibidores de ENH. El documento WO 01 378 37 A se refiere a IL-8 que inhibe derivados de quinazolin-2-ona.

La síntesis de 5-etoxicarbonil-1-fenil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona se describe en el J. Heterocyclic Chem. 38, 1051 (2001). No se menciona una actividad farmacológica de este compuesto.

La presente invención se refiere a compuestos que responden a la fórmula general (I)



en la que

A representa un anillo fenilo o piridilo,

R^1 , R^2 , y R^3 representan de forma independiente entre ellos hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo- C_1-C_6 , hidroxi o alcoxi- C_1-C_6 , en los que el alquilo- C_1-C_6 y el alcoxi- C_1-C_6 pueden estar además sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxi y alcoxi- C_1-C_4 ,

R^4 representa trifluorometilcarbonilo, alquilcarbonilo- C_1-C_6 , alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , alquenoxycarbonilo- C_1-C_6 , hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , arilaminocarbonilo- C_6-C_{10} , arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, heteroarilo, heterociclilo o ciano, en los que el alquilcarbonilo- C_1-C_6 , el alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , el mono- y el di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 pueden estar además sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo formado por cicloalquilo- C_3-C_8 , hidroxi, alcoxi- C_1-C_4 , alcoxycarbonilo- C_1-C_4 , hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , alquilcarbonilamino- C_1-C_4 , (alquilcarbonil- C_1-C_4)alquilamino- C_1-C_4 , ciano, amino, mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 , heteroarilo, heterociclilo y tri-(alquil- C_1-C_6)-sililo y en los que el heteroarilcarbonilo, el heterociclicarbonilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden además estar sustituidos con alquilo- C_1-C_4 ,

R^5 representa alquilo- C_1-C_4 , que puede estar sustituido con uno a tres radicales idénticos o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por halógeno, hidroxi, alcoxi- C_1-C_6 , alquenoxi- C_1-C_6 , alquiltio- C_1-C_6 , amino, mono- y di-alquilamino- C_1-C_6 , arilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo- C_1-C_6 y el radical $-O$ -alquil- C_1-C_4 - O -alquilo- C_1-C_4 ,

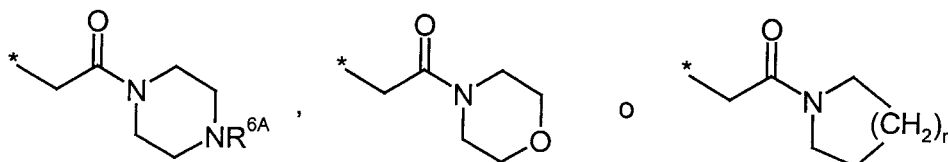
o

R^5 representa amino,

R^6 representa hidrógeno, alquilo- C_1-C_6 , formilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , cicloalquilcarbonilo- C_3-C_8 , alquilcarbonilo- C_1-C_6 , alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , N-(alquilsulfonilo- C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alquilsulfonil- C_1-C_4)-N-(alquil- C_1-C_4)-aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilcarbonilo o heterociclicarbonilo, en los que el alquilo- C_1-C_6 , el mono- y di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , el alquilcarbonilo- C_1-C_6 , el alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo constituido por arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi- C_1-C_4 , hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 , alquilcarbonilamino- C_1-C_4 , tri-(alquil- C_1-C_6)-sililo, ciano, N-(mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 -alquil- C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alcoxi- C_1-C_4 -alquil- C_1-C_4)-aminocarbonilo y halógeno,

o

R^6 representa un resto de la fórmula



en la que

R^{6A} se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno y alquilo- C_1-C_6 y

n representa un número entero 1 o 2,

R^7 representa halógeno, nitro, ciano, alquilo- C_1-C_6 , hidroxi o alcoxi- C_1-C_6 , en los que el alquilo- C_1-C_6 y el alcoxi- C_1-C_6 pueden estar adicionalmente sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo formado por halógeno, hidroxi y alcoxi- C_1-C_4 ,

e

Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Y^5 representan de forma independiente unos de otros CH o N, conteniendo el anillo bien 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno.

Los compuestos según esta invención pueden estar presentes también en forma de sus sales, hidratos y/o solvatos.

En el contexto de la presente invención se prefieren las sales fisiológicamente aceptables.

Sales fisiológicamente aceptables según la invención son sales no tóxicas que en general son accesibles mediante la reacción de los compuestos (I) con una base o ácido inorgánicos u orgánicos convencionalmente usados para este propósito. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos (I) incluyen las sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de litio, de potasio y de sodio, las sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y de calcio, las sales cuaternarias de amonio tales como, por ejemplo, sales de trietilamonio, acetatos, bencenosulfonatos, benzoatos, dicarbonatos, disulfatos, ditartratos, boratos, bromuros, carbonatos, cloruros, citratos, dihidrocloruros, fumaratos, gluconatos, glutamatos, resorcinatos de hexilo, bromhidratos, clorhidratos, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lauratos, malatos, maleatos, mandelatos, mesilatos, bromuros de metilo, metilnitratos, metilsulfatos, nitratos, oleatos, oxalatos, palmitatos, pantotenatos, fosfatos, difosfatos, poligalacturonatos, salicilatos, estearatos, sulfatos succinatos, tartratos, tosilatos, valeratos y otras sales para propósitos medicinales.

Hidratos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con agua, tales como, por ejemplo, hemi-, mono- o dihidratos.

Solvatos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con disolventes.

- 5 La presente invención incluye tanto los enantiómeros o diastereómeros individuales como los correspondientes racematos o mezclas diastereómeras de los compuestos según la invención y sus respectivas sales. Además están incluidas todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos descritos anteriormente según la presente invención. Las mezclas diastereómeras pueden separarse en los isómeros individuales mediante procedimientos cromatográficos. Los racematos pueden dividirse en los respectivos enantiómeros bien mediante procedimientos cromatográficos en fases quirales o bien mediante resolución.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, si no se especifica otra cosa, en general tienen los siguientes significados:

- 15 Alquilo en general representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo. Lo mismo se aplica a radicales tales como alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo y alcoxicarbonilamino.

Alcoxi ilustrativa y preferentemente representa metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

- 20 Alquilcarbonilo en general representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6, preferentemente 1 a 4, átomos de carbono, que tiene una función carbonilo en la posición de unión. Entre los ejemplos que no suponen límite alguno se incluyen formilo, acetilo, n-propionilo, n-butililo, isobutililo, pivaloilo, n-hexanoilo.

Alcoxicarbonilo ilustrativa y preferentemente representa metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo, n-hexoxicarbonilo.

- 25 Alquilamino representa un radical alquilamino con uno o dos (seleccionados de forma independiente) sustituyentes alquilo, representando ilustrativa y preferentemente metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N*-terc-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

- 30 Alquilaminocarbonilo representa un radical alquilaminocarbonilo que tiene uno o dos (seleccionados de forma independiente) sustituyentes alquilo, representando ilustrativa y preferentemente metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-terc-butil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-n-pentilaminocarbonilo y *N*-n-hexil-*N*-metilaminocarbonilo.

- 35 Alquilsulfonilo en general representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono que tienen una función sulfonilo en la posición de unión. Los ejemplos no limitantes incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo.

Cicloalquilo en general representa un radical hidrocarburo cíclico saturado con 3 a 8, preferentemente 3 a 6, átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 40 Arilo por sí mismo y en arilcarbonilo representa un radical carbocíclico aromático de mono- a tricíclico que tiene generalmente de 6 a 14 átomos de carbono, representando ilustrativamente y preferentemente fenilo, naftilo y fenantrenilo.

Arilcarbonilo representa ilustrativa y preferentemente benzoilo y naftoilo.

- 45 Heteroarilo por sí mismo y en heteroarilcarbonilo representa un radical aromático mono- o bicíclico que generalmente tiene 5 a 10 y preferentemente 5 o 6 átomos de anillo y hasta 5 y preferentemente hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo formado por S, O y N, representando ilustrativa y preferentemente tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

- 50 Heteroarilcarbonilo representa ilustrativa y preferentemente tienilcarbonilo, furilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirimidilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, indolilcarbonilo, indazolilcarbonilo, benzofuranilcarbonilo, benzotiofenilcarbonilo, quinolilcarbonilo, isoquinolilcarbonilo.

- 55 Heterociclilo por sí mismo o en heterocicliilcarbonilo representa un radical heterocíclico no aromático, mono- o policíclico, preferentemente mono- o bicíclico que tiene generalmente de 4 a 10 y preferentemente de 5 a 8 átomos de anillo y hasta 3 y preferentemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos seleccionados del grupo compuesto por N, O, S, SO y SO₂. Los radicales heterocíclicos pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Se da preferencia a los radicales heterociclicos saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros que tienen hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S, tales como ilustrativa y preferentemente tetrahidrofurano-2-ilo, pirrolidina-1-ilo, pirrolidina-2-ilo, pirrolidina-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, perhidroazepinilo.

- 60 Heterocicliilcarbonilo representa ilustrativa y preferentemente tetrahidrofurano-2-carbonilo, pirrolidina-1-carbonilo,

pirrolidina-2-carbonilo, pirrolidina-3-carbonilo, pirrolinacarbonilo, piperidinacarbonilo, morfolinacarbonilo, perhidroazepinacarbonilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

- 5 Cuando se indica que Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 y Y^5 representan CH o N, CH se refiere a un átomo de carbono de anillo que está sustituido con un sustituyente R^3 o R^7 .

Un símbolo * al lado de un enlace indica el punto de unión en la molécula.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) en la que

A representa un anillo fenilo o piridilo,

- 10 R^1, R^2 y R^3 representan de forma independiente unos de otros hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo- C_1-C_6 , hidroxi o alcoxi- C_1-C_6 , en los que el alquilo- C_1-C_6 y el alcoxi- C_1-C_6 pueden estar adicionalmente sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, hidroxi y alcoxi- C_1-C_4 ,

- 15 R^4 representa alquilcarbonilo- C_1-C_6 , alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , alquenoxycarbonilo- C_1-C_6 , hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , arilaminocarbonilo- C_6-C_{10} , heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, heteroarilo, heterociclilo o ciano, en los que el alquilcarbonilo- C_1-C_6 , el alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , el mono- y el di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 pueden estar además sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo constituido por cicloalquilo- C_3-C_8 , hidroxi, alcoxi- C_1-C_4 , alcoxycarbonilo- C_1-C_4 , hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , alquilcarbonilamino- C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 , heteroarilo, heterociclilo y tri-(alquil- C_1-C_6)-sililo.

- 20 R^5 representa alquilo- C_1-C_4 , que puede estar sustituido con uno a tres radicales idénticos o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por halógeno, hidroxi, alcoxi- C_1-C_6 , alquenoxi- C_1-C_6 , alquiltio- C_1-C_6 , amino, mono- y di-alquilamino- C_1-C_6 , arilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo- C_1-C_6 y el radical $-O$ -alquil- C_1-C_4 - O -alquilo- C_1-C_4 ,

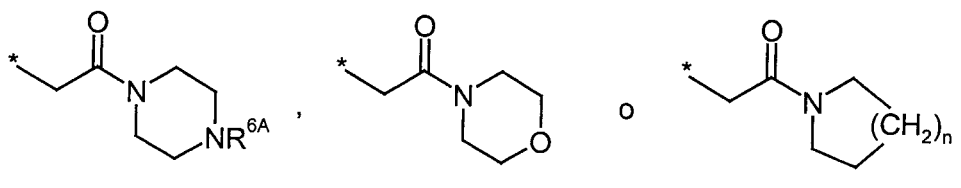
o

R^5 representa amino,

- 25 R^6 representa hidrógeno, alquilo- C_1-C_6 , formilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , cicloalquilcarbonilo- C_3-C_8 , alquilcarbonilo- C_1-C_6 , alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , N-(alquilsulfonil- C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alquilsulfonil- C_1-C_4)-N-(alquil- C_1-C_4)-aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilcarbonilo o heterociclicarbonilo, en los que el alquilo- C_1-C_6 , el mono- o el di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , el alquilcarbonilo- C_1-C_6 , el alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo compuesto por arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi- C_1-C_4 , hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 , alquilcarbonilamino- C_1-C_4 , tri-(alquil- C_1-C_6)-sililo, ciano, N-(mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 -alquil- C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alcoxi- C_1-C_4 -alquilo- C_1-C_4)-aminocarbonilo y halógeno,

o

- 35 R^6 representa un resto de la fórmula



en la que

R^{6A} se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno y alquilo- C_1-C_6 y

n representa un número entero 1 o 2,

- 40 R^7 representa halógeno, nitro, ciano, alquilo- C_1-C_6 , hidroxi o alcoxi- C_1-C_6 , en el que alquilo- C_1-C_6 y alcoxi- C_1-C_6 pueden además estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxi y alcoxi- C_1-C_4 y

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 de forma independiente unos de otros representan CH o N, conteniendo el anillo bien 0, bien 1 o bien 2 átomos de nitrógeno.

- 45 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) en la que

A representa un anillo fenilo o piridilo,

R^1, R^2 y R^3 representan de forma independiente unos de otros, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

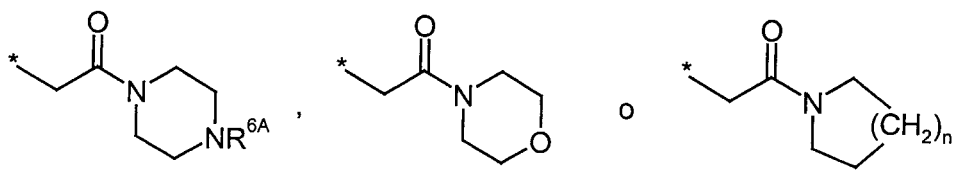
R^4 representa alquilcarbonilo- C_1-C_6 , alcóxicarbonilo- C_1-C_6 , hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo- C_1-C_4 o ciano, en los que el alquilcarbonilo- C_1-C_6 , el alcóxicarbonilo- C_1-C_6 y el monoalquilaminocarbonilo- C_1-C_4 pueden estar sustituidos con uno a tres radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo constituido por cicloalquilo- C_3-C_8 , hidroxilo, alcoxi- C_1-C_4 , alcóxicarbonilo- C_1-C_4 , amino, mono- o di-

R^5 representa metilo o etilo,

R^6 representa hidrógeno, alquilo- C_1-C_6 , mono- o di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , alquilcarbonilo- C_1-C_6 , alcóxicarbonilo- C_1-C_6 o heterociclilcarbonilo, en los que el alquilo- C_1-C_6 y el alcóxicarbonilo- C_1-C_6 pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo compuesto por heteroarilo, hidroxilo, alcoxi- C_1-C_4 , hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo- C_1-C_6 , aminocarbonilo, mono- y di-

o

R^6 representa un resto de la fórmula



en la que

R^{6A} se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno y alquilo- C_1-C_4 y

n representa un número entero 1 o 2,

R^7 representa halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo o etilo,

e

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 , representan cada uno CH.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), en la que

A representa un anillo fenilo o piridilo,

R^1 y R^3 representan cada uno hidrógeno,

R^2 representa flúor, cloro, bromo nitro o ciano,

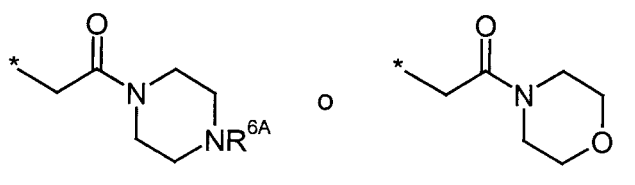
R^4 representa ciano, alquilcarbonilo- C_1-C_4 o alcóxicarbonilo- C_1-C_4 , en los que el alcóxicarbonilo- C_1-C_4 puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, alcoxi- C_1-C_4 , alcóxicarbonilo- C_1-C_4 , mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 , heteroarilo y heterociclilo,

R^5 representa metilo,

R^6 representa hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 , mono- o di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , alquilcarbonilo- C_1-C_4 o alcóxicarbonilo- C_1-C_4 , en los que el alquilo- C_1-C_4 y el alcóxicarbonilo- C_1-C_4 pueden estar sustituidos con un radical seleccionado del grupo compuesto por heteroarilo, hidroxilo, alcoxi- C_1-C_4 , hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 ,

o

R^6 representa un resto de la fórmula



en la que

R^{6A} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y metilo,

R^7 representa trifluorometilo o nitro,

e

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 , representan cada uno CH.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I) en la que R^1 es hidrógeno.

- 5 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I) en la que R^2 es ciano, especialmente en la que A es fenilo o piridilo y R^2 es un ciano situado en posición para en relación con el anillo central de dihidropirimidinona.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I) en la que R^3 es hidrógeno.

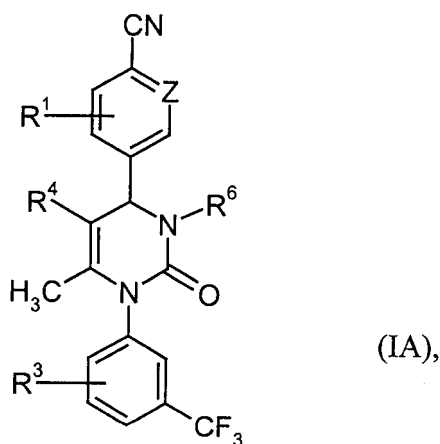
- 10 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I) en la que R^4 es alcóxicarbonilo- C_1-C_4 opcionalmente sustituido con hidroxilo, especialmente 2-hidroxietóxicarbonilo, o en la que R^4 es alquilcarbonilo- C_1-C_4 , especialmente metilcarbonilo.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I) en la que R^5 es metilo.

- 15 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I) en la que R^6 es hidrógeno.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I) en la que R^7 es trifluorometilo o nitro, especialmente en la que R^7 es trifluorometilo situado en posición meta en relación con el anillo central de dihidropirimidinona.

- 20 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (IA),

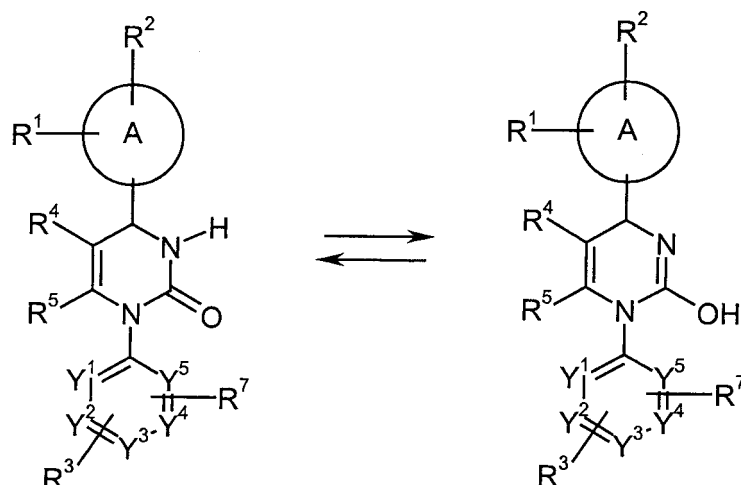


en la que

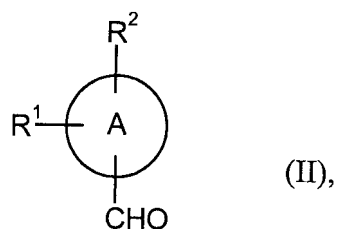
Z representa CH o N y

R^1, R^3, R^4 y R^6 tienen el significado indicado anteriormente.

- 25 Los compuestos de la presente invención en la que R^6 es hidrógeno pueden sufrir una enolización a las hidroxiamidinas correspondientes:

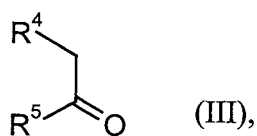


Los compuestos de la fórmula general (I) pueden sintetizarse condensando compuestos de la fórmula general (II)



en la que

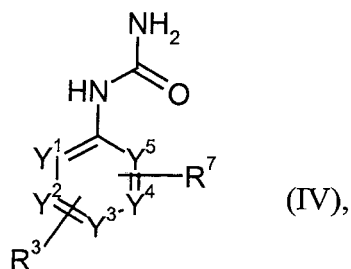
- 5 A, R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente,
con compuestos de la fórmula general (III)



en la que

R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado anteriormente,

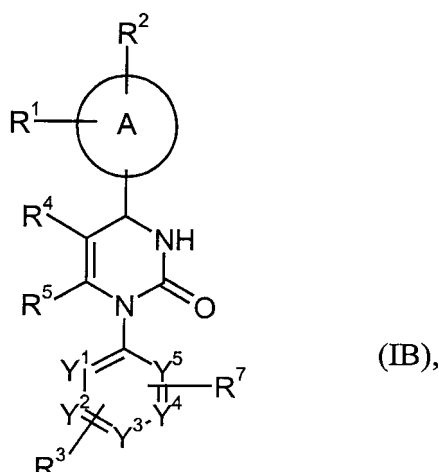
- 10 y compuestos de la fórmula general (IV)



en la que

R³, R⁷ e Y¹ a Y⁵ tienen el significado indicado anteriormente,

- 15 en presencia de un ácido en una reacción de tres componentes/una etapa o secuencialmente para dar compuestos de la fórmula general (IB)



en la que

A, R¹ a R⁵, R⁷ y Y¹ a Y⁵ tienen el significado indicado anteriormente,

opcionalmente seguido de la reacción de los compuestos de fórmula general (IB) con compuestos de la fórmula general (V)



en la que

R^{6*} tiene el significado de R⁶ como está indicado anteriormente, pero no representa hidrógeno y

X representa un grupo saliente, tal como halógeno, tosilato, mesilato o sulfato,

en presencia de una base.

Los compuestos de la fórmula general (I) en la que R⁴ representa ciano, R⁵ representa amino y R⁶ representa hidrógeno, pueden por otra parte prepararse condensando compuestos de la fórmula general (II) con compuestos de la fórmula general (IV) y un compuesto de la fórmula (VI)



en presencia de un ácido, bien en una reacción de tres componentes/una etapa o secuencialmente.

Generalmente los disolventes adecuados para el procedimiento (II) + (III)/(VI) + (IV) → (IB) son disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de la reacción. Estos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, o alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o t-butanol, o hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Para el procedimiento se prefiere tetrahidrofurano.

Generalmente los ácidos adecuados para el procedimiento (II) + (III)/(VI) + (IV) → (IB) son ácidos inorgánicos u orgánicos. Estos incluyen preferentemente ácidos carboxílicos, tales como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético, ácidos sulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico o ácidos fosfóricos tales como ácidos polifosfóricos. Se da preferencia al éster etílico de ácido polifosfórico. El ácido se usa en una cantidad de 0,25 moles a 100 moles, en relación con 1 mol del compuesto de la fórmula general (III).

En general el procedimiento se lleva a cabo en un intervalo de temperatura desde +20 °C hasta +150 °C, preferentemente desde +60 °C hasta +100 °C.

Generalmente el procedimiento se lleva a cabo a presión normal. Sin embargo, también es posible llevarlo a cabo a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo desde 50.000 hasta 500.000 pascales (desde 0,5 hasta 5 bar)).

Generalmente disolventes adecuados para el procedimiento (IB) + (V) → (I) son disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de la reacción. Entre estos se incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, o hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Para el procedimiento se prefiere tetrahidrofurano.

Generalmente bases adecuadas para el procedimiento (IB) + (V) → (I) son bases orgánicas o inorgánicas. Estas

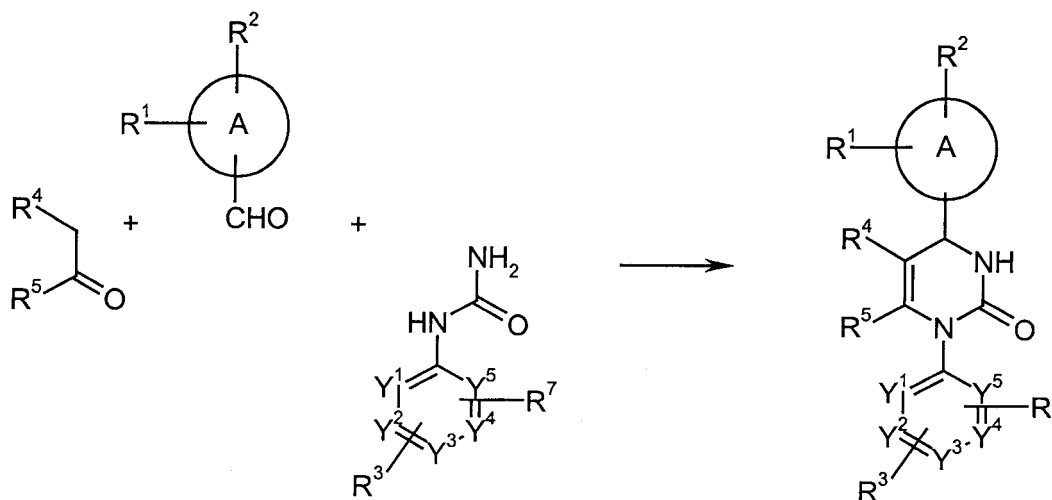
preferentemente incluyen aminas cíclicas, tales como, por ejemplo, piperidina o 4-N,N-dimetilaminopiridina, o trialkilaminas-(C₁-C₄) tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina, o hidruros tales como hidruro de sodio. Se da preferencia al hidruro de sodio. La base se usa en una cantidad de 0,1 moles a 10 moles, preferentemente de 1 mol a 3 moles, en relación con 1 mol del compuesto de la fórmula general (IV).

- 5 En general el procedimiento se lleva a cabo a un intervalo de temperatura de 0 °C a +150 °C, preferentemente desde +20 °C hasta +80 °C, especialmente a temperatura ambiente.

Generalmente el procedimiento se lleva a cabo a presión normal. Sin embargo, también se puede realizar a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo desde 50.000 hasta 500.000 pascales (desde 0,5 hasta 5 bar)).

- 10 Los compuestos de las fórmulas generales (II), (III), (IV), (V) y (VI) se conocen por sí mismos o pueden prepararse mediante procedimientos habituales.

EL procedimiento mencionado anteriormente puede ilustrarse mediante el siguiente esquema:



- 15 Los compuestos según la invención muestran un espectro impredecible, útil de actividad farmacológica y farmacocinética. Por lo tanto son adecuados para usar como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en seres humanos y en animales.

Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención muestran una actividad inhibidora de la elastasa neutrófila humana (ENH) y son por lo tanto adecuados para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de ENH. Así pueden proporcionar un tratamiento eficaz para trastornos inflamatorios agudos y crónicos, tales como artritis reumatoide, aterosclerosis y especialmente de enfermedades pulmonares agudas y crónicas, tales como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, neumonía, síndrome disneico agudo (ARDS, acute respiratory distress syndrome), en particular enfisema pulmonar, incluyendo el enfisema inducido por tabaquismo y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), bronquitis crónica y bronquiectasia. Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar adicionalmente un tratamiento eficaz para enfermedades cardiovasculares isquémicas tales como, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, angina de pecho estable e inestable, derivaciones aortocoronarias (CABG) y desarrollo de insuficiencia cardíaca, para aterosclerosis, valvulopatía mitral, defectos del tabique auricular, angioplastia coronaria percutánea transluminal (PTCA), inflamación después de cirugía a corazón abierto y para tratar la hipertensión pulmonar. Pueden también demostrar ser útiles para un tratamiento eficaz de artritis reumatoide, artritis inflamatoria aguda, cáncer, pancreatitis aguda, colitis ulcerosa, enfermedad periodontal, síndrome de Chury-Strauss, dermatitis atópica aguda y crónica, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, pénfigo bulloso, sepsis, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática, enfermedad de Behcet, sinusitis fúngica alérgica, sinusitis alérgica, enfermedad de Crohn, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, pielonefritis aguda, enfermedades colorrectales, otitis media supurativa crónica, úlceras venosas crónicas de las extremidades, enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones víricas y bacterianas, traumatismo craneoencefálico, ictus y otros trastornos en los que está implicada la participación de los neutrófilos.

La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, preferentemente junto con uno o más excipientes o sustancias vehículo farmacológicamente seguras, además de su uso para los propósitos antes mencionados.

- 40 El componente activo puede actuar de forma sistémica y/o localmente. Para este propósito, puede aplicarse de una forma adecuada, por ejemplo oralmente, parenteralmente, pulmonarmente, nasalmente, sublingualmente, lingualmente, bucalmente, rectalmente, transdérmicamente, conjuntamente, óticamente o como un implante.

Para estas vías de aplicación, el componente activo puede administrarse en formas de aplicación adecuadas.

- 45 Las formas de aplicación oral útiles incluyen formas de aplicación que liberan rápidamente el componente activo y/o en forma modificada, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos sin recubrir o recubiertos, por ejemplo con un recubrimiento entérico), cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, píldoras, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles.

La aplicación parenteral se puede llevar a cabo con evitación de una etapa de absorción (intravenosamente, intraarterialmente, intracardiamente, intraespinalmente o intralumbaramente) o con inclusión de una absorción (intramuscularmente, subcutáneamente, intracutáneamente, percutáneamente o intraperitonealmente). Entre las formas útiles de aplicación parenteral se incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Las formas adecuadas para otras vías de aplicación incluyen por ejemplo formas farmacéuticas inhalatorias (incluyendo polvos para inhalar, nebulizadores), gotas/soluciones nasales, aerosoles; comprimidos o cápsulas para administrarse lingualmente, sublingualmente o bucalmente, supositorios, preparaciones óticas y oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, leches, pastas, polvos espolvoreables o implantes.

Los componentes activos se pueden convertir en las formas de aplicación citadas de una manera conocida por sí misma. Esto se lleva a cabo usando excipientes farmacéuticamente adecuados, no tóxicos inertes. Estos incluyen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico), agentes dispersantes (por ejemplo polivinil-pirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o correctores del gusto y/o el olor.

Para uso humano, en el caso de administración oral, es recomendable administrar dosis de 0,001 mg/kg a 50 mg/kg, preferentemente de 0,01 mg/kg a 20 mg/kg. En caso de administración parenteral, tales como, por ejemplo, intravenosamente o por medio de las membranas mucosas nasalmente, bucalmente o inhalatoriamente, es recomendable usar dosis de 0,001 mg/kg a 0,5 mg/kg.

A pesar de esto, en ciertas circunstancias puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, a saber como una función del peso corporal, la vía de aplicación, la conducta individual frente al componente activo, la manera de preparación y el tiempo o el intervalo al que tiene lugar la aplicación. Por ejemplo, en algunos casos puede ser suficiente usar menos que la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos, el límite superior citado tendrá que ser superado. En el caso de la aplicación de cantidades mayores, puede ser aconsejable fraccionarlas en una pluralidad de dosis individuales diseminadas a lo largo del día.

Los porcentajes en las pruebas y ejemplos que siguen son, a menos que se especifique otra cosa, en peso; las partes son en peso. Las proporciones de disolventes, las proporciones de dilución y las concentraciones comunicadas para soluciones líquido/líquido están basadas cada una de ellas todas en el volumen.

A. Evaluación de la actividad fisiológica

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de la elastasa neutrófila puede demostrarse, por ejemplo, usando los siguientes ensayos:

I. Ensayos enzimáticos *in vitro* de la elastasa neutrófila humana (ENH)

Contenidos del ensayo

Tampón de ensayo; tampón HEPES-NaOH 0,1 M, pH 7,4, NaCl 0,5 M, seroalbúmina bovina (p/v) al 0,1 %:

concentración adecuada (véase más adelante) de ENH (18 U/mg liof., n.º 20927.01, SERVA Electroforesis GmbH, Heidelberg, Alemania) en tampón de ensayo;

concentración adecuada (véase más adelante) de sustrato en tampón de ensayo;

concentración adecuada de los compuestos de prueba diluidos con tampón de ensayo de una solución almacenada 10 mM en DMSO.

Ejemplo A

Inhibición *in vitro* de la ENH usando un sustrato peptídico fluorogénico (lectura de señal continua, formato de ensayo 384 MTP):

En este protocolo, se usa el sustrato de elastasa MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (n.º 324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck Kga, Darmstadt, Alemania). La solución de prueba se prepara mezclando 10 µl de la dilución del compuesto de prueba, 20 µl de la dilución de la enzima ENH (concentración final 8-0,4 µU/ml, de forma rutinaria 2,1 µU/ml) y 20 µl de la dilución del sustrato (concentración final 1 mM-1 µM, de forma rutinaria 20 µM), respectivamente. La solución se incuba durante 0-2 horas a 37 °C (de forma rutinaria una hora). La fluorescencia del AMC liberado debida a la reacción enzimática se mide a 37 °C (TECAN spectra fluor plus plate reader). La velocidad a la que la fluorescencia aumenta (ex. 395 nm, em. 460 nm) es proporcional a la actividad de la elastasa. Los valores de Cl_{50} se determinan mediante gráficos de RFU frente a [I]. Los valores K_m y $K_{m(app)}$ se determinan mediante gráficos de Lineweaver-Burk y se convierten en valores K_i mediante gráficos de Dixon.

Los ejemplos de preparación tenían valores de Cl_{50} dentro del intervalo de 5 nM-5 µM en este ensayo. Los datos representativos se recogen en la Tabla 1:

Tabla 1

Ejemplo n.º	CI ₅₀ (nM)
1	8
9	40
14	5
15	8
16	10
20	700
24	13
26	10
28	50
58	1100
60	5
72	6
73	60
74	20
103	60
109	15
110	50

Ejemplo B**5 Inhibición *in vitro* de la ENH usando un sustrato de elastina insoluble, fluorogénico (lectura de señal discontinua, formato de ensayo 96 MTP):**

En este protocolo se usa el sustrato elastina-fluoresceína de la elastasa (n.º 100620, ICN Biomedicals GmbH, Eschwege, Alemania). La solución de prueba se prepara mezclando 3 µl de la dilución del compuesto de prueba, 77 µl de la dilución de la enzima ENH (concentración final 0,22 U/ml-2,2 mU/ml, habitualmente 21,7 µU/ml) y 80 µl de la suspensión del sustrato (concentración final 2 mg/ml). La suspensión se incuba durante 0-16 horas a 37 °C (habitualmente durante cuatro horas) en condiciones de agitación moderada. Parando la reacción enzimática, a la solución de prueba se añaden 160 µl de ácido acético 0,1 M (concentración final 50 mM). El polímero de elastina-fluoresceína se separa por centrifugación (centrífuga Eppendorf 5804, 3.000 rpm, 10 minutos). El sobrenadante se transfiere a un nuevo MTP y se mide la fluorescencia del péptido de fluoresceína liberado debido a la reacción enzimática (lector de placas BMG Fluostar). La tasa de fluorescencia (ex. 490 nm, em. 520 nm) es proporcional a la actividad de la elastasa. Los valores de CI₅₀ se determinan mediante gráficos de RFU frente a [I].

II. Ensayos con neutrófilos humanos *in vitro***Ejemplo A****Ensayo *in vitro* de elastólisis de PMN:**

Este ensayo se usa para determinar la capacidad elastolítica de las células polimorfonucleares humanas (PMN) y determinar la proporción de degradación debida a la elastasa de los neutrófilos. [cf. Z.W. She y cols., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 9, 386-392 (1993)].

Se reviste elastina tritiada, en suspensión, sobre una placa de 96 pocillos a 10 µg por pocillo. Se añaden compuestos de prueba y referencia [ZD-0892 (J. Med. Chem. 40, 1876-1885, 3173-3181 (1997), WO 95/21855) y el inhibidor de la proteasa α₁ (α₁ PI)] a los pocillos en las concentraciones adecuadas. Las células PMN humanas se separan de la sangre venosa periférica de donantes sanos y se resuspenden en medios de cultivo. Los neutrófilos se añaden a los pocillos revestidos en concentraciones que varían entre 1 x 10⁶ y 1 x 10⁵ células por pocillo. Se usa elastasa pancreática porcina (1,3 µM) como un control positivo del ensayo y se usa α₁PI (1,2 µM) como el inhibidor positivo de la elastasa de los neutrófilos. El control celular son los PMN sin compuesto a cada densidad celular apropiada. Las células más los compuestos se incuban en un horno de incubación humidificada a 37 °C durante 4 horas. Las placas se centrifugan permitiendo la recogida de un sobrenadante solamente de células. El sobrenadante se transfiere a volúmenes de 75 µl a los pocillos correspondientes de una placa LumaplateTM de 96 pocillos (placas

que contienen sólidos de centelleo). Las placas se secan hasta que no hay líquido visible en los pocillos y se leen en un contador beta durante tres minutos por pocillo.

La elastólisis de la elastina-³H da como resultado un incremento en la cuentas en el sobrenadante. Una inhibición de esta elastólisis muestra un decrecimiento, a partir del control celular, de tritio en el sobrenadante. α 1PI dio como resultado 83,46 % $\pm$ 3,97 % (media $\pm$ error medio estándar) de inhibición a 1,2 μ M (n = 3 donantes diferentes a 3,6 x 10⁵ células por pocillo). Los valores de CI₅₀ se obtuvieron para el compuesto de referencia ZD-0892, con valor de 45,50 $\pm$ 7,75 nM (media $\pm$ error medio estándar) (n = 2 donantes diferentes a 3,6 x 10⁵ células por pocillo).

Dado que el ZD-0892 es un inhibidor selectivo de elastasa de PMN junto con los datos de la inhibición por α 1PI, estos resultados indican que la mayor parte de la degradación de la elastina por PMN se debe a la elastasa de los neutrófilos y no a otra enzima elastolítica, como las metaloproteasas de la matriz (MMP). Los compuestos de esta invención se evalúan por su actividad inhibidora en este modelo dependiente de ENH de elastólisis neutrófila.

Ejemplo B

Inhibición *in vitro* de la elastasa unida a la membrana:

La medición de la inhibición de la elastasa unida a las membranas de los neutrófilos se realiza usando un ensayo con neutrófilos humanos. Los neutrófilos se estimulan con LPS a 37 °C durante 35 minutos y después se centrifugan a 1.600 rpm. Posteriormente, la elastasa unida a la membrana se fija a los neutrófilos con paraformaldehído al 3 % y glutaraldehído al 0,25 % durante 3 minutos a 4 °C. Después se centrifugan los neutrófilos y se añaden el vehículo y el compuesto en evaluación, seguido de la adición del sustrato MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (n.º 324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) a 200 μ M. Después de un periodo de incubación de 25 minutos a 37 °C, la reacción se interrumpe con PMSF (fluoruro de fenilmetanosulfonilo) y la fluorescencia se lee a ex: 400 nm y em: 505 nm. Los valores CI₅₀ se determinan mediante interpolación a partir de los gráficos de la fluorescencia relativa frente a la concentración del inhibidor.

III. Modelos *in vivo*

Ejemplo A

Modelo *in vivo* de lesión pulmonar aguda en la rata:

La instilación de elastasa de neutrófilos humana (ENH) en el interior del pulmón de rata causa una lesión pulmonar aguda. La extensión de esta lesión se puede determinar midiendo la hemorragia pulmonar.

Las ratas se anestesian con Hypnorm/Hypnovel/agua y se procede a instilar en los pulmones ENH o suero salino mediante un micropulverizador. Los compuestos de prueba se administran mediante inyección venosa, por vía oral o mediante inhalación a tiempos determinados, antes de la administración de ENH. Sesenta minutos después de la administración de la elastasa los animales se sacrifican mediante una sobredosis de anestesia (pentobarbitona sódica) y los pulmones se lavan con 2 ml de solución salina tamponada con fosfato heparinizada (PBS). Se registra el volumen del lavado broncoalveolar (LBA) y las muestras se guardan en hielo. Cada muestra de LBA se centrifuga a 900 rpm durante 10 minutos a 4 °C-10 °C. El sobrenadante se desecha y el precipitado celular se resuspende en PBS y la muestra se vuelve a centrifugar. De nuevo el sobrenadante se desecha y el precipitado celular se resuspende en 1 ml de bromuro de cetiltrimetilamonio a 0,1 % (CTAB)/PBS lisando las células. Las muestras se congelan hasta que se somete a ensayo el contenido sanguíneo. Antes del análisis de la hemorragia, las muestras se descongelan y mezclan. 100 μ l de cada muestra se introducen en pocillos aparte de una placa de 96 pocillos de fondo plano. Todas las muestras se ponen a prueba por duplicado. Como blanco se incluyen 100 μ l de CTABS al 0,1 %/PBS. La absorbancia de los contenidos de los pocillos se mide a 415 nm usando un espectrofotómetro. Una curva estándar se construye midiendo la DO a 415 nm de las diferentes concentraciones de sangre en CTABS al 0,1 %/PBS. Los valores del contenido sanguíneo se calculan mediante comparación con la curva estándar (incluida en cada placa) y se normalizan para el volumen de líquido LBA recuperado.

Los compuestos de esta invención de esta invención se evalúan por vía intravenosa, oral o mediante inhalación determinando su actividad inhibidora en este modelo de hemorragia inducida por ENH en ratas.

Ejemplo B

Modelo *in vivo* de infarto agudo de miocardio en la rata:

Los inhibidores de la elastasa se prueban en un modelo de rata en la que se induce un infarto mediante un hilo. Ratas Wistar macho (de peso superior a 300 g) reciben 10 mg/kg de aspirina 30 minutos antes de la cirugía. Se anestesian mediante isoflurano y se les administra ventilación durante toda la intervención (120-130 pulsaciones/minuto, 200-250 μ l de volumen sistólico; MiniVent Tipo 845, Hugo Sachs Elektronik, Alemania). Después de realizar una toracotomía izquierda a nivel del cuarto espacio intercostal, se procede a abrir el pericardio y el corazón se deja expuesto brevemente. Se pasa un hilo alrededor de la arteria coronaria izquierda (ACI) sin ocluir la arteria. El hilo se pasa por debajo de la piel hacia el cuello del animal. Se cierra el tórax y se permite la recuperación del animal durante 4 días. Al quinto día, se procede a anestesiarse a las ratas con éter durante 3 minutos y se ata el hilo y se ocluye la ACI con control por ECG. Los compuestos de prueba se administran antes o después de la oclusión de la ACI por vía oral, intraperitoneal o intravenosa (en forma de bolos o mediante infusión permanente). Después de 1 hora de oclusión, el hilo se reabre permitiendo la reperusión. Los corazones se extirpan y los tamaños de los infartos se determinan 48 horas después mediante tinción de los corazones reocuidos con azul Evans, seguida de tinción con TTC (cloruro de trifeníltetrazolio) de secciones del corazón de 2 mm. Las áreas normóxicas (tejido no ocluido) se tiñen de color azul, las áreas isquémicas (tejido ocluido pero vivo) se tiñen de rojo y las zonas necróticas (tejido ocluido muerto) permanecen blancas. Cada sección de tejido se explora y los tamaños de los infartos se determinan mediante planimetría computerizada.

B. Ejemplos**Abreviaturas:**

	ac.	acuoso
	conc.	concentrado
5	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EI	ionización por impacto de electrones (para EM)
	ESI	ionización por electronebulización (para EM)
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
10	CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas
	P _f	punto de fusión
	EM	espectroscopia de masas
	RMN	resonancia magnética nuclear
	del tr.	del teórico (rendimiento)
15	T _r	tiempo de retención (para la HPLC)
	THF	tetrahidrofurano.

Procedimientos generales:

- 20 Todas las reacciones se llevan a cabo en condiciones de atmósfera de argón a menos que se especifique otra cosa. Los disolventes se usan como los suministra Aldrich sin purificación adicional. "Gel de sílice" o "sílice" se refiere al gel de sílice 60 (0,040 mm-0,063 mm) de Merck KgaA company. Los puntos de fusión se obtuvieron con un Buchi 512 o un dispositivo de determinación del punto de fusión similar y están sin corregir.

Los compuestos purificados mediante HPLC preparativa se purifican sobre una columna RP18 con acetonitrilo y agua como el eluyente, usando un gradiente 1:9 a 9:1.

Procedimientos de CL-EM/HPLC:**25 Procedimiento de CL-EM 1:**

Instrumento: Micromass Quattro LCZ, HP1100; columna: Uptisphere HDO, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 %; gradiente: 0,0 minutos A al 100 % → 0,2 minutos A al 100 % → 2,9 minutos A al 30 % → 3,1 minutos A al 10 % → 4,5 minutos A al 10 % ; horno: 55 °C; flujo: 0,8 ml/minuto; detección UV: 208-400 nm.

30 Procedimiento de CL-EM 2:

Instrumento: Waters Alliance 2790 LC; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente: 0,0 minutos B al 5 % → 5,0 minutos B al 10 % → 6,0 minutos B al 10 %; temperatura: 50 °C; flujo: 1,0 ml/minuto; detección UV: 210 nm.

Procedimiento de CL-EM 3:

- 35 Instrumento: Micromass Platform LCZ, HP1100; columna: Aquasil C-18, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 %; gradiente: 0,0 minutos A al 100 % → 0,2 minutos A al 100 % → 2,9 minutos A al 30 % → 3,1 minutos A al 10 % → 4,5 minutos A al 10 %; horno: 55 °C; flujo: 0,8 ml/minuto; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento de HPLC 4

- 40 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A = 5 ml de HClO₄/l H₂O, B = acetonitrilo; gradiente: 0 minutos B al 2 %, 0,5 minutos B al 2 %, 4,5 minutos B al 90 %; 6,5 minutos B al 90 %; flujo: 0,75 ml/minuto; temperatura: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento de CL-EM 5

- 45 Instrumento: Micromass TOF-MUX-Interfaz de inyección cuádruple paralela, con HPLC Waters 600; columna: Uptisphere HDO, 50 mm x 2,0 mm, 3,0 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 minutos A al 100 % → 0,2 minutos A al 100 % → 2,9 minutos A al 30 % → 3,1 minutos A al 10 % → 4,5 minutos A al 10 % → A al 100 % → 6,5 minutos A al 100 %; horno: temperatura ambiente; flujo: 0,8 ml/minutos; detección UV: 210 nm.

Procedimiento de CL-EM 6

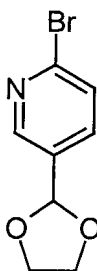
Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Grom-SIL I20 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 μ m; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 minutos A al 100 % $\rightarrow$ 0,2 minutos A al 100 % $\rightarrow$ 2,9 minutos A al 30 % $\rightarrow$ 3,1 minutos A al 10 % $\rightarrow$ 4,5 minutos A al 10 %; horno: 55 °C; flujo: 0,8 ml/minuto; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento CL-EM 7

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Uptisphere HDO, 50 mm x 2,0 mm, 3 μ m; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 minutos A al 100 % $\rightarrow$ 0,2 minutos A al 100 % $\rightarrow$ 2,9 minutos A al 30 % $\rightarrow$ 3,1 minutos A al 10 % $\rightarrow$ 4,5 minutos A al 10 %; horno: 55 °C; flujo: 0,8 ml/minuto; detección UV: 208-400 nm.

Materiales de partida:**Ejemplo de referencia 1A**

2-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina



Los compuestos 6-bromo-3-piridinecarbaldehído (500 mg, 2,7 mmol) y 1,2-etanodiol (200 mg, 3,2 mmol) se disuelven en tolueno (50 ml) junto con Amberlyst 15 (100 mg) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y un colector Dean-Stark. La reacción se agita a reflujo durante toda la noche, después se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra y se concentra *al vacío*. El producto en bruto se somete a cromatografía en gel de sílice con ciclohexano y acetato de etilo como eluyente dando lugar al compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 0,489 g (79 % del tr.).

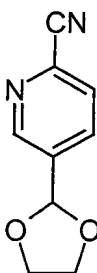
HPLC (procedimiento 4): 3,46 min.

EM (IEpos): $m/z=231$ ($M + H$)⁺.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,46 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 4H) ppm.

Ejemplo de referencia 2A

5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridincarbonitrilo



Los compuestos 1A (2,8 g, 12,5 mmol), cianuro de cinc (1,6 g, 13,8 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (1,4 g, 1,3 mmol) se disuelven en dimetilformamida (100 ml) y se agitan durante toda una noche (18 h) a 80 °C. Se añade tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) adicional (0,1 g) y la reacción se agita otra vez durante toda una noche (18 h) a 80 °C, después se deja a temperatura ambiente durante 2 días (48 horas). El disolvente se retira *al vacío*, se da agua (100 ml) al residuo y el producto se extrae con acetato de etilo (1 l). La fase orgánica se lava con salmuera (200 ml), se seca con sulfato de magnesio monohidratado, se filtra y concentra *al vacío*. El producto en bruto se somete a cromatografía en gel de sílice con ciclohexano y acetato de etilo como eluyente, dando lugar al compuesto del título en forma de un sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 0,94 g (42 % del tr.).

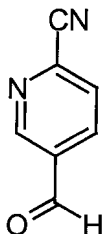
HPLC (procedimiento 4): 3,21 min.

EM (IEpos): $m/z=177$ ($M + H$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,81 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,13-3,94 (m, 4H) ppm.

Ejemplo de referencia 3A

5-formil-2-piridincarbonitrilo



5 Procedimiento a):

Preparado de forma análoga al procedimiento de Dodd, D y cols. [J. Org. Chem. 1992, 57, 7226-7234]: a una solución agitada de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridincarbonitrilo (Ejemplo 2A; 850 mg, 4,8 mmol) en acetona/agua 85:15 (59,5 ml) se le añade ácido p-toluensulfónico (102 mg, 0,59 mmol). La reacción se agita a reflujo durante toda una noche (18 h) y después se añade más ácido p-toluensulfónico (50 mg) y agua (5 ml). La reacción se agita a reflujo durante otras 48 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente y se desactiva con una solución de bicarbonato sódico saturada. El producto se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml), se seca sobre sulfato de magnesio monohidratado, se filtra y se concentra *al vacío*. El producto en bruto se purifica mediante HPLC preparativa dando lugar a un sólido de color amarillo pálido.

Rendimiento: 0,66 g (93 % del tr.).

15 Pf.: 80 °C-82 °C.

HPLC (procedimiento 4): 2,13 min.

EM (IEpos): m/z=133 (M + H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,18 (s, 1H), 9,21 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,27 (m, 1H) ppm.

Procedimiento b):

20 1,04 g (8,2 mmol) de cloruro de oxalilo se disuelven en 8 ml de diclorometano. 1,28 g (16,4 mmol) de dimetilsulfóxido se añaden gota a gota a una temperatura de 78 °C. La solución se agita a -78 °C durante 20 minutos, después se añade 1 g (7,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A, disuelto en 7 ml de diclorometano y la agitación a -78 °C se continúa durante otras 2 horas. Después se añaden gota a gota 3,4 g (33,6 mmol) de trietilamina y después de calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se purifica mediante cromatografía en columna (sílice, eluyente ciclohexano a ciclohexano/acetato de etilo 2:1).

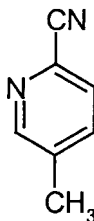
25 Rendimiento: 0,76 g (77 % del tr.).

Rendimiento: 0,76 g (77 % del tr.).

Datos analíticos: véase anteriormente.

Ejemplo de referencia 4A

5-metil-2-piridincarbonitrilo



30 Se someten a reflujo 36 g (209 mmol) de 2-bromo-5-metilpiridina y 37,5 g (418 mmol) de cianuro de cobre durante dos horas en 500 ml de dimetilformamida. Después de enfriar hasta 50 °C, se añade 10 % de solución de amonio acuosa (500 ml) en agitación. El producto se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira *al vacío*. El producto se purifica mediante cromatografía en columna (sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 9:1).

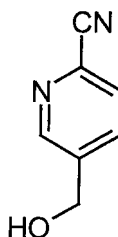
35 Rendimiento: 18 g (73 % del tr.).

Rendimiento: 18 g (73 % del tr.).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ=2,4 (s, 3H), 7,6 (m, 2H), 8,6 (s, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 5A

5-(hidroximetil)-2-piridincarbonitrilo



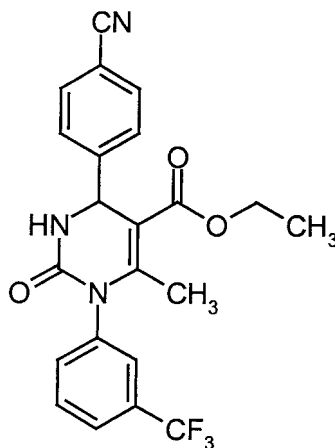
5 El compuesto del Ejemplo 4A (13 g, 110 mmol) se disuelve en 400 ml de tetraclorometano y se añaden 29,4 g (165 mmol) de N-bromosuccinimida y 0,4 g (1,6 mmol) de peróxido de dibenzoylo. Se procede al reflujo de la mezcla de reacción durante tres horas, se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra. La solución se lava con tiosulfato sódico acuoso, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira *al vacío*. El residuo se disuelve en 200 ml de dioxano y 200 ml de agua, se añade carbonato cálcico (44 g, 440 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra y se añade diclorometano. Después de la separación de fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira *al vacío*. El producto se purifica mediante cromatografía (sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 2:1).

Rendimiento: 5,2 g (35 % del tr.).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,7 (d, 2H), 5,6 (t, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (s, 1H) ppm.

Ejemplos de preparación:**15 Ejemplo 1**

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



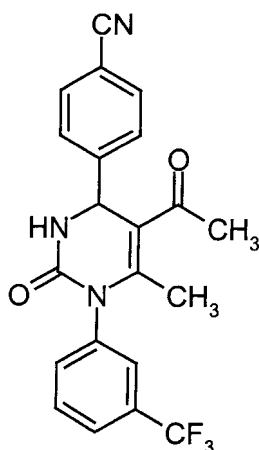
20 Se suspenden 7,0 g (34,29 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 8,89 g (68,58 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 8,92 g (68,58 mmol) de 3-oxobutanoato de etilo y 20 g del éster etílico del ácido polifosfórico en 250 ml de THF. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 13,4 g (91 %).

25 RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 4,0 (c, 2H), 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 3H); 7,9 (m, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 2

4-{5-acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil} benzonitrilo



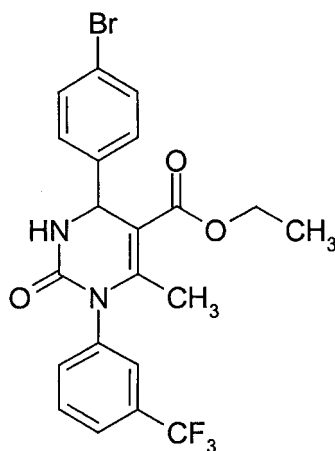
Se suspenden 265 mg (1,3 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 131 mg (1,0 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 100 mg (1,0 mmol) de 2,4-pentanodiona en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalíticas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 29 mg (7 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,0 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 5,5 (d, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,5 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 3

4-(4-bromofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



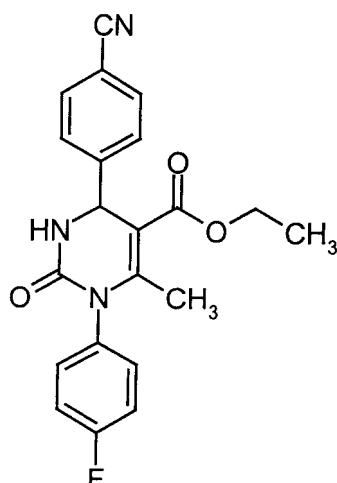
Se suspenden 204 mg (1,0 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 142 mg (0,77 mmol) de 4-bromobenzaldehído y 100 mg (0,77 mmol) de etil-3-oxobutanoato en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 23 mg (6 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 4,0 (c, 2H); 5,3 (d, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 3H); 8,3 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 4

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[4-fluorofenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



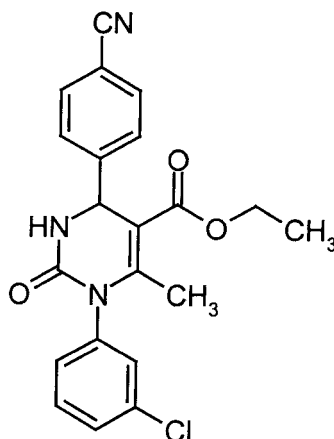
Se suspenden 154 mg (1,0 mmol) de N-[4-fluorofenil]urea, 101 mg (0,77 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 100 mg (0,77 mmol) de etil-3-oxobutanoato en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 40 mg (14 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 4,0 (c, 2H); 5,3 (d, 1H); 7,3 (m, 4H); 7,5 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,3 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 5

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-clorofenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



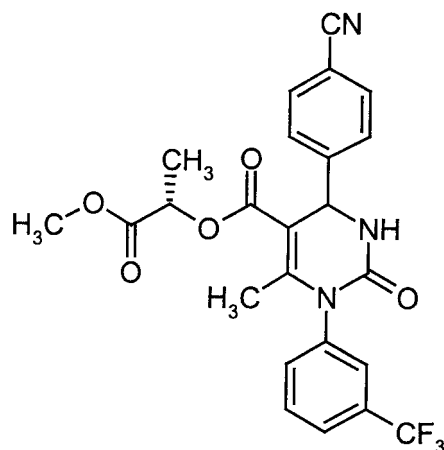
Se suspenden 170 mg (1,0 mmol) de N-[3-clorofenil]urea, 100 mg (0,77 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 100 mg (0,77 mmol) de 3-oxobutanoato de etilo en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 13 mg (4 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,0 (c, 2H); 5,3 (d, 1H); 7,2 (m, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,5 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,3 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 6

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de(1S)-2-metoxi-1-metil-2-oxoetilo



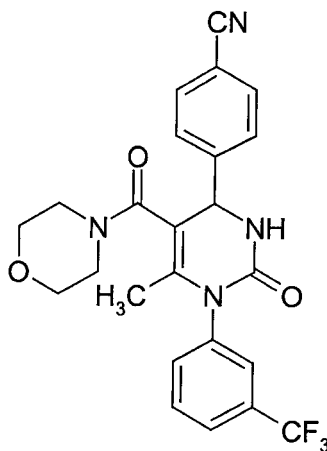
Se suspenden 200 mg (0,98 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 129 mg (0,98 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 92 mg (0,49 mmol) de (1S)-2-metoxi-1-metil-2-oxoetil -3-oxobutanoato y 295 mg del éster de etilo del ácido polifosfórico en 3 ml de THF. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente. Se obtiene una mezcla de diastereómeros.

Rendimiento: 96 mg (40 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,3 (d, 3H); 1,4 (d, 3H); 2,0 (s, 3H + 3H); 3,6 (s, 3H); 3,6 (s, 3H); 5,0 (m, 1H + 1H); 5,4 (m, 1H + 1H); 7,6-7,9 (m, 8H + 8H); 8,4 (m, 1H + 1H) ppm.

Ejemplo 7

4-{6-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil} benzonitrilo



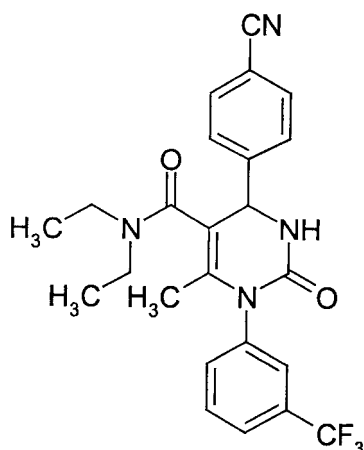
Se suspenden 150 mg (0,73 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 96 mg (0,73 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 63 mg (0,37 mmol) de 4-(4-morfolinil)-4-oxo-2-butanona y 220 mg del éster etílico de ácido polifosfórico en 3 ml de THF. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con diclorometano/metanol como eluyente.

Rendimiento: 28 mg (16 %).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,5 (s, 3H); 3,1 (m, 4H); 3,6 (m, 4H); 5,3 (sa 1H); 7,6 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,0 (sa 1H) ppm.

Ejemplo 8

4-(4-cianofenil)-N,N-dietil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxamida



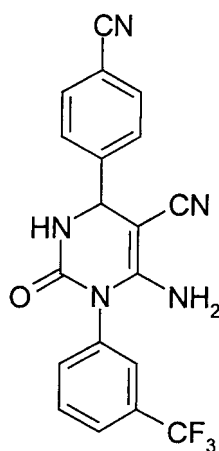
Se suspenden 200 mg (0,98 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenilurea, 128 mg (0,98 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 77 mg (0,49 mmol) de 4-(4-dietilamino)-4-oxo-2-butanona y 295 mg del éster etílico de ácido polifosfórico en 3 ml de THF. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con diclorometano/metanol como eluyente.

Rendimiento: 106 mg (47 %).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,9 (m, 6H); 3,1 (m, 4H); 5,2 (sa 1H); 7,6 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,0 (sa, 1H) ppm.

Ejemplo 9

6-amino-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarbonitrilo



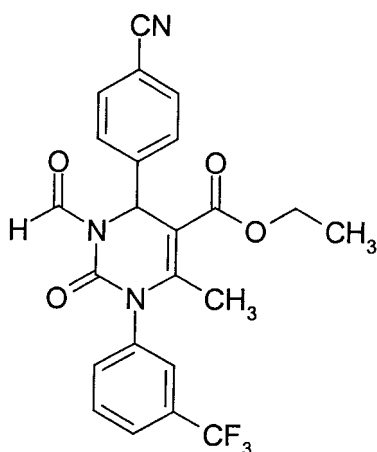
Se suspenden 400 mg (1,97 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenilurea, 199 mg (1,51 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 100 mg (1,51 mmol) de malononitrilo en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con diclorometano/metanol como eluyente.

Rendimiento: 4 mg (1 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,2 (d, 1H); 6,0 (s, 2H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 10

(4-cianofenil)-3-formil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



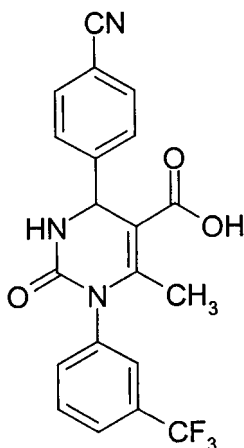
Se disuelven 100 mg (0,23 mmol) del Ejemplo 1 en 1 ml de dimetilformamida y se añaden 35,7 (0,23 mmol) de cloruro de fosforilo. La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se aísla mediante HPLC preparativa.

5 Rendimiento: 43 mg (41 %).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,1 (c, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 4H); 9,2 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 11

Ácido 4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxílico



10

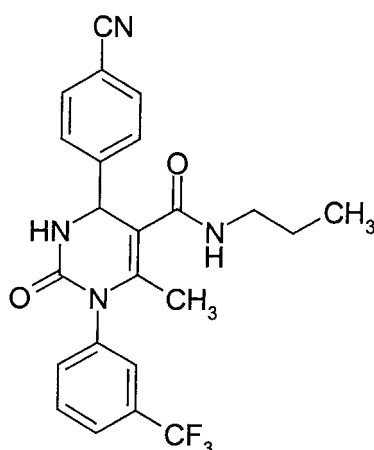
Se disuelven 3 g (7 mmol) de Ejemplo 1 en una mezcla de 50 ml de agua y 100 ml de KOH al 5 % en etanol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con diclorometano/metanol como eluyente.

Rendimiento: 1,27 g (45 %).

15 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,0 (s, 3H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 3H); 8,3 (d, 1H); 12,5 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 12

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-propil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxiamida



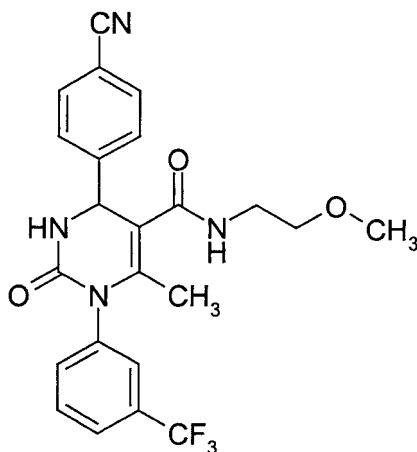
Se disuelven 40 mg (0,1 mmol) del Ejemplo 11 en 2 ml de dimetilformamida, se añaden 7 mg (0,11 mmol) de n-propilamina, 15 mg (0,11 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazolhidrato y 12 mg (0,1 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agita a 0 °C, después se añaden 21 mg (0,11 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo que se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con KHSO₄ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora *al vacío* hasta sequedad. Si es necesario, el producto se purifica posteriormente mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

Rendimiento: 29 mg (66 %).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,7 (t, 3H); 1,3 (sext, 2H); 1,7 (s, 3H); 3,0 (c, 2H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 1H); 8,1 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 13

4-(4-cianofenil)-N-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxiamida



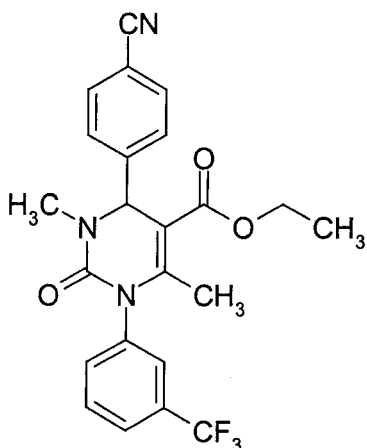
Se disuelven 48 mg (0,12 mmol) del Ejemplo 11 en 2 ml de dimetilformamida, se añaden 10 mg (0,13 mmol) de 2-metoxietilamina, 18 mg (0,13 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazolhidrato y 15 mg (0,12 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agita a 0 °C, después se añaden 25 mg (0,13 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, después se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con KHSO₄ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora *al vacío* hasta sequedad. Si es necesario, el producto se purifica posteriormente mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

Rendimiento: 22 mg (40 %).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,7 (s, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,3 (m, 4H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 3H); 7,9 (m, 2H); 8,1 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 14

4-(4-cianofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



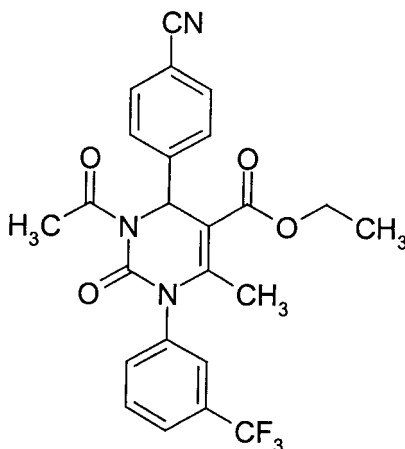
Se añaden 89 mg (0,21 mmol) del Ejemplo 1 a una suspensión de 12,4 mg (0,31 mmol) de hidruro de sodio al 60 % (en aceite mineral) en 2 ml de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añaden 26 mg (0,21 mmol) de sulfato de dimetilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras dos horas. Después se añaden agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora *al vacío* hasta sequedad. Si es necesario, el producto se purifica posteriormente mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

Rendimiento: 85 mg (93 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,8 (s, 3H); 4,0 (c, 2H); 5,5 (s, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 15

3-acetil-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinincarboxilato de etilo



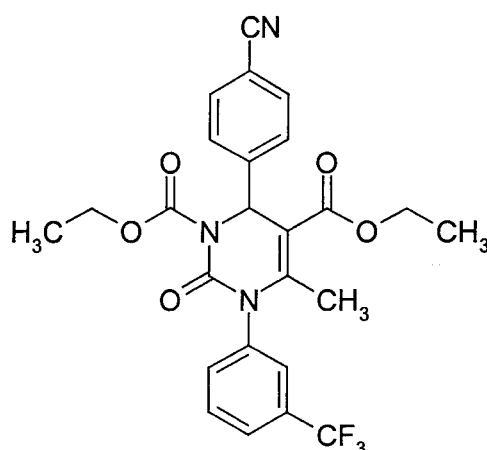
Se añaden 100 mg (0,23 mmol) del Ejemplo 1 a una suspensión de 12 mg (0,28 mmol) de hidruro de sodio al 60 % (en aceite mineral) en 2 ml de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añaden 91 mg (1,16 mmol) de clorhidrato de acetilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras dos horas. Después se añaden agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora *al vacío* hasta sequedad. Si es necesario, el producto se purifica posteriormente mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

Rendimiento: 93 mg (85 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,2 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 2,5 (s, 3H); 4,2 (m, 2H); 6,7 (s, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,6 (m, 1H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 16

6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-1,5(2H)-pirimidincarboxilato de dietilo



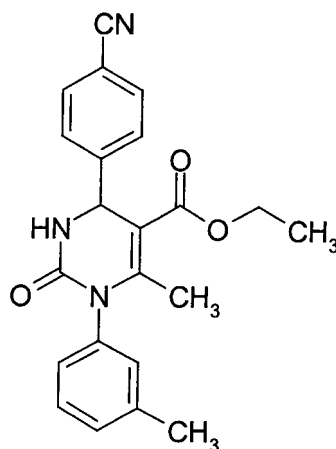
Se añaden 100 mg (0,23 mmol) del Ejemplo 1 a una suspensión de 12 mg (0,28 mmol) de hidruro de sodio al 60 % (en aceite mineral) en 2 ml de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añaden 126 mg (1,16 mmol) de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras dos horas. Después se añaden agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora *al vacío* hasta sequedad. Si es necesario, el producto se purifica posteriormente mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

Rendimiento: 92 mg (79 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,2 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,2 (m, 2H); 4,3 (c, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 17

4-(4-cianofenil)-6-metil-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



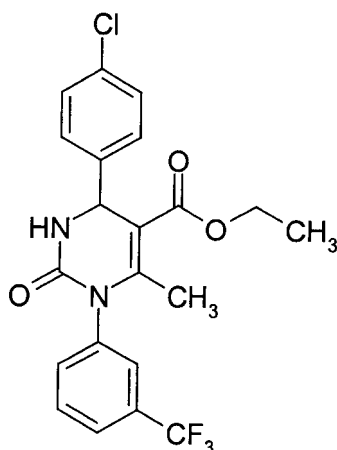
Se suspenden 150 mg (1,0 mmol) de N-[3-metilfenil]urea, 101 mg (0,77 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 100 mg (0,77 mmol) de etil 3-oxobutanoato en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 8 mg (3 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 4,0 (c, 2H); 5,3 (d, 1H); 7,0 (m, 2H); 7,2 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,2 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 18

4-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



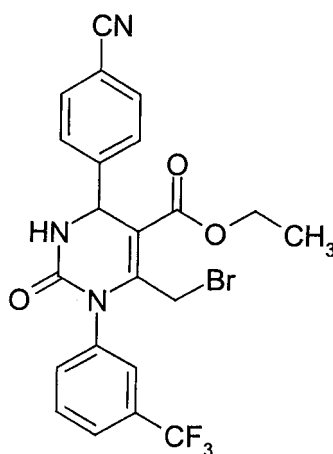
Se suspenden 204 mg (1,0 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 108 mg (0,77 mmol) de 4-clorobenzaldehído y 100 mg (0,77 mmol) de 3-oxobutanoato de etilo en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalíticas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 29 mg (9 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 4,0 (c, 2H); 5,3 (d, 1H); 7,5 (m, 5H); 7,6 (m, 1H); 7,7 (m, 2H); 8,3 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 19

6-(bromometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



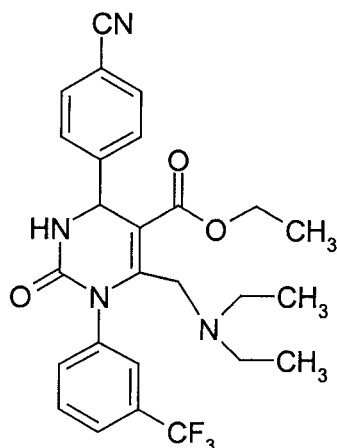
Se disuelven 3 g (7 mmol) de Ejemplo 1 en 100 ml de cloroformo. A 0 °C, se añaden gota a gota 558 mg (3,48 mmol) de bromo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas, después se retira el disolvente *al vacío*. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 3,2 g (90 %).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 4,0 (c, 2H, d, 1H); 4,6 (da, 1H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,6 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 20

4-(4-cianofenil)-6-[(dietilamino)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



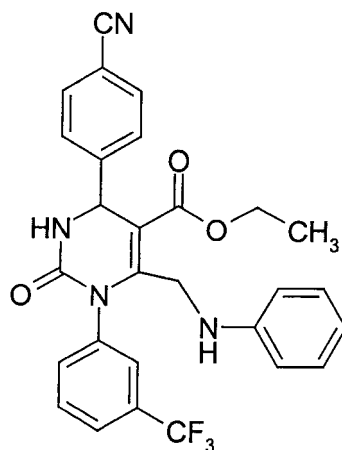
Se disuelven 20 mg (0,04 mmol) del Ejemplo 19 en 2 ml de acetona y se añaden 8 mg (0,10 mmol) de dietilamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, después se retira el disolvente *al vacío*. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

5 Rendimiento: 15 mg (75 %).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,6 (t, 6H); 1,1 (t, 3H); 2,0 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 3,1 (da, 1H); 3,9 (da, 1H); 4,1 (c, 2H); 5,4 (d, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,6 (m, 4H); 7,7 (m, 1H); 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 21

6-(anilinoetil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



10

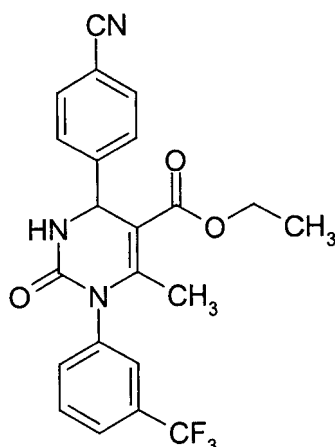
Se disuelven 50 mg (0,10 mmol) del Ejemplo 19 en 2 ml de acetona y se añaden 18 mg (0,20 mmol) de anilina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, después se retira el disolvente *al vacío*. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 28 mg (55 %).

15 RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 3,6 (d/d, 1H); 4,1 (c, 2H); 4,4 (d/d, 1H); 5,4 (m, 2H); 6,2 (m, 2H); 6,5 (m, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,6 (m, 6H); 7,9 (m, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 22

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de (+)-etilo



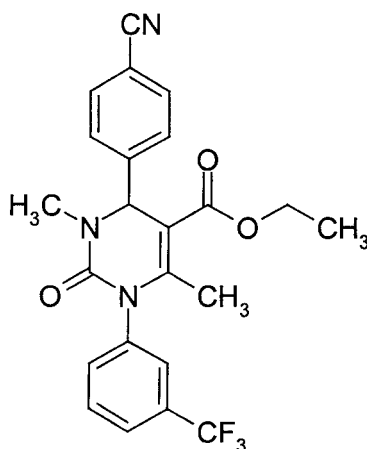
- 5 Los enantiómeros del Ejemplo 1 se separan mediante HPLC preparativa en una fase quiral: 100 mg de compuesto disueltos en 1,5 ml de acetato de etilo, columna KBD 8361 (selector de gel de sílice quiral, basado en el monómero N-metacrililoil-L-leucina-1-mentilamida, cf. documento EP-A-379917), 250 mm x 20 mm, acetato de etilo como eluyente, flujo de 25 ml/min, temperatura de 23 °C, volumen de inyección 2.500 µl, detección a 254 nm.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 4,0 (c, 2H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

[α]_D²⁰ = +3,3° (λ = 589 nm, diclorometano, c = 535,0 mg/100 ml).

Ejemplo 23

- 10 4-(4-cianofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de (-)-etilo



- 15 Se añaden 100 mg (0,23 mmol) del Ejemplo 22 a una suspensión de 14 mg (0,35 mmol) de hidruro de sodio (en aceite mineral) al 60 % en 2 ml de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añaden 29 mg (0,23 mmol) de sulfato de dimetilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras dos horas. Después se añaden agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora *al vacío* hasta sequedad. El producto se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

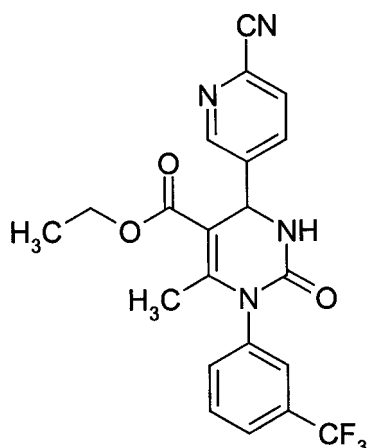
Rendimiento: 76 mg (74 %).

- 20 RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,8 (s, 3H); 4,0 (c, 2H); 5,5 (s, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 2H) ppm.

[α]_D²⁰ = -18,1° (λ = 589 nm, diclorometano, c = 530,0 mg/100 ml).

Ejemplo 24

4-(6-ciano-3-piridinil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



5 A una solución agitada del Ejemplo 3A (76 mg, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se proporciona 3-oxobutanoato de etilo (75 mg, 0,58 mmol), N-[3-(trifluorometil)fenil]urea (118 mg, 0,58 mmol) y éster etílico del ácido polifosfórico (200 mg; recién preparados según el procedimiento de Cava y cols., J. Org. Chem. 1969, 34, 2665). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante dos días (48 horas), después de los que la solución se diluye con DMSO (2 ml) y se purifica por HPLC preparativa. Las fracciones del producto se concentran *al vacío* y se someten a una nueva cromatografía sobre sílice con ciclohexano y acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 92 mg (35 % del tr.).

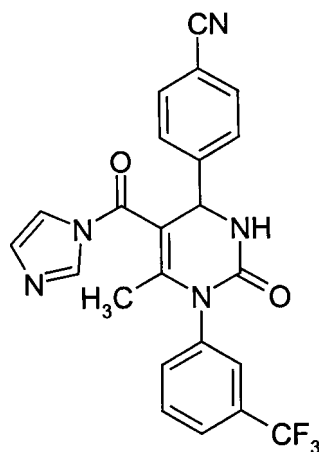
EM (ESIpos): $m/z=431$ ($M + H$)⁺.

10 HPLC (procedimiento 4)=4,63 minutos.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,76 (s, 1H); 8,36 (d, 1H); 8,16-8,00 (m, 2H); 7,83-7,74 (m, 2H); 7,75-7,58 (m, 2H); 5,47 (d, 1H); 4,03 (cuarteto, 2H); 2,06 (s, 3H); 1,08 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 25

4-{5-(1H-imidazol-1-ilcarbonyl)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil} benzonitrilo



15

A una solución de 501 mg (1,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 11 en 5 ml de dimetilformamida seca se añaden 567 mg (3,5 mmol) de N,N-carbonilimidazol. Después de dejar la mezcla de reacción en reposo durante toda una noche, se procede a la evaporación *al vacío* del disolvente. El residuo se fija en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Después de secar con sulfato de magnesio el disolvente se evapora *al vacío*.

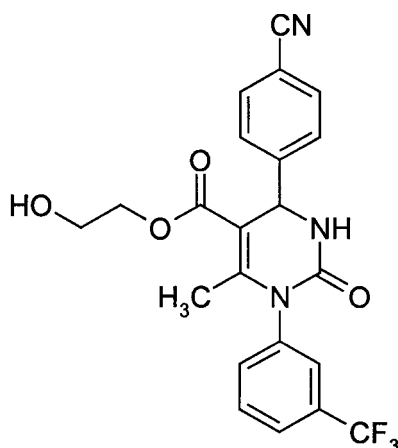
20 Rendimiento: 500 mg (88,6 % del tr.).

EM (EI): $m/z=452$ ($M + H$)⁺.

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,40 (d, 3H); 5,5 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,55-8,0 (m, 9H); 8,4 (s, 1H); 8,45 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 26

25 4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de 2-hidroxietilo



Se añaden 45,1 mg (0,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 25 a 0,5 ml de etilenglicol. La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa (columna: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm, 5 µm; disolvente A: acetonitrilo, disolvente B: agua + amoníaco conc. al 0,1 %; gradiente: 0 minutos A al 10 %, 2 minutos A al 10 %, 6 minutos A al 90 %, 7 minutos A al 90 %, 7,1 minutos A al 10 %, 8 minutos A al 10 %; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 500 µl; número de inyecciones: 1). Las fracciones que contienen el producto se combinan y concentran *al vacío*.

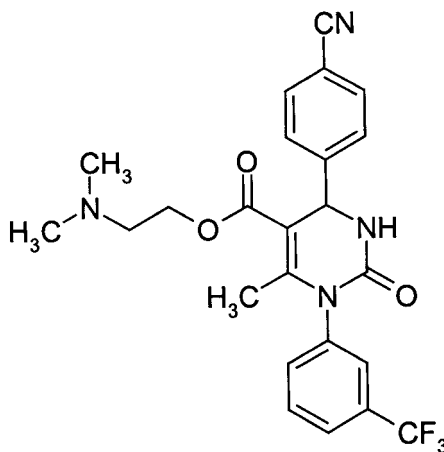
Rendimiento: 22 mg (49,4 % del tr.).

EM (EI): $m/z=446$ (M + H)⁺.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,05 (d, 3H); 3,5 (cuarteto, 2H); 3,95-4,15 (m, 2H); 4,75 (tr, 1H); 5,45 (d, 1H); 7,55-7,75 (m, 5H); 7,75 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,35 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 27

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de 2-(dimetilamino)etilo



Se añaden 45,1 mg (0,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 25 a 0,5 ml de 2-(dimetilamino)etanol. La mezcla de reacción se agita a 100 °C aproximadamente durante una hora. Después de enfriar la mezcla de reacción, se purifica por HPLC preparativa (columna: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm, 5 µm; disolvente A: acetonitrilo, disolvente B: agua + amoníaco concentrado al 0,1 %; gradiente: 0 minutos A al 10 %, 2 minutos A al 10 %, 6 minutos A al 90 %, 7 minutos A al 90 %, 7,1 minutos A al 10 %, 8 minutos A al 10 %; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 500 µl; número de inyecciones : 1). Las fracciones que contienen el producto se combinan y concentran *al vacío*.

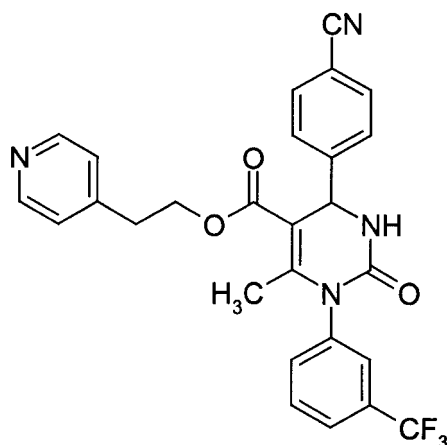
Rendimiento: 24 mg (50,8 % del tr.).

EM (EI): $m/z=473$ (M + H)⁺.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,05 (d, 3H), 2,1 (s, 6H), 2,4 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 5,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,35 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 28

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de 2-(4-piridinil)etilo



Se añaden 45,1 mg (0,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 25 a 0,5 ml de 2-(4-piridinil)etanol. La mezcla de reacción se agita a 100 °C aproximadamente durante una hora. Después de enfriar la mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa (columna: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm, 5 µm; disolvente A: acetonitrilo, disolvente B: agua + de amoníaco concentrado al 0,1 %; gradiente: 0 min 10 % A, 2 min 10 % A, 6 min 90 % A, 7 min 90 % A, 7,1 min 10 % A, 8 min 10 % A; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 500 µl; número de inyecciones : 1). La fracciones que contienen el producto se combinan y concentran *al vacío*.

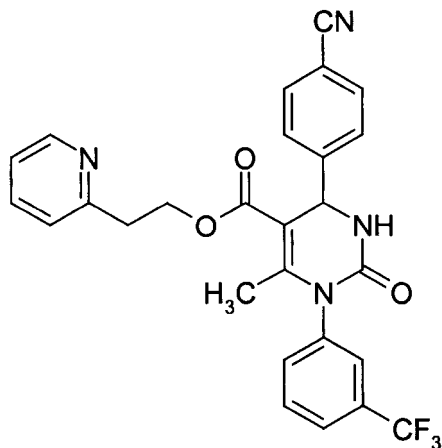
Rendimiento: 17 mg (33,5 % del tr.).

EM (EI): m/z=507 (M + H)⁺.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ=2,0 (d, 3H), 2,9 (tr, 2H), 4,3 (tr, 2H), 5,25 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,65 (tr, 2H), 7,8 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 8,4 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 29

2-(2-(2-piridinil)etil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato



Se añaden 45,1 mg (0,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 25 a 0,5 ml de 2-(2-piridinil)etanol. La mezcla de reacción se agita a 100 °C aproximadamente, durante una hora. Después de enfriar la mezcla de reacción, se purifica mediante HPLC preparativa (columna: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm, 5 µm; disolvente A: acetonitrilo, disolvente B: agua + amoníaco concentrado al 0,1 %; gradiente: 0 minutos A al 10 %, 2 minutos A al 10 %, 6 minutos A al 90 %, 7 minutos A al 90 %, 7,1 minutos A al 10 %, 8 minutos A al 10 %; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 500 µl; número de inyecciones: 1). Las fracciones que contienen el producto se combinan y concentran *al vacío*.

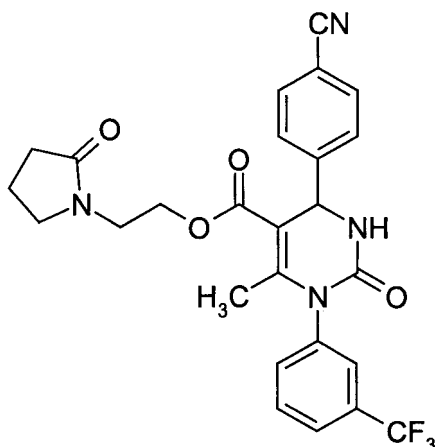
Rendimiento: 22 mg (43,4 % del tr.).

EM (EI): m/z=507 (M + H)⁺.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,0 (d, 3H), 3,0 (tr, 2H), 4,4 (tr, 2H), 5,25 (d, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,6-7,75 (m, 3H), 7,8 (m, 3H), 8,3 (d, 1H), 8,45 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 30

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de 2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etilo



5

Rendimiento: 25 mg (48,8 % del tr.).

10 EM (EI): $m/z=513$ ($M + H$)⁺.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,8 (quintuplete, 2H), 2,0 (d, 3H), 2,1 (tr, 2H), 3,2 (tr, 2H), 3,4 (tr, 2H), 4,0-4,2 (m, 2H), 5,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,7 (tr, 2H), 7,8 (d, 1H); 7,9 (d, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

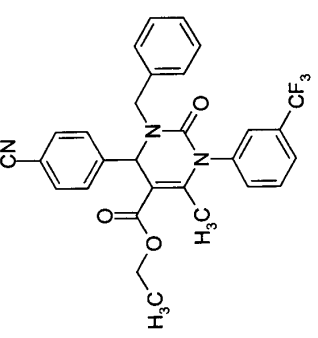
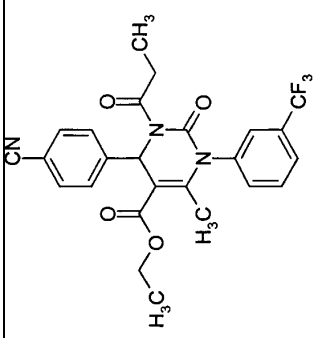
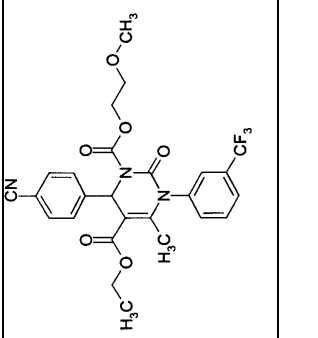
Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga a los procedimientos para los Ejemplos 14-16:

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
31		Ejemplo 1: bromoacetato de etilo	85	4,01 (1)	516
32		Ejemplo 1; cloruro de ciclopropano-carbonilo	79	4,09 (1)	498
33		Ejemplo 1; bromoetano	15	4,28 (2)	458

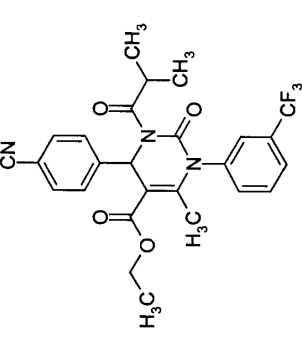
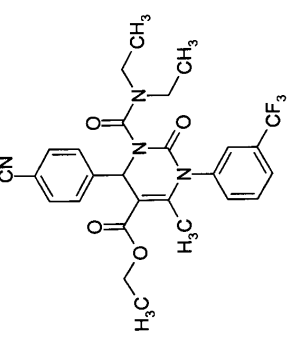
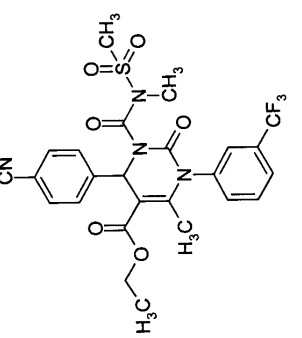
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
34		Ejemplo 1; cloruro de 4-morfolina-carbonilo	97	3,97 (2)	543
35		Ejemplo 1; cloruro dimetilcarbámico	98	4,00 (2)	523 [M + Na]
36		Ejemplo 1; clorocarbonato de metilo	96	4,10 (2)	488

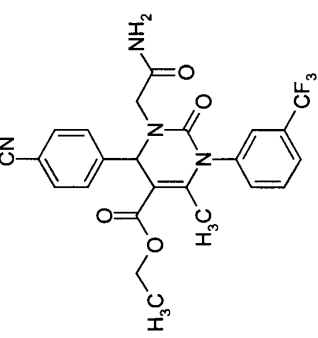
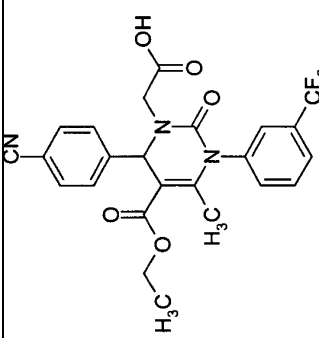
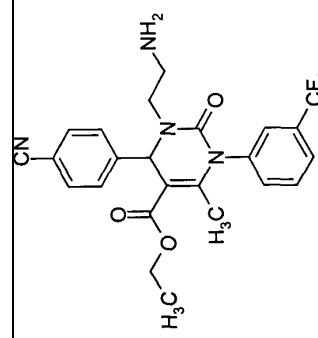
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
37		Ejemplo 1; bromuro de bencilo	58	4,59 (2)	520
38		Ejemplo 1; cloruro de propanolilo	43	4,42 (2)	486
39		Ejemplo 1; 2-clorocarbonato de metoxietilo	95	4,12 (2)	532

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
40		Ejemplo 1; isopropil clorido-carbonato	67	4,55 (2)	500
41		Ejemplo 1; cloruro dietilcarbámico	18	4,25 (2)	529
42		Ejemplo 1; metil(metisulfonil)-cloruro carbámico	40	4,10 (2)	565

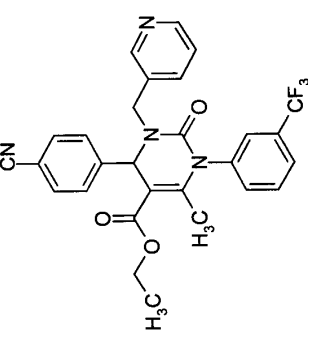
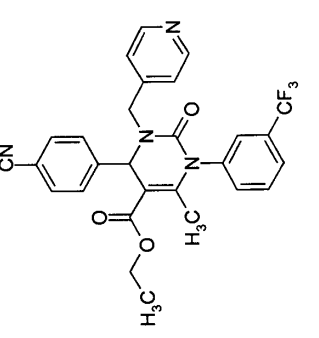
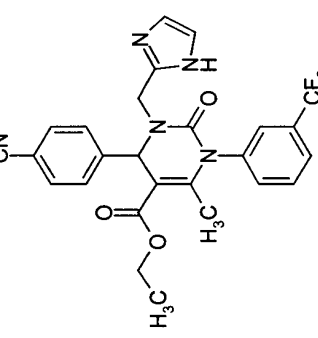
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
43		Ejemplo 1; 2-bromoacetamida; 2,5 equiv. NaH	54	3,7 (3)	487
44		Ejemplo 1; ácido 2-bromoacético; 2,5 equiv. NaH	67	3,8 (3)	488
45		Ejemplo 1; bromhidrato de 2-bromoetanamina; 2,5 equiv. NaH	28	2,9 (2)	473

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
46		Ejemplo 1; clorhidrato de 2(cloro- metil)piridina; 2,5 equiv. NaH	37	4,0 (3)	521
47		Ejemplo 1; bromhidrato de N- (2-bromoetil)-N,N- dietilamina; 2,5 equiv. NaH	82	2,98 (2)	529
48		Ejemplo 1; 2- bromo-N-metil- acetamida; 2,5 equiv. NaH	65	3,70 (2)	501

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
49		Ejemplo 1; clorhidrato de 3-(clorometil)piridina ; 2,5 equiv. NaH	15	3,68 (2)	521
50		Ejemplo 1; clorhidrato de 4-(clorometil)piridina ; 2,5 equiv. NaH	21	3,47 (2)	521
51		Ejemplo 1; bromhidrato de 2-(bromometil)-1H-imidazol; 2,5 equiv. NaH	6	2,97 (2)	510

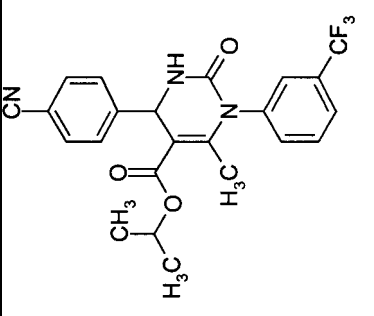
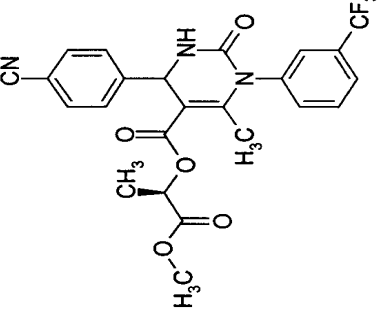
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
52		Ejemplo 1; 3-(clorometil)-1,2,4-oxodiazol	37	4,0 (3)	469
53		Ejemplo 1; 2-bromo-N-(2-metoxietil)-acetamida	91	3,77 (2)	545

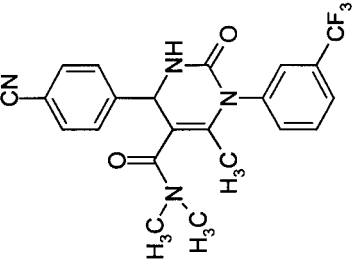
Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga a los procedimientos de los ejemplos 6 a 8:

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
54		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; 3-oxobutanoato de metilo	79	3,68 (2)	416
55		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; 3-oxobutanoato de ciclopropil-metilo	58	4,09 (2)	456

(continuación)

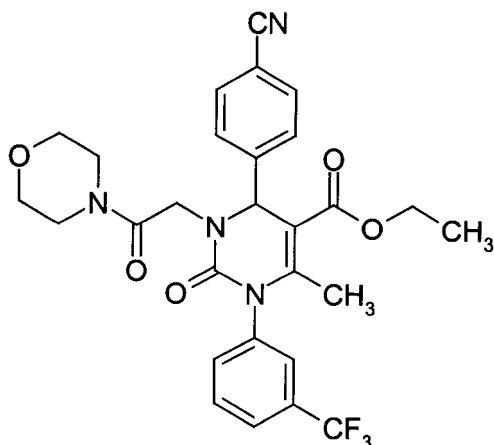
Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
56		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; 3-oxobutanoato de isopropilo	85	4,03 (2)	444
57		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; 3-oxobutanoato de (1R)-2-metoxi-1-metil-2-oxo-etilo	73	3,82 (2)	488

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min]	Masa [M + H] ⁺
58		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; N,N-dimetil-3-oxobutanamida	9	3,22 (2)	429

Ejemplo 59

4-(4-cianofenil)-6-metil-3-[2-(4-morfonilil)-2-oxoetil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo



- 5 Se disuelven 80 mg (0,16 mmol) de Ejemplo 44 en 2 ml de dimetilformamida, se añaden 16 mg (0,18 mmol) de morfolina, 24 mg (0,18 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol y 20 mg (0,16 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agita a 0 °C, después se añaden 35 mg (0,18 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, después se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora *al vacío* hasta sequedad. Si es necesario, el producto se purifica posteriormente mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

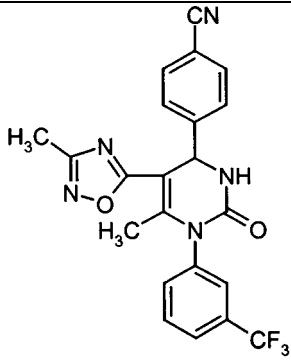
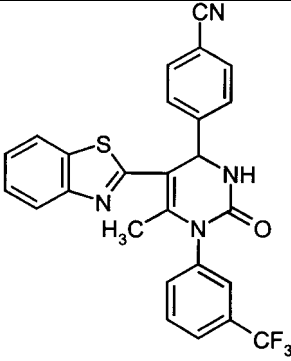
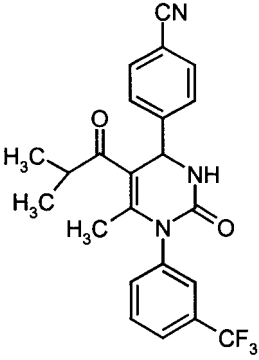
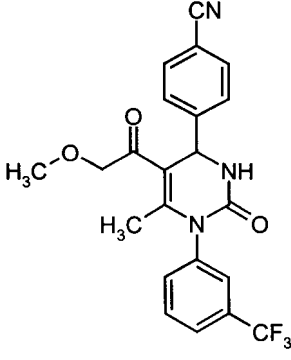
Rendimiento: 78 mg (85 %).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 3,7 (d, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 5,5 (s, 1H), 7,6 (m, 5H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H) ppm.

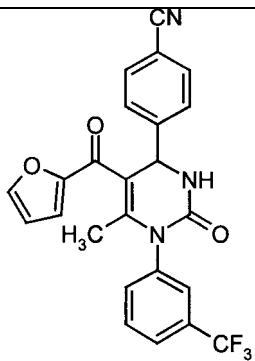
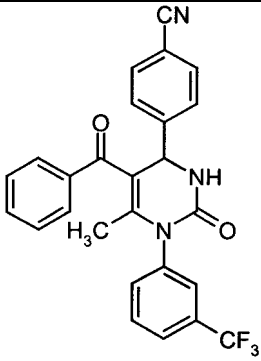
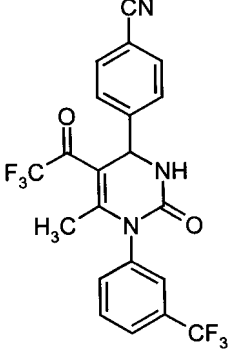
- 15 Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al procedimiento para el Ejemplo 59:

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
60		Ejemplo 44; N-metil-piperazina	90	2,93 (2)	570
61		Ejemplo 44; N-(2-aminoetil)-N,N-dimetilamina	87	2,93 (2)	558
62		Ejemplo 44; dimetilamina (2 M en THF)	83	3,84 (2)	515

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al procedimiento para los Ejemplos 6-8:

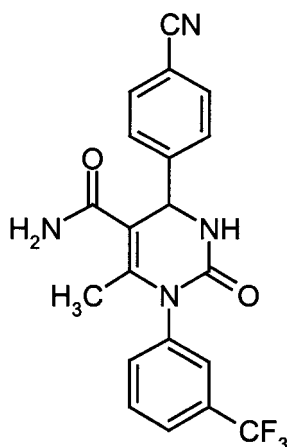
Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M H] ⁺
63		N-[3-(trifluorometil)fenil]-urea; 4-ciano-benzaldehído; 1-(3-metil-1,2,4-oxodiazol-5-il)acetona	23	3,80 (3)	440
64		N-[3-(trifluorometil)fenil]-urea; 4-ciano-benzaldehído; 1-(1,3-benzotiazol-2-il)-acetona	23	4,42 (2)	491
65		N-[3-(trifluorometil)fenil]-urea; 4-ciano-benzaldehído; 5-metil-2,4-hexanodiona	33	4,3 (1)	428
66		N-[3-(trifluorometil)fenil]-urea; 4-ciano-benzaldehído; 1-metoxi-2,4-pentanodiona	3	3,47 (2)	430

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales partida	de	Rendi- miento [%]	Tr (procedimiento) [min]	Masa [M H] ⁺
67		N-[3-(trifluorometil)fenil]- urea; 4-ciano- benzaldehído; 1- (2.furil)-1,3- butanodiona		13	3,70 (2)	452
68		N-[3-(trifluorometil)fenil]- urea; 4-ciano- benzaldehído; 1-fenil- 1,3-butanodiona		14	4,03 (2)	462
69		N-[3-(trifluorometil)fenil]- urea; 4-ciano- benzaldehído; 1,1,1- trifluoro-2,4- pentanodiona		5	3,9 (3)	454

Ejemplo 70

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxamida



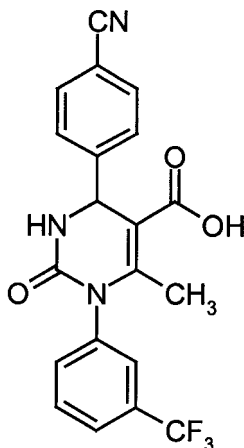
Se disuelven 200 mg (0,5 mmol) de Ejemplo 11 en 5 ml de tetrahidrofurano y se añaden 6 mg (0,05 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina, 77 mg (0,6 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 115 mg (0,6 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añaden 5 ml (2,5 mmol) de amoníaco (como solución 0,5 M en dioxano). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora *al vacío* hasta sequedad. El producto se purifica posteriormente mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 55 mg (28 % del tr.).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,8 (s, 3H); 5,4 (d, 1H); 7,2 (sa, 1H); 7,4 (sa, 1H); 7,6 (m, 5H); 7,7 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,1 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 71

Ácido (+)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxílico



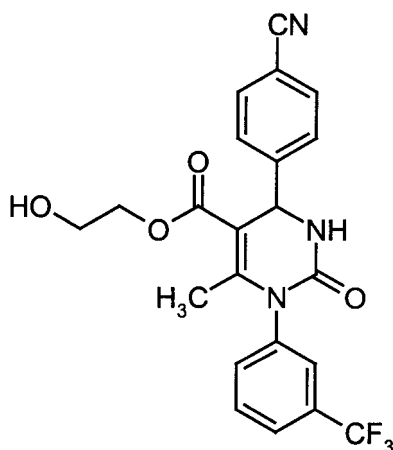
Los enantiómeros del Ejemplo 11 se separan mediante HPLC preparativa en una fase quiral [columna KBD 8361(selector quiral en gel de sílice basado en monómero N-metacrilóil-L-leucina-1-metilamida, cf. documento EP-A-379917), 250 mm x 20 mm, eluyente: acetato de etilo→metanol→acetato de etilo, flujo 25 ml/minuto, temperatura 23 °C, detección a 254 nm].

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,0 (s, 3H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 3H); 8,3 (d, 1H); 12,5 (s, 1H) ppm.

[α]_D²⁰ = +2,5° (λ = 589 nm, metanol, c = 505 mg/100 ml).

Ejemplo 72

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de (+)-2-hidroxietilo



En atmósfera de argón, 1.560 mg (3,89 mmol) del compuesto de Ejemplo 71 se añaden a 19,6 ml de DMF. Después de adición de 1,095 ml (7,86 mmol) de trietilamina y 1,11 ml (15,7 mmol) de 2-bromoetanol, la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 70 °C durante 8 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra *al vacío*. El residuo se fija en acetato de etilo y se lava con agua. Después de secar con sulfato de magnesio, la fase orgánica se evapora *al vacío*. El residuo se fija en 8 ml de metanol y se purifica mediante HPLC preparativa (columna: Nucleosil 100-5C 18 Nautilus, 20 x 50 mm, 5 µm; disolvente A: acetonitrilo, disolvente B: agua + ácido fórmico al 0,3 %; gradiente: A al 10 % durante 0 minutos, A al 10 % durante 2 minutos, A al 90 % durante 6 minutos, A al 90 % durante 7 minutos, A al 10 % durante 7,1 minutos, A al 10 % durante 8 minutos; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 500 µl; número de inyecciones: 18). Las fracciones que contienen el producto se combinan y liofilizan.

Rendimiento: 1290 mg (74,5 % del tr.).

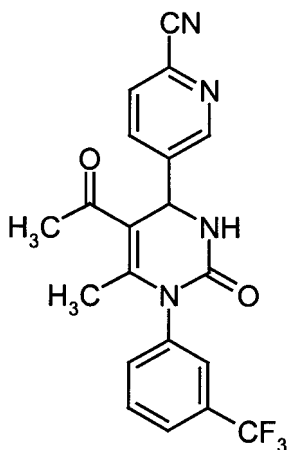
EM (EI): m/z = 446 (M + H)⁺.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,05 (d, 3H); 3,5 (cuartete, 2H); 3,95-4,15 (m, 2H); 4,75 (tr, 1H); 5,45 (d, 1H); 7,55-7,75 (m, 5H); 7,75 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,35 (d, 1H) ppm.

[α]_D²⁰ = +14,3° (λ = 589 nm, metanol, c = 455 mg/100 ml).

Ejemplo 73

5-{5-acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}-2-piridincarbonitrilo



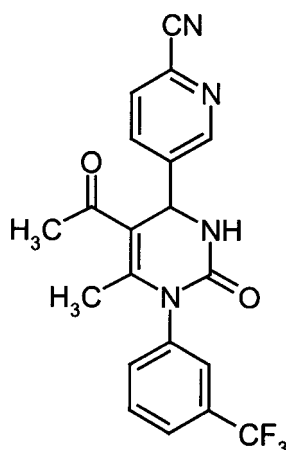
A una solución agitada de Ejemplo 3A (75 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se da 2,4-pentadiona (57 mg, 0,57 mmol), N-[3-(trifluorometil)fenil]urea (116 mg, 0,57 mmol) y éster etílico de ácido polifosfórico (200 mg) [recién preparado según el procedimiento de Cava y cols., Org. Chem. 34, 2665 (1969)]. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 24 horas, después de las que la solución se diluye con DMSO (2 ml) y se purifica mediante HPLC.

Rendimiento: 101 mg (44 % del tr.).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,02 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 5,54 (d, 1H), 7,52-7,90 (m, 4H); 8,08 (d, 2H); 8,50 (d, 1H); 8,81 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 74

(+) 5-{5-acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil}-2-piridincarbonitrilo



Los enantiómeros de Ejemplo 73 se separan mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna KBD 8361 (selector quiral en gel de sílice, basado en el monómero N-metacrililoil-L-leucina-1-metilamida, cf. documento EP-A-379917), 250 mm x 20 mm, eluyente: acetato de etilo → metanol → acetato de etilo, 25 ml/minuto de flujo, 23 °C de temperatura, 254 nm de detección].

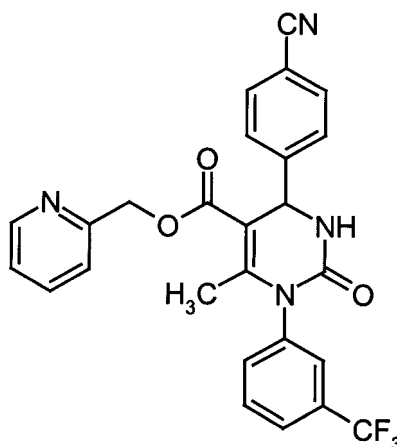
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,06 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 5,69 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 7,29-7,50 (m, 2H); 7,57-7,75 (m, 3H); 7,83 (dd, 1H); 8,74 (d, 1H) ppm.

EM (ESIpos): m/z = 401 (m + H)⁺.

[α]_D²⁰ = +25,1° (λ = 589 nm, metanol, c = 505 mg/100 ml).

Ejemplo 75

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato2-(2-piridinil)metilo



A una solución de 40,1 mg (0,1 mmol) del compuesto de Ejemplo 11 en 0,4 ml de dimetilformamida seca se añaden 48,6 mg (0,3 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. Después de dejar reposar la mezcla de reacción durante una hora, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con diclorometano. Después de secar con sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó *al vacío*. Al residuo se añaden 0,5 ml de (2-piridinil)metanol. La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa (columna Nucleosil 100-5C 18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 μm; disolvente A: acetonitrilo, disolvente B: agua + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente: 0 minutos A al 10 %, 2 minutos A al 10 %, 6 minutos A al 90 %, 7 minutos A al 90 %, 7,1 minutos A al 10 %, 8 minutos A al 10 %; caudal: 25 ml/min; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 500 μl; número de inyecciones: 1). Las fracciones que contienen el producto se combinan y concentran *al vacío*.

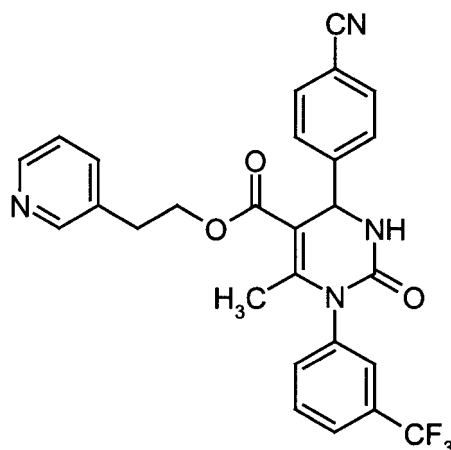
Rendimiento: 17 mg (34,5 % del tr.).

EM (EI): m/z = 493 (m + H)⁺.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,1 (d, 3H); 5,15 (dd, 2H); 5,45 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,3 (dd, 1H); 7,5-7,85 (m, 9H); 8,35 (d, 1H); 8,5 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 76

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de 2-(3-piridinil)etilo



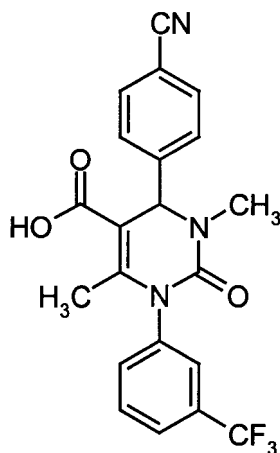
A una solución de 60,2 mg (0,15 mmol) del compuesto de Ejemplo 11 en 0,57 ml de dimetilformamida seca se añaden 72,9 mg (0,45 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. Tras dejar reposar la mezcla de reacción durante una hora, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Después de secar con sulfato de magnesio, se evapora el disolvente *al vacío*. Al residuo se añaden 185 mg (1,5 mmol) de 2-(3-piridil)etanol y 20 μ l (0,27 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se diluye con 0,4 ml de metanol, se filtra y purifica mediante HPLC preparativa (columna: Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 μ m; disolvente A: acetonitrilo, disolvente B: agua + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente: 0 minutos A al 10 %, 2 minutos A al 10 %, 6 minutos A al 90 %, 7 minutos A al 90 %, 7,1 minutos A al 10 %, 8 minutos A al 10 %; caudal: 25 ml/min; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 500 μ l; número de inyecciones: 1). Las fracciones que contienen el producto se combinan y concentran *al vacío*.

Rendimiento: 44 mg (57,9 % del tr.).

CL-EM (EI, procedimiento 5): $m/z = 507$ ($m + H$)⁺, Tr = 3,19 minutos.

Ejemplo 77

Ácido 4-(4-cianofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxílico



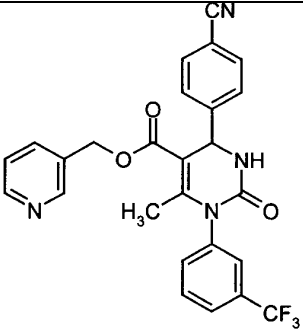
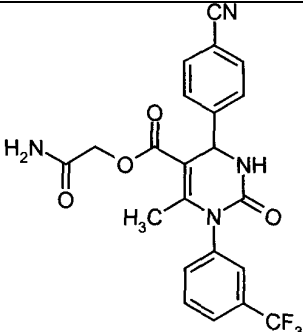
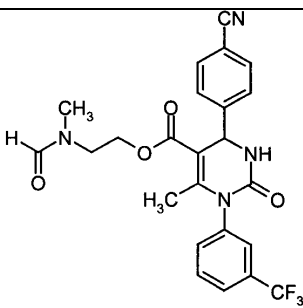
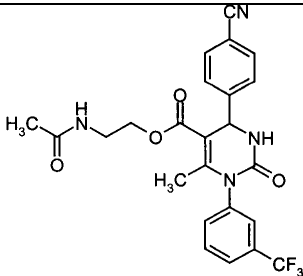
Se disuelven 4,1 g (9,25 mmol) de Ejemplo 14 en 100 ml de etanol. A esta solución se añaden 6,2 ml (27,6 mmol) de una solución de hidróxido de potasio en agua (al 25 % en peso). La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añaden 12,4 ml (55,2 mmol) adicionales de una solución de hidróxido potásico en agua (al 25 % en peso) y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. Este último extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora *al vacío*. La purificación del residuo se realiza por cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 1,5 mg (39 % del tr.).

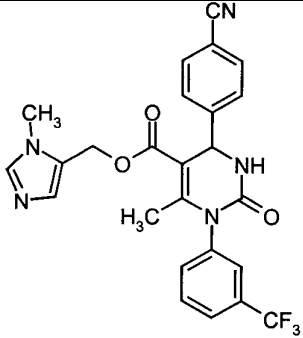
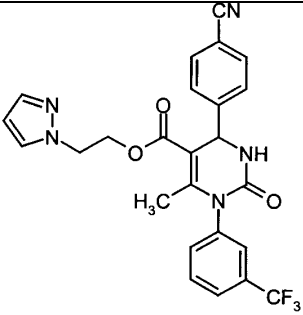
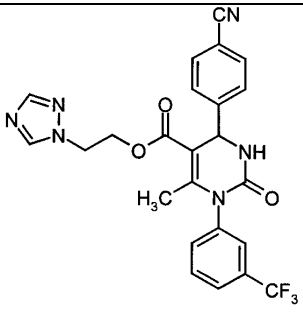
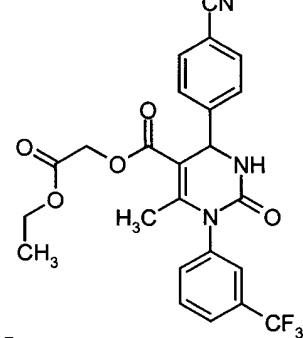
EM (EI): $m/z = 416$ ($M + H$)⁺.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,0 (s, 3H); 2,8 (s, 3H); 5,5 (d, 1H); 7,6-7,8 (m, 6H); 7,9 (d, 2H); 12,6 (s, 1H) ppm.

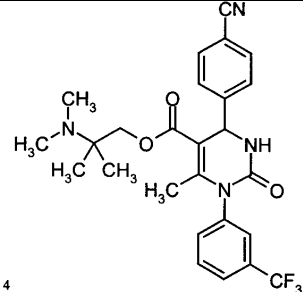
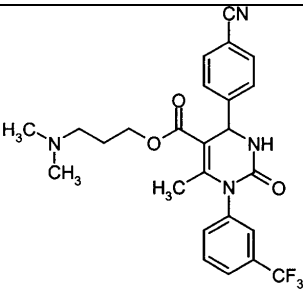
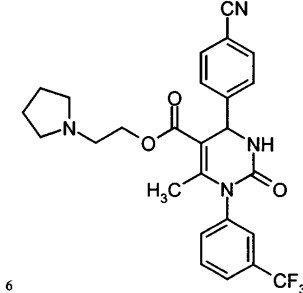
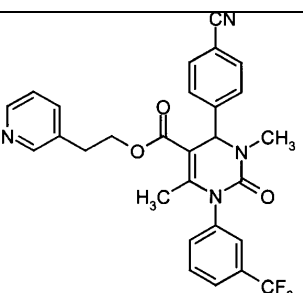
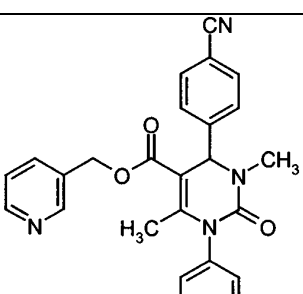
Los siguientes ejemplos se preparan de forma análoga al procedimiento para el ejemplo 76:

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
78		Ejemplo 11; 3-piridinil-metanol	56,9	3,45 (5)	493
79		Ejemplo 11; 2-hidroxiacetamida ¹⁾	61,1	3,38 (5)	459
80		Ejemplo 11; 2-hidroxi-etil-(metil)formamida	80,9	3,5 (5)	487
81		Ejemplo 11; 2-hidroxi-etil-acetamida	56,2	3,44 (5)	487

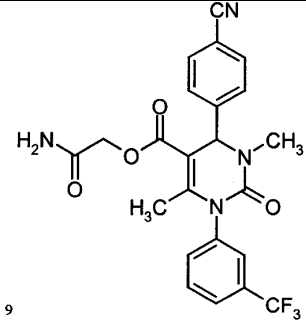
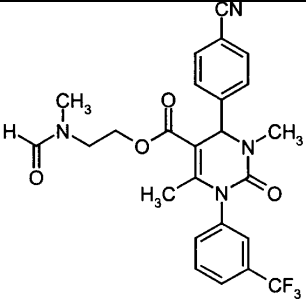
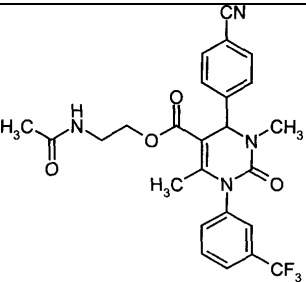
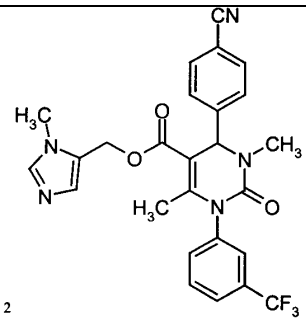
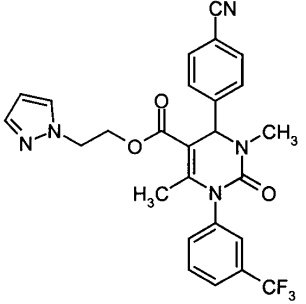
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
82		Ejemplo 11; (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol ⁽¹⁾	45,8	2,87 (5)	496
83		Ejemplo 11; 2-(1H-pirazol-1-il)etanol	60,6	3,7 (5)	496
84		Ejemplo 11; 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etanol ⁽¹⁾	67,1	3,48 (5)	497
85		Ejemplo 11; acetato de 2-hidroxietilo	56,1	3,98 (5)	488

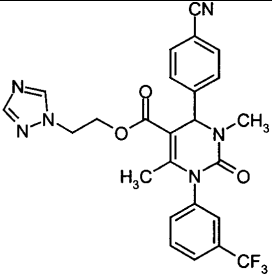
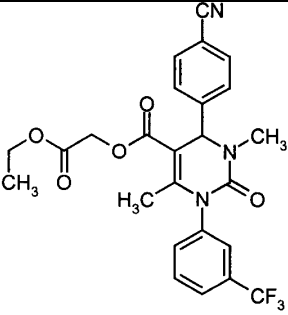
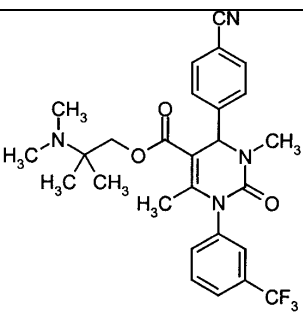
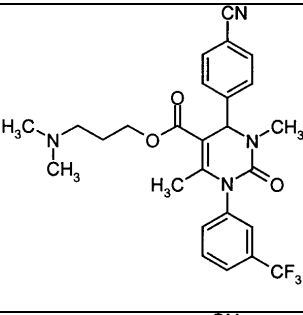
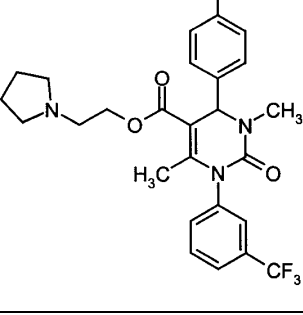
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
86		Ejemplo 11; 2-(dimetilamino)-2-metil-1-propanol	34,6	2,9 (5)	502
87		Ejemplo 11; 3-(dimetilamino)-propanol	54,8	2,86 (5)	487
88		Ejemplo 11; 2-(1-pirrolidinil)-etanol	56,2	2,86 (5)	500
89		Ejemplo 77; 2-(3-pirridinil)-etanol	58,9	3,36 (5)	522
90		Ejemplo 77; (3-pirridinil)-metanol	61,9	3,64 (5)	507

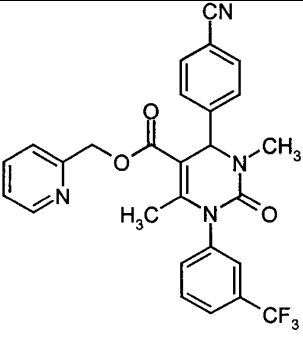
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
91	 9	Ejemplo 77; 2-hidroxiacetamida ¹⁾	53,6	3,54 (5)	473
92		Ejemplo 77; 2-hidroxi-etil-(metil)formamida	54,6	3,68 (5)	501
93		Ejemplo 77; 2-hidroxi-etil-acetamida	66,6	3,59 (5)	501
94	 2	Ejemplo 77; (1-metil-1H-imidazol-5-il)-metanol ¹⁾	34,0	3,02 (5)	510
95		Ejemplo 77; 2-(1H-pirazol-1-il)-etanol	61,5	3,91 (5)	510

(continuación)

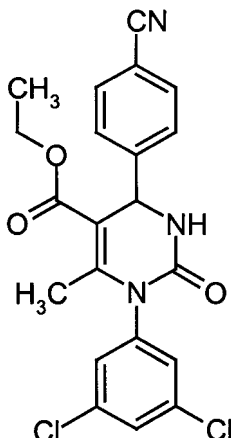
Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
96	 E24	Ejemplo 77; 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etanol ¹⁾	71,8	3,64 (5)	511
97	 5	Ejemplo 77; acetato de 2-hidroxietilo	53,2	4,12 (5)	502
98		Ejemplo 77; 2-(dimetilamino)-2-metil-1-propanol	25,9	3,02 (5)	516
99		Ejemplo 77; 3-(dimetilamino)propanol	54,6	2,98 (5)	502
100		Ejemplo 77; 2-(1-pirrolidinil)-etanol	55,9	2,98 (5)	514

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
101		Ejemplo 77; (2-piridinil)-metanol	67,1	3,91 (5)	507
*) en este caso, el alcohol usado es un sólido y la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,4 ml de DMF.					

Ejemplo 102

4-(4-cianofenil)-1-(3,5-diclorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato etilo

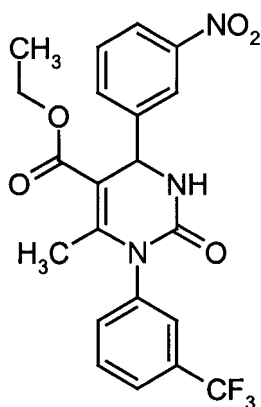


- 5 Bajo argón, se agitan 30,8 mg (0,15 mmol) de N-(3,5-diclorofenil)urea junto con 39,3 mg (0,3 mmol) de 4-formilbenzonitrilo, 39 mg (0,3 mmol) de 3-oxo-butanoato de etilo y 90 mg de polifosfato de trimetilsililo en 0,5 ml de dioxano a 80 °C durante 4 horas. Después de añadir una pequeña cantidad de DMSO, la mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa (columna: Agilent Zorbax Extend C 18 20 mm x 50 mm, 5 µm; disolvente A: acetonitrilo, disolvente B: agua + amoníaco ac. concentrado; gradiente: 0 minutos A al 10 %, 2 minutos A al 10 %, 6 minutos A al 90 %, 7 minutos A al 90 %, 7,1 minutos A al 10 %, 8 minutos A al 10 %; caudal: 25 ml/min; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 500 µl; número de inyecciones: 1). Las fracciones que
- 10 contienen el producto se combinan y concentran *al vacío*.

Rendimiento: 38,1 mg (59 % del tr.).

CL-EM (EI, procedimiento 7): m/z = 431 (M + H)⁺; Tr = 4,14 minutos.**15 Ejemplo 103**

6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo

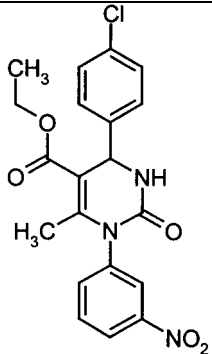
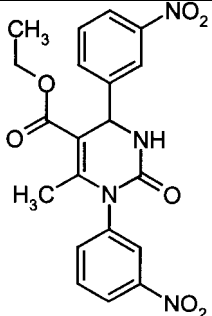
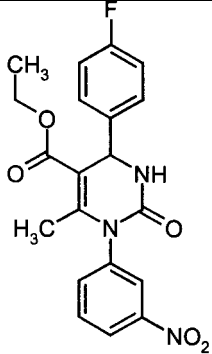
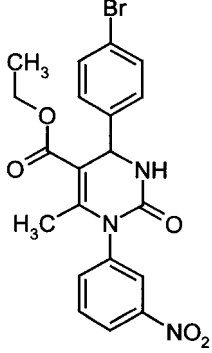


5 Se agitan 30,6 mg (0,15 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea junto con 45,3 mg (0,3 mmol) de 3-nitrobenzaldehído, 39 mg (0,3 mmol) de 3-oxobutanoato de etilo y 90 mg de éster de etilo de ácido polifosfórico [recién preparado según el procedimiento de Cava y cols., J. Org. Chem. 34, 2665 (1969)] en 0,5 ml de dioxano y 0,1 ml de DMF a 80 °C durante 18 horas. Después de añadir 200 µl de DMF, la mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa (columna: Nucleosil 100-5C 18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 µm; disolvente A: acetonitrilo, disolvente B: agua + ácido fórmico al 0,1 %; gradiente: 0 minutos A al 10 %, 2 minutos A al 10 %, 6 minutos A al 90 %, 7 minutos A al 90 %, 7,1 minutos A al 10 %, 8 minutos A al 10 %; caudal: 25 ml/min; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 800 µl; número de inyecciones: 1). Las fracciones que contienen el
10 producto se combinan y concentran *al vacío*.

Rendimiento: 34 mg (50,4 % del tr.).

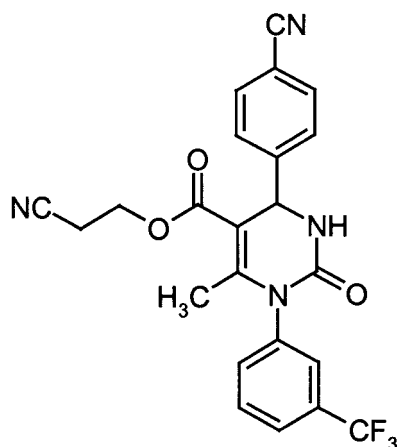
CL-EM (EI, procedimiento 6): $m/z=450$ ($M + H$)⁺, Tr=3,94 minutos.

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 102:

Ejemplo n.º	Estructura	Materiales de partida	Rendi- miento [%]	Tr [min] (procedi- miento)	Μasa [M + H] ⁺
104		N-(3-nitrofenil)urea; 4- clorobenzaldehído; 3-oxobutanoato de etilo	70,5	3,65 (6)	417
105		N-(3-nitrofenil)urea; 3- nitrobenzalaldehído; 3-oxobutanoato de etilo	81,3	3,61 (6)	427
106		N-(3-nitrofenil)urea; 4- fluorobenzaldehído; 3-oxobutanoato de etilo	56,8	3,63 (6)	400
107		N-(3-nitrofenil)urea; 4-bromobenzal- dehído; 3- oxobutanoato de etilo	69,5	4,02 (5)	461

Ejemplo 108

Éster 2-cianoetilico del ácido 4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidin-5-ácido carboxílico



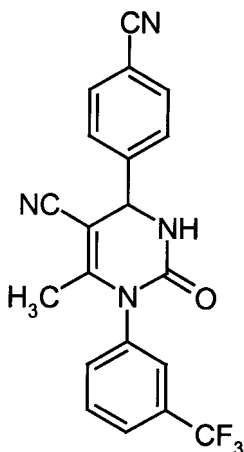
- 5 Se suspenden 9,87 g (48,3 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 12,68 g (96,68 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 15 g (96,68 mmol) de 3-oxobutanoato de 2-cianoetilo y 37,5 g de éster etílico de ácido polifosfórico en 250 ml de THF. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

- 10 Rendimiento: 25 g (100 % del tr.).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,1 (s, 3H); 2,8 (m, 2H); 4,2 (m, 2H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 4H); 7,7 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,5 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 109

4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidin-5-carbonitrilo



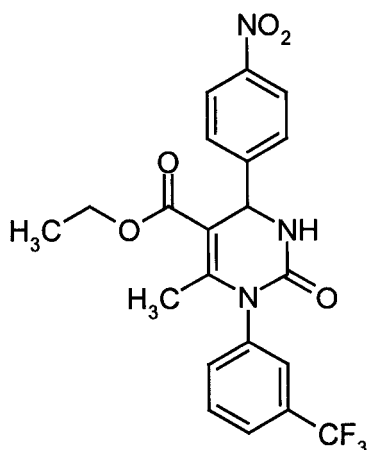
- 15 Se disuelven 0,609 g (1,52 mmol) de Ejemplo 70 en 60 ml de THF y se añaden 1,24 g (12,93 mmol) de (metoxycarbonilsulfamóil)-triethylamonio-N-betaína. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con mezclas de diclorometano/metanol como eluyente.

- 20 Rendimiento: 249 mg (43 % del tr.).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,8 (s, 3H); 5,4 (d, 1H); 7,7 (m, 4H); 7,8 (m, 2H); 8,0 (m, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 110

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



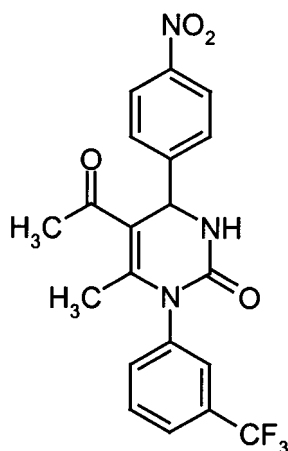
Se suspenden 7,84 g (38,4 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 5,81 g (38,4 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 5,0 g (38,4 mmol) de 3-oxobutanoato de etilo y 15 g de éster etílico de ácido polifosfórico en 100 ml de THF. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con tolueno/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 8,75 g (51 % del tr.).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,1 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,0 (m, 2H); 5,4 (d, 1H); 7,5-7,8 (m, 6H); 8,3 (m, 2H); 8,5 (m, 2H); 8,5 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 111

5-acetil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina



Se suspenden 0,407 g (2,0 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 0,302 g (2,0 mmol) de 4-nitrobenzalaldehído, 0,2 g (2,0 mmol) de 2,4-pentanodiona y 0,4 g de éster etílico de ácido polifosfórico en 20 ml de THF. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 0,302 g (36 % del tr.).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,0 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 5,5 (d, 1H); 7,5-7,8 (m, 6H); 8,3 (m, 2H); 8,5 (d, 1H) ppm.

C. Ejemplos operativos relacionados con composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas como sigue:

Comprimidos

Composición

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido, 212 mg; diámetro, 8 mm; radio de curvatura, 12 mm.

Preparación

La mezcla del componente activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) del PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se moldea usando una prensa de comprimidos habitual (formato de comprimidos, véase anteriormente). La fuerza de moldeo que se suele aplicar es de 15 kN.

5

Suspensión para la administración oral

Composición

1.000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1.000 mg de etanol (al 96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana de FMC, Pennsylvania, EE.UU) y 99 g de agua.

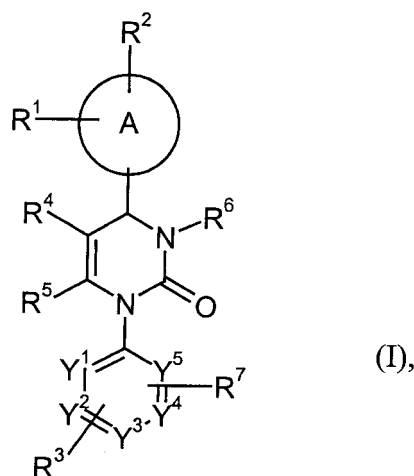
10 Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención está proporcionada por 10 ml de suspensión oral.

Preparación

El Rhodigel se suspende en etanol y el componente activo se añade a la suspensión. El agua se añade con agitación. La agitación continúa durante aproximadamente de 6 horas hasta que el Rhodigel se hincha por completo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



en la que

- 5 A representa un anillo fenilo o piridilo,

R^1 , R^2 y R^3 representan de forma independiente entre ellos hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo- C_1-C_6 , hidroxi o alcoxi- C_1-C_6 , en los que el alquilo- C_1-C_6 y el alcoxi- C_1-C_6 pueden estar además sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxi y alcoxi- C_1-C_4 ,

- 10 R^4 representa trifluorometilcarbonilo, alquilcarbonilo- C_1-C_6 , alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , alquenoxycarbonilo- C_1-C_6 , hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , arilaminocarbonilo- C_6-C_{10} , arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, heteroarilo, heterociclilo o ciano, en los que el alquilcarbonilo- C_1-C_6 , el alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , el mono- y el di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 pueden estar además sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo formado por cicloalquilo- C_3-C_8 , hidroxi, alcoxi- C_1-C_4 , alcoxycarbonilo- C_1-C_4 , hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , alquilcarbonilamino- C_1-C_4 , (alquilcarbonil- C_1-C_4)alquilamino- C_1-C_4 , ciano, amino, mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 , heteroarilo, heterociclilo y tri-(alquil- C_1-C_6)-sililo y en los que el heteroarilcarbonilo, el heterociclicarbonilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar además sustituidos con alquilo- C_1-C_4 ,

- 15 R^5 representa alquilo- C_1-C_4 , que puede estar sustituido con uno a tres radicales idénticos o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por halógeno, hidroxi, alcoxi- C_1-C_6 , alquenoxi- C_1-C_6 , alquiltio- C_1-C_6 , amino, mono- y di-alquilamino- C_1-C_6 , arilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo- C_1-C_6 y el radical $-O$ -alquil- C_1-C_4 - O -alquilo- C_1-C_4 ,

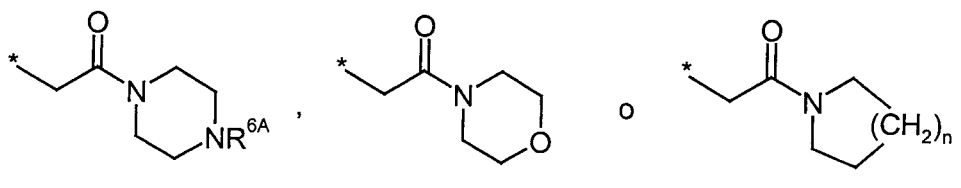
o

R^5 representa amino,

- 20 R^6 representa hidrógeno, alquilo- C_1-C_6 , formilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , cicloalquilcarbonilo- C_3-C_8 , alquilcarbonilo- C_1-C_6 , alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , N-(alquilsulfonilo- C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alquilsulfonil- C_1-C_4)-N-(alquil- C_1-C_4)-aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilcarbonilo o heterociclicarbonilo, en los que el alquilo- C_1-C_6 , el mono- y di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , el alquilcarbonilo- C_1-C_6 , el alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo constituido por arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi- C_1-C_4 , hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo- C_1-C_6 , aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , amino, mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 , alquilcarbonilamino- C_1-C_4 , tri-(alquil- C_1-C_6)-sililo, ciano, mono- y di-alquilamino- C_1-C_4 -alquilaminocarbonilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 -alquil-aminocarbonilo- C_1-C_4 y halógeno,

o

R^6 representa un resto de la fórmula



- 35 en la que

R^{6A} se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno y alquilo- C_1-C_6 y

n representa un número entero 1 o 2,

R⁷ representa halógeno, nitro, ciano, alquilo-C₁-C₆, hidroxi o alcoxi-C₁-C₆, en los que el alquilo-C₁-C₆ y el alcoxi-C₁-C₆ pueden estar adicionalmente sustituidos con uno a tres radicales idénticos o distintos seleccionados de entre el grupo formado por halógeno, hidroxi y alcoxi-C₁-C₄,

5 e

Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ representan de forma independiente unos de otros CH o N, conteniendo el anillo bien 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y cuando se indica que Y¹, Y², Y³, Y⁴ o Y⁵ = CH, CH representará también un átomo de carbono de anillo, que está sustituido con un sustituyente R³ y R⁷,

y sus sales, hidratos y/o solvatos y sus formas tautómeras.

10 2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que

A representa un anillo fenilo o piridilo,

R¹, R² y R³ representan de forma independiente unos de otros hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo-C₁-C₆, hidroxi o alcoxi-C₁-C₆, en los que el alquilo-C₁-C₆ y el alcoxi-C₁-C₆ pueden estar adicionalmente sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, hidroxi y alcoxi-C₁-C₄,

15 R⁴ representa alquilcarbonilo-C₁-C₆, alcoxicarbonilo-C₁-C₆, alquenoxicarbonilo-C₁-C₆, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄, arilaminocarbonilo-C₆-C₁₀, heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, heteroarilo, heterociclilo o ciano, en los que el alquilcarbonilo-C₁-C₆, el alcoxicarbonilo-C₁-C₆, el mono- y el di-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄ pueden estar además sustituidos con uno a tres radicales, idénticos o distintos seleccionados del grupo constituido por cicloalquilo-C₃-C₈, hidroxi, alcoxi-C₁-C₄, alcoxicarbonilo-C₁-C₄, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄, alquilcarbonilamino-C₁-C₄, amino, mono- y di-alquilamino-C₁-C₄, heteroarilo, heterociclilo y tri-(alquil-C₁-C₆)-sililo.

R⁵ representa alquilo-C₁-C₄, que puede estar sustituido con uno a tres radicales idénticos o diferentes, seleccionado del grupo compuesto por halógeno, hidroxi, alcoxi-C₁-C₆, alquenoxi-C₁-C₆, alquiltio-C₁-C₆, amino, mono- y di-alquilamino-C₁-C₆, arilamino, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo-C₁-C₆ y el radical -O-alquil-C₁-C₄-O-alquilo-C₁-C₄,

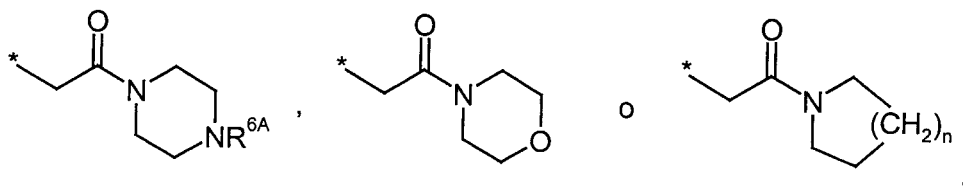
25 o

R⁵ representa amino,

30 R⁶ representa hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, formilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄, cicloalquilcarbonilo-C₃-C₈, alquilcarbonilo-C₁-C₆, alcoxicarbonilo-C₁-C₆, N-(alquilsulfonil-C₁-C₄)-aminocarbonilo, N-(alquilsulfonil-C₁-C₄)-N-(alquil-C₁-C₄)-aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilcarbonilo o heterociclicarbonilo, en los que el alquilo-C₁-C₆, el mono- o el di-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄, el alquilcarbonilo-C₁-C₆, el alcoxicarbonilo-C₁-C₆, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o distintos seleccionados de entre el grupo compuesto por arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi-C₁-C₄, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo-C₁-C₆, aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄, amino, mono- y di-alquilamino-C₁-C₄, alquilcarbonilamino-C₁-C₄, tri-(alquil-C₁-C₆)-sililo, ciano, N-(mono- y di-alquilamino-C₁-C₄-alquil-aminocarbonilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄ y halógeno,

35 o

R⁶ representa un resto de la fórmula



en la que

40 R^{6A} se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno y alquilo-C₁-C₆ y

n representa un número entero 1 o 2,

R⁷ representa halógeno, nitro, ciano, alquilo-C₁-C₆, hidroxi o alcoxi-C₁-C₆, en los que alquilo-C₁-C₆ y alcoxi-C₁-C₆ pueden además estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxi y alcoxi-C₁-C₄,

45 e

Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ de forma independiente unos de otros representan CH o N, conteniendo el anillo bien 0, bien 1 o bien 2 átomos de nitrógeno.

3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 o 2, en la que

A representa un anillo fenilo, o piridilo,

R¹, R² y R³ representan de forma independiente unos de otros, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

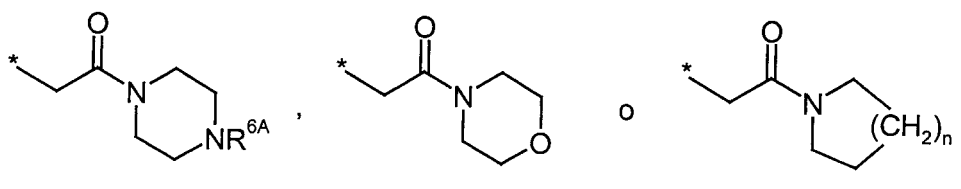
5 R⁴ representa alquilcarbonilo-C₁-C₆, alcoxycarbonilo-C₁-C₆, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo-C₁-C₄ o ciano, en los que el alquilcarbonilo-C₁-C₆, el alcoxycarbonilo-C₁-C₆ y el monoalquilaminocarbonilo-C₁-C₄ pueden estar sustituidos con uno a tres radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo constituido por cicloalquilo-C₃-C₈, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₄, alcoxycarbonilo-C₁-C₄, amino, mono- o di-alquilamino-C₁-C₄, heteroarilo y heterociclilo,

R⁵ representa metilo o etilo,

10 R⁶ representa hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, mono- o di-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄, alquilcarbonilo-C₁-C₆, alcoxycarbonilo-C₁-C₆ o heterociclilcarbonilo, en los que el alquilo-C₁-C₆ y el alcoxycarbonilo-C₁-C₆ pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados de entre el grupo compuesto por heteroarilo, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₄, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo-C₁-C₆, aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄, ciano, amino, mono- y di-alquilamino-C₁-C₄,

15 o

R⁶ representa un resto de la fórmula



en la que

R^{6A} se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno y alquilo-C₁-C₄ y

20 n representa un número entero 1 o 2,

R⁷ representa halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo o etilo,

e

Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ representan cada uno CH.

4. Compuestos de la fórmula general (I) según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que

25 A representa un anillo fenilo o piridilo,

R¹ y R³ representan cada uno hidrógeno,

R² representa flúor, cloro, bromo nitro o ciano,

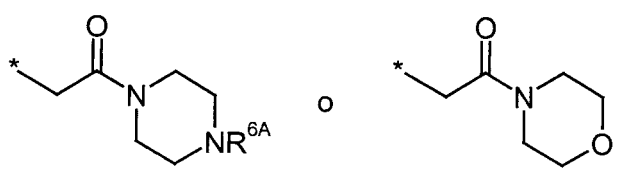
30 R⁴ representa ciano, alquilcarbonilo-C₁-C₄ o alcoxycarbonilo-C₁-C₄, en los que el alcoxycarbonilo-C₁-C₄ puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, alcoxi-C₁-C₄, alcoxycarbonilo-C₁-C₄, mono- y di-alquilamino-C₁-C₄, heteroarilo y heterociclilo,

R⁵ representa metilo,

35 R⁶ representa hidrógeno, alquilo-C₁-C₄, mono- o di-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄, alquilcarbonilo-C₁-C₄ o alcoxycarbonilo-C₁-C₄, en los que el alquilo-C₁-C₄ y el alcoxycarbonilo-C₁-C₄ pueden estar sustituidos con un radical seleccionado del grupo compuesto por heteroarilo, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₄, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquilaminocarbonilo-C₁-C₄, amino, mono- y di-alquilamino-C₁-C₄,

o

R⁶ representa un resto de la fórmula



en la que

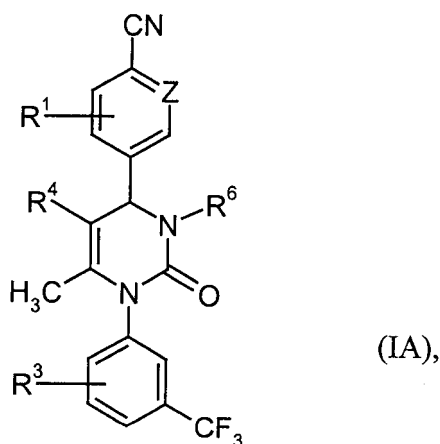
R^{6A} se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno y metilo,

R^7 representa trifluorometilo o nitro,

e

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 representan cada uno CH.

- 5 5. Compuestos de la fórmula general (I) según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R^1 es hidrógeno.
6. Compuestos de la fórmula general (I) según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R^2 es ciano.
- 10 7. Compuestos de la fórmula general (I) según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R^3 es hidrógeno.
8. Compuestos de la fórmula general (I) según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que R^4 es alcóxicarbonilo- C_1-C_4 opcionalmente sustituido con hidróxi o en la que R^4 es alquilcarbonilo C_1-C_4 .
9. Compuestos de la fórmula general (I) según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, en la que R^5 es metilo.
- 15 10. Compuestos de la fórmula general (I) según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, en la que R^6 es hidrógeno.
11. Compuestos de la fórmula general (I) según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11, en la que R^7 es trifluorometilo o nitro.
12. Compuestos de la fórmula general (IA)

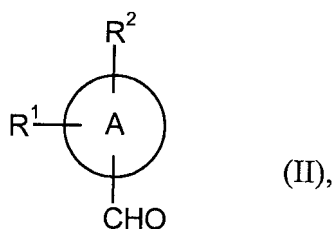


en la que

Z representa CH o N y

R^1, R^3, R^4 y R^6 tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 12.

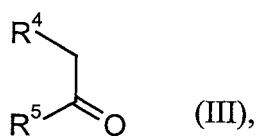
- 25 13. Procedimiento para sintetizar los compuestos de la fórmula general (I) o (IA), respectivamente, según se define en las reivindicaciones 1 a 13, condensando compuestos de la fórmula general (II)



en la que

A, R^1 y R^2 tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 12,

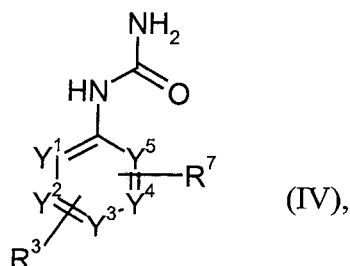
con compuestos de la fórmula general (III)



en la que

R^4 y R^5 tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 12,

y compuestos de la fórmula general (IV)

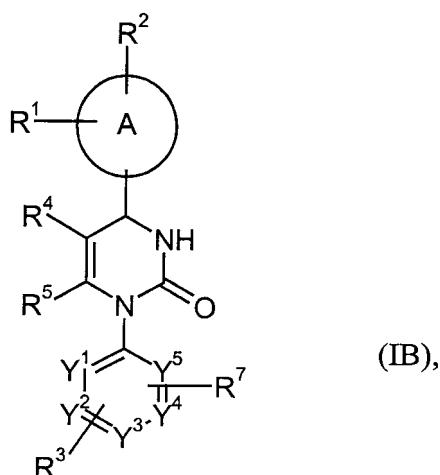


5

en la que

R^3 , R^7 e Y^1 a Y^5 tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 12,

en presencia de un ácido bien en una reacción de tres componentes/una etapa o bien secuencialmente para dar compuestos de la fórmula general (IB).



10

en la que

A, R^1 a R^5 , R^7 e Y^1 a Y^5 tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 12,

opcionalmente seguido de la reacción de los compuestos de fórmula general (IB) con compuestos de la fórmula general (V)

15 $R^{6*}-X$ (V)

en la que

R^{6*} tiene el significado de R^6 como está indicado en las reivindicaciones 1 a 12, pero no representa hidrógeno y

X representa un grupo saliente, tal como halógeno, tosilato, mesilato o sulfato,

en presencia de una base.

20

14. La composición que contiene al menos un compuesto de la fórmula general (I) o (IA) según se define en las reivindicaciones 1 a 12 y un diluyente farmacológicamente aceptable.

15. Una composición para uso según la reivindicación 14 para el tratamiento de procesos inflamatorios agudos y crónicos, isquémicos y/o de reestructuración.

16. Compuestos de la fórmula general (I) o (IA) según se definen en las reivindicaciones 1 a 12 para uso para la preparación de medicamentos.
17. Compuestos para uso según la reivindicación 16 para la preparación de medicamentos para el tratamiento de procesos inflamatorios agudos y crónicos, isquémicos y/o de reestructuración .
- 5 18. Compuestos para uso según la reivindicación 17, en el que el proceso es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio o desarrollo de insuficiencia cardíaca.