

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 499 417**

51 Int. Cl.:

C07D 239/22	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 11/08	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
A61K 31/4412	(2006.01)		
A61K 31/443	(2006.01)		
A61K 31/4433	(2006.01)		
A61K 31/4436	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010 E 10713311 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2417112**

54 Título: **Diarildihidropirimidinonas sustituidas con sulfonamida y sulfoximina y su uso**

30 Prioridad:

06.04.2009 DE 102009016553

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

29.09.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 499 417 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

Diarildihidropirimidinonas sustituidas con sulfonamida y sulfoximina y su uso

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 1,4-diaril-dihidropirimidin-2-ona sustituidos con sulfonamida y sulfoximina, a procedimientos para su preparación, a su uso solos o en combinación para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del pulmón y del sistema cardiovascular.

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

25 Por lo tanto, se supone que la HNE desempeña un papel importante en muchas enfermedades, lesiones y alteraciones patológicas, cuya aparición y/o evolución está relacionada con un suceso inflamatorio y/o una reconstrucción tisular y vascular proliferativa e hipertrófica. Estas pueden ser, en particular, enfermedades y/o lesiones del pulmón o del sistema cardiovascular, o puede tratarse a este respecto de una septicemia, de enfermedades cancerígenas o de otras enfermedades inflamatorias.

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

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

55 Los nuevos principios activos que inhiben la elastasa (inhibidores de la HNE administrados de forma exógena) deberían presentar a este respecto un peso molecular bajo para poder alcanzar e inhibir también la HNE unida a membrana y la HNE que se encuentra en el microcompartimento protegido (véase anteriormente). Para ello, es necesario también una buena estabilidad de las sustancias *in vivo* (eliminación reducida *in vivo*). Además, estos compuestos deberían ser estables en condiciones oxidantes para no perder potencia inhibidora en el suceso patológico.

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

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

Las nuevas politerapias son unas de las opciones futuras de tratamiento más prometedoras para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. En este contexto tiene un interés particular la exploración de nuevos mecanismos farmacológicos para el tratamiento de la HAP (Ghofrani y col., Herz 2005, 30, 296-302; E.B. Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs 2006, 11, 609-619; T. Ito et al., Curr. Med. Chem. 2007, 14, 719-733). Sobre todo, las opciones de tratamiento que intervienen directamente en el suceso de remodelación (mecanismos de antiremodelación, mecanismos de remodelación inversa) podrían ser la base de un tratamiento más causal y, por consiguiente, podrían suponer una gran ventaja para los pacientes. A este respecto, las nuevas terapias deberían poder combinarse con las conocidas. Para poder minimizar, en una politerapia de este tipo, el riesgo de interacciones perturbadoras entre los medicamentos, estos no deberían inhibir, o deberían inhibir en una medida únicamente muy reducida, enzimas P450 CYP que metabolizan nuevos principios activos.

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

El término "hipertensión arterial pulmonar" comprende determinadas formas de hipertensión pulmonar, tal como se han establecido, por ejemplo, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, Venecia 2003; G. Simonneau y col., J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, 5S-12S).

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

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

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

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

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

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

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

60 La bronquiectasia está caracterizada por una inmigración de neutrófilos al tejido pulmonar. Los pacientes muestran un fuerte desequilibrio entre la actividad de neutrófilos y las proteínas inhibitoras protectoras, lo que provoca un daño en el tejido pulmonar por medio de las proteasas secretadas por los neutrófilos (principalmente HNE) [Schaaf y col., Respiration 67, 52-59 (2000)].

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

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

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

Las alteraciones inflamatorias masivas en el pulmón, que se desencadenan mediante un sistema muy extenso de mediadores, representan un papel central en la aparición de estas enfermedades. Los granulocitos neutrófilos también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la lesión pulmonar, cuyo número aumenta constantemente con la duración del proceso inflamatorio [Chollet-Martin y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 154, 594-601 (1996)]. La acción de los mediadores es causa de una lesión de las membranas alvéolo-capilares, lo que da como resultado un aumento de la permeabilidad de la barrera alveolar-capilar. Mediante el aumento de la permeabilidad puede introducirse líquido rico en proteínas en los alvéolos y también en el intersticio; se forma un edema pulmonar por presión negativa. Es característico para LPA/SDA que, a este respecto, se trata de un edema inducido de forma no cardiogénica. El líquido de edema contiene sobre todo fibrina, eritrocitos, leucocitos, membranas hialinas y otras proteínas. El exudado rico en proteínas provoca junto con los productos de neutrófilos activados una disfunción del tensioactivo. Los procesos inflamatorios provocan lesiones y la pérdida de neumocitos del tipo II que forman el tensioactivo, de modo que se obtiene como consecuencia una reducción de la producción de tensioactivo. Mediante la carencia de tensioactivo aumenta la tensión superficial de los alvéolos; se colapsan los alvéolos formándose atelectasias. En caso de una perfusión presente posteriormente aparece, por lo tanto, una alteración de la ventilación-perfusión que desemboca en un aumento de la derivación pulmonar derecha-izquierda. Además disminuye la compliancia, aumenta el espacio muerto alveolar, ya que existen también zonas que ciertamente se ventilan, pero que ya no se perfunden de manera suficiente debido a una hipertensión pulmonar.

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

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

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

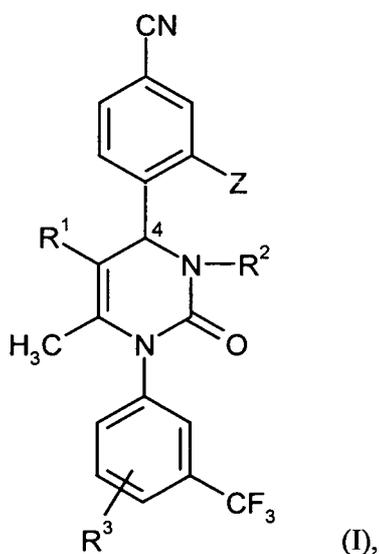
El objetivo de la presente invención se basa en facilitar nuevas sustancias que actúen como inhibidores de bajo peso molecular, no reactivos y selectivos de la elastasa neutrófila humana (HNE) y sean adecuadas como tales para el tratamiento y/o la prevención en particular de enfermedades del pulmón y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

En los documentos WO 2004/024700, WO 2004/024701, WO 2005/082863 y WO 2005/082864 se divulgan distintos derivados de 1,4-diaril-dihidropirimidin-2-ona como inhibidores de la HNE para el tratamiento de enfermedades del pulmón obstructivas crónicas, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Se reivindican dímeros y multímeros de dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias en los documentos WO 2006/082412, WO 2006/136857 y WO 2007/042815. En el documento WO 2008/003412 se divulga el uso de determinados derivados de 4-aril-dihidropirimidin-2-ona para el tratamiento de hipertensión arterial

pulmonar. En el documento WO 2005/009392 se describen derivados de 4-aryl-dihidropirimidin-2-ona como inhibidores de la función de los canales de calcio para el tratamiento de hipertensión.

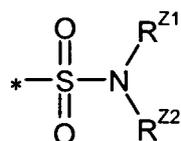
5 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que determinados derivados de 1,4-diaril-dihidropirimidin-2-ona son adecuados en una medida especial para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades. Estos compuestos descritos a continuación son inhibidores de bajo peso molecular, no reactivos y selectivos de la elastasa neutrófila humana (HNE) que sorprendentemente realizan una inhibición claramente más potente de estas proteasas en comparación con los compuestos conocidos del estado de la técnica. Además, los compuestos según la invención muestran una eliminación *in vitro* inesperadamente reducida frente a hepatocitos y presentan, con ello, una estabilidad metabólica mejorada. Algunos de los compuestos según la invención disponen, además, de una buena solubilidad en sistemas acuosos, lo que es ventajoso para su formulabilidad y/o administración por vía intravenosa. 10 Las sustancias de la presente invención representan puntos de partida muy prometedores para nuevos fármacos para el tratamiento y/o la prevención, en particular, de enfermedades del pulmón y del sistema cardiovascular.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)

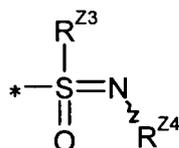


15 en la que

Z representa una agrupación de sulfonamida de la fórmula



o representa una agrupación de sulfoximina de la fórmula



20 en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

R^{Z1} significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- o di-alquilo (C₁-C₄)-amino, así como hasta tres veces con flúor,

R^{Z2} significa hidrógeno, cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros

o

significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, alquil (C₁-C₄)-carbonilamino, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-sulfinilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros o un grupo de la fórmula -C(=O)-NR^{Z5}R^{Z6}, así como hasta tres veces con flúor,

pudiendo estar el sustituyente alcoxi mencionado a su vez sustituido hasta tres veces con flúor,

y en la que

los grupos heterociclilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-amino

y

los grupos fenilo mencionados y los grupos heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo y alcoxi (C₁-C₄),

y en la que

R^{Z5} y R^{Z6}, son iguales o diferentes, y representan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o

R^{Z5} y R^{Z6}, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un aza-heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, o

R^{Z1} y R^{Z2}, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino,

R^{Z3} significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) o hasta tres veces con flúor, o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo y trifluorometilo, o cicloalquilo (C₃-C₆), y

R^{Z4} significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),

R¹ representa ciano o acetilo,

R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, que en cada caso pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor, o un grupo de la fórmula -CH₂-C(=O)-NH-R⁴, en la que

R⁴ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) o hasta tres veces con flúor, o cicloalquilo (C₃-C₆),

y

R³ representa hidrógeno, flúor o cloro,

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

Los compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas que se mencionan a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) que se mencionan más adelante como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos en la fórmula (I) que se mencionan a continuación no se trate ya de sales, solvatos o solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en distintas formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros de configuración o dado el caso también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluidos los atropisómeros. La presente invención comprende por ello los enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas correspondientes. A partir de mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los componentes individuales estereoméricos de un modo conocido.

Siempre que los compuestos según la invención puedan estar presentes en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

Como sales son preferentes en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención. También están comprendidas sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos según la invención.

5 Las sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

10 Las sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, como por ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos, como por ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

15 Como solvatos se definen en el marco de la invención las formas de compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua. Son preferentes como solvatos en el marco de la presente invención los hidratos.

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

25 En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen, siempre que no se especifique otra cosa, el significado siguiente:

Alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄) representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

30 Alcanil (C₁-C₄)-carbonilo representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que está unido mediante un grupo carbonilo. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: acetilo, propionilo, n-butililo, iso-butililo, n-pentanoilo y pivaloilo.

35 Alcoxi (C₁-C₄) representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

Alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que está unido mediante un grupo carbonilo. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

40 Mono-alquil (C₁-C₄)-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino y terc-butilamino.

45 Di-alquil (C₁-C₄)-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados iguales o diferentes que, en cada caso, presentan de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N,N-diisopropilamino, N-n-butil-N-metilamino y N-N-terc-butil-N-metilamino.

50 Alquil (C₁-C₄)-carbonilamino representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificado, que presenta en el resto alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y está unido mediante un grupo carbonilo con el átomo de N. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: acetilamino, propionilamino, n-butirilamino, iso-butirilamino, n-pentanoilamino y pivaloilamino.

55 Alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificado, que presenta en el resto alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y está unido mediante un grupo carbonilo con el átomo de N. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, n-propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, n-butoxicarbonilamino y terc-butoxicarbonilamino.

Alquil (C₁-C₄)-sulfonilo representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que está unido mediante un grupo sulfonilo [-S(=O)-]. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

5 Alquil (C₁-C₄)-sulfonilo representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que está unido mediante un grupo sulfonilo [-S(=O)₂-]. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

10 Cicloalquilo (C₃-C₆) representa en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico saturado con 3 a 6 átomos de carbono de anillo. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 Un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo mono- o, dado el caso, bicíclico, saturado con un total de 4 a 10 átomos de anillo, que contiene un átomo de nitrógeno de anillo, mediante el que a su vez unido, y que además puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie de N, O o S. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: azetidino, pirrolidino, pirazolidino, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepino, hexahidro-1,4-diazepino, octahidroazocino, octahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, octa-hidropirrol[3,2-b]piridilo, octahidropirrol[3,4-b]piridilo, octahidropirrol[3,4-c]piridilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazino, decahidroquinolino, decahidroisoquinolino, octahidro-pirido[1,2-a]pirazino, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicyclo[3.2.0]heptilo, 3-azabicyclo-[3.2.1]octilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo y 9-azabicyclo[3.3.1]-nonilo. Es preferente un aza-heterociclo de 5 a 10 miembros mono- o, dado el caso, bicíclico que además del átomo de nitrógeno pueda contener otro heteroátomo de anillo de la serie de N u O, tal como, por ejemplo, pirrolidino, pirazolidino, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, hexahidroazepino, hexahidro-1,4-diazepino, octahidroazocino, octahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, octa-hidropirrol[3,2-b]piridilo, octahidropirrol[3,4-b]piridilo, octahidropirrol[3,4-c]piridilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazino, decahidroquinolino, decahidroisoquinolino, octahidro-pirido[1,2-a]pirazino, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicyclo[3.2.0]heptilo, 3-azabicyclo-[3.2.1]octilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo y 9-azabicyclo[3.3.1]-nonilo. Es particularmente preferente un aza-heterociclo de 5 o 6 miembros monocíclico que además del átomo de nitrógeno pueda contener otro heteroátomo de anillo de la serie de N u O, tal como, por ejemplo, pirrolidino, 1,3-oxazolidino, piperidino, piperazino y morfolino.

35 Heterociclo de 4 a 6 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo saturado monocíclico con un total de 4 a 6 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está unido mediante un átomo de carbono de anillo o dado el caso de un átomo de nitrógeno de anillo. Por ejemplo, se pueden mencionar: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, 1,3-oxazolidino, tiolano, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, tetrahidrotioperano, morfolino y tiomorfolino. Es preferente un heterociclo de 4 a 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie de N y/u O, tal como, por ejemplo, azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, 1,4-dioxano y morfolino. Es particularmente preferente un heterociclo de 5 o 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie de N y/u O, tal como, por ejemplo, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, 1,4-dioxano y morfolino.

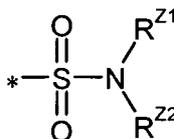
45 Heteroarilo de 5 o 6 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo aromático (compuesto heteroaromático) con un total de 5 o 6 átomos de anillo que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o diferentes de la serie N, O y/o S y está unido mediante un átomo de carbono de anillo o dado el caso mediante un átomo de nitrógeno de anillo. Por ejemplo, se pueden mencionar: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino, pirazino y triazino. Son preferentes restos heteroarilo de 5 o 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, tales como, por ejemplo, furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino y pirazino.

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

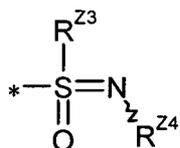
55 Cuando los restos de los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, a menos que se indique lo contrario. En el marco de la presente invención tiene validez que para todos los restos que están presentes varias veces su significado sea independiente uno de otro. Es preferente una sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes. La sustitución con un sustituyente es muy particularmente preferente.

Son preferentes en el marco de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

Z representa una agrupación de sulfonamida de la fórmula



o representa una agrupación de sulfoximina de la fórmula



en la que

5 * indica el punto de unión con el anillo de fenilo

R^{Z1} significa hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxi o etoxi,

R^{Z2} significa hidrógeno, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), heterociclilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros o

10 significa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), amino, mono- o di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-amino, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carbonilamino, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carbonilamino, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-sulfinilo, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-sulfonilo, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), fenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros o un grupo de la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^{\text{Z5}}\text{R}^{\text{Z6}}$, así como hasta tres veces con flúor,

pudiendo estar el sustituyente alcoxi mencionado a su vez sustituido hasta tres veces con flúor,

y en la que

15 los grupos heterociclilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), oxo, hidroxilo y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)

y

los grupos fenilo mencionados y los grupos heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), trifluorometilo y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$),

20 y en la que

R^{Z5} y R^{Z6} , son iguales o diferentes, y representan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o

25 R^{Z5} y R^{Z6} , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un aza-heterociclo de 5 o 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N u O y puede estar sustituido con alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), oxo, hidroxilo o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o

R^{Z1} y R^{Z2} , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 5 a 10 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie N u O y puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o diferente, con alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), oxo, hidroxilo y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$),

30 R^{Z3} significa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), que puede estar sustituido con cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$) o hasta tres veces con flúor, o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo, o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), y

R^{Z4} significa hidrógeno, metilo o ciclopropilo

R^1 representa ciano,

35 R^2 representa hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-sulfonilo, que en cada caso pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor, o un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-NH-R}^4$, en la que

R^4 significa hidrógeno, metilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo,

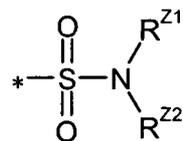
y

R³ representa hidrógeno o flúor,

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

Son particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

5 Z representa una agrupación de sulfonamida de la fórmula



en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

R^{Z1} significa hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo,

10 R^{Z2} significa hidrógeno, ciclopropilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros

o

significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetilamino, ciclopropilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o un grupo de la fórmula -C(=O)-NR^{Z5}R^{Z6},

15 pudiendo estar los sustituyentes metoxi y etoxi mencionados, a su vez, sustituidos hasta tres veces con flúor,

y en la que

los grupos heterociclilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi y etoxi

20 y

los grupos heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi y etoxi

y en la que

25 R^{Z5} y R^{Z6}, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o metilo o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina, o

R^{Z1} y R^{Z2} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina,

R¹ representa ciano,

R₂ representa hidrógeno, metilo, metilsulfonilo o el grupo de la fórmula -CH₂-C(=O)-NH₂,

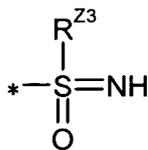
30 y

R³ representa hidrógeno,

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

Son también particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

Z representa una agrupación de sulfoximina de la fórmula



en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

5 R^{Z3} significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con ciclopropilo o hasta tres veces con flúor, o ciclopropilo,

R^1 representa ciano,

R_2 representa hidrógeno, metilo, metilsulfonilo o el grupo de la fórmula -CH₂-C(=O)-NH₂,

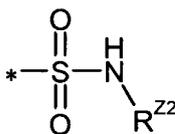
y

R^3 representa hidrógeno,

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

Son muy particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

Z representa una agrupación de sulfonamida de la fórmula



en la que

15 * indica el punto de unión con el anillo de fenilo

R^{Z2} representa hidrógeno, metilo o el grupo de la fórmula -CH₂-C(=O)-NH₂,

R^1 representa ciano,

R^2 representa hidrógeno, metilo o metilsulfonilo,

y

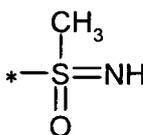
20 R^3 representa hidrógeno,

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

Son también muy particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I)

en la que

Z representa una agrupación de sulfoximina de la fórmula



25

en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

R^1 representa ciano,

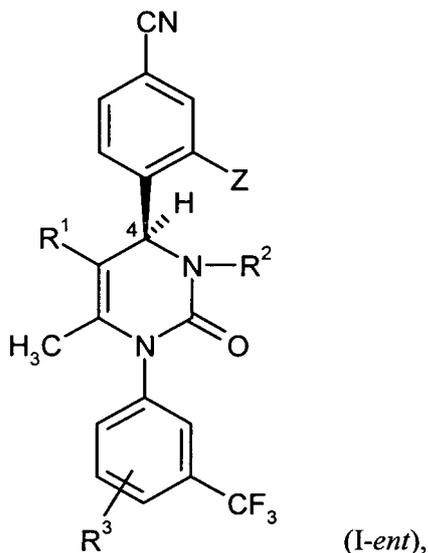
R^2 representa hidrógeno, metilo o metilsulfonilo,

y

R³ representa hidrógeno,

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

5 Tienen particular importancia compuestos según la fórmula (I) con la configuración S indicada en la fórmula (I-ent) en la posición 4 del anillo de dihidropirimidinona



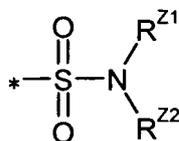
en la que Z, R₁, R₂ y R₃ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Las definiciones de restos dadas en particular en las combinaciones o combinaciones preferentes de restos respectivas se sustituyen de forma discrecional, independientemente de las combinaciones de restos dadas respectivas, también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Son muy particularmente preferentes combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia indicados anteriormente.

15 Otro objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos según la invención de la fórmula (I), en la que

Z representa una agrupación de sulfonamida de la fórmula

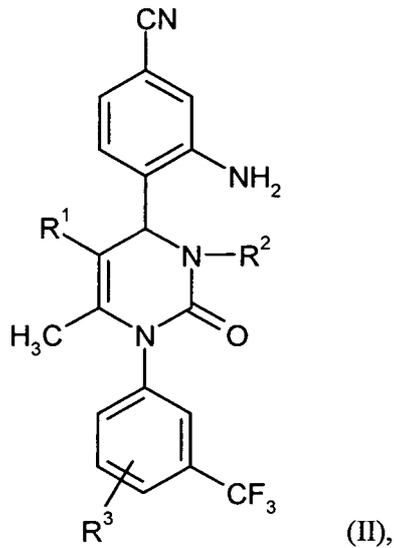


en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

20 R^{Z1} y R^{Z2} tienen los significados indicados anteriormente,

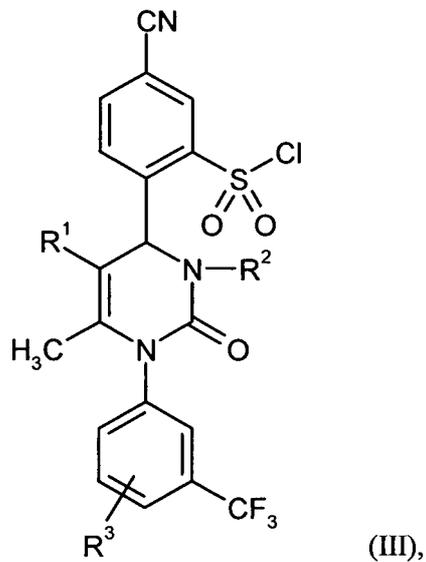
caracterizado porque, se transforma en primer lugar un derivado de anilina de la fórmula (II)



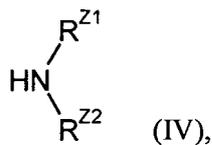
en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados anteriormente,

con nitrito de sodio y ácido clorhídrico en la sal de diazonio correspondiente, a continuación en una reacción en un recipiente se hace reaccionar con dióxido de azufre en presencia de cloruro de cobre(I) para dar un sulfocloruro de la fórmula (III)

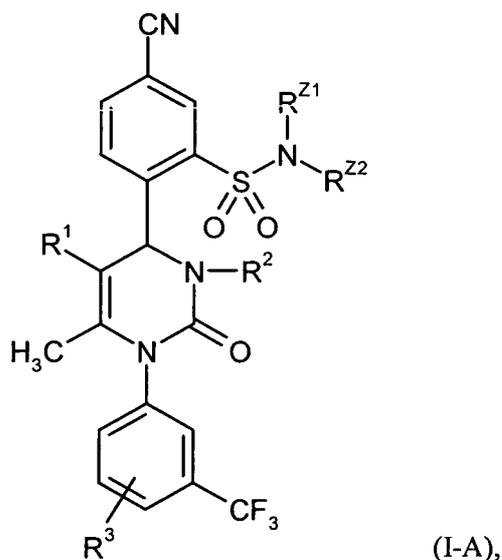
5



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados anteriormente,
y este después reacciona con una amina de la fórmula (IV)



10 en la que R^{Z1} y R^{Z2} tienen los significados indicados anteriormente,
dado el caso en presencia de una base auxiliar para dar sulfonamida de la fórmula (I-A)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{Z1} y R^{Z2} tienen los significados indicados anteriormente,

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

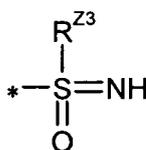
La diazotización y la sulfocloración subsiguiente se realizan en la etapa del procedimiento (II) \rightarrow (III) según procedimientos comunes para el experto habituales, transformando en primer lugar el derivado de anilina de la fórmula (II) mediante reacción con nitrito de sodio en ácido clorhídrico acuoso a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en la sal de diazonio, que después se hace reaccionar adicionalmente *in situ* a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ con una solución de dióxido de azufre en ácido acético en presencia de cloruro de cobre(I) como catalizador.

Disolventes inertes para la formación de sulfonamida en la etapa del procedimiento (III) + (IV) \rightarrow (I-A) son disolventes orgánicos habituales, que no sufren ninguna modificación en las condiciones de reacción. Entre los mismos se incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, triclorometano o clorobenceno, u otro disolvente tal como acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible usar mezclas de dichos disolventes. Preferentemente, se usan tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano o 1,2-dicloroetano.

La reacción (III) + (IV) \rightarrow (I-A) se lleva a cabo habitualmente en presencia de una base auxiliar. Para ello son adecuadas, particularmente, bases de aminas orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina; preferentemente se usan trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. No obstante, dado el caso, la reacción también puede realizarse con un exceso de la amina (IV), sin añadir adicionalmente una base auxiliar.

La etapa del procedimiento (II) + (IV) \rightarrow (I-A) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción puede realizarse a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo entre 50 y 500 kPa), generalmente se trabaja a presión normal. Otro objetivo de la invención es un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según la invención en el que

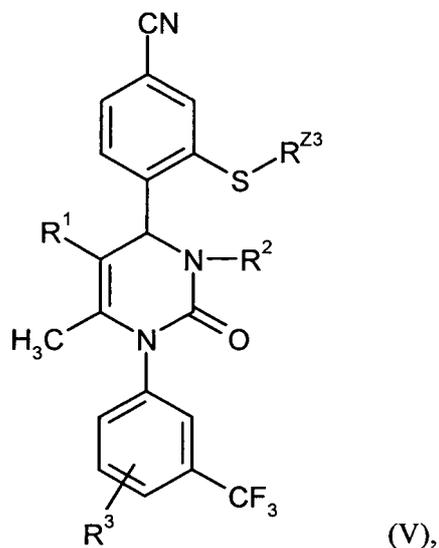
Z representa una agrupación de sulfoximina de la fórmula



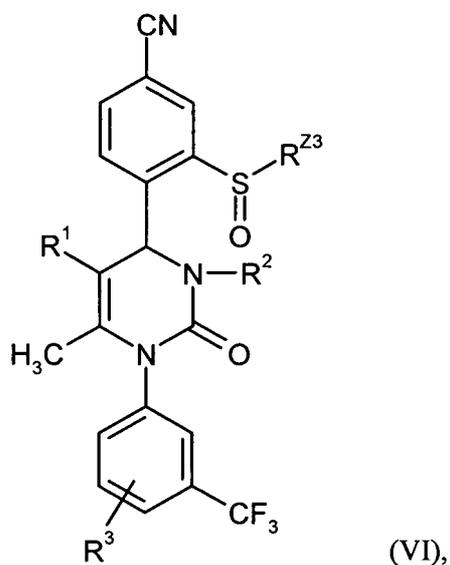
en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

R^{Z3} tiene el significado mencionado anteriormente,
 caracterizado porque, se oxida en primer lugar un derivado de feniltioéter de la fórmula (V)



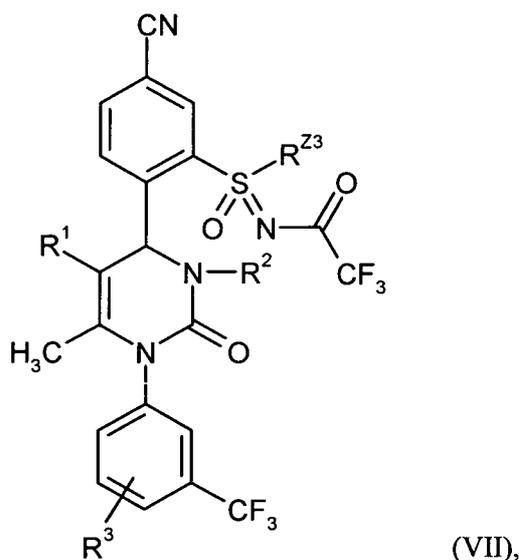
5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{Z3} tienen los significados indicados anteriormente,
 con peróxido de hidrógeno, un ácido nítrico o un peryodato para dar el sulfóxido de la fórmula (VI)



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{Z3} tienen los significados indicados anteriormente,

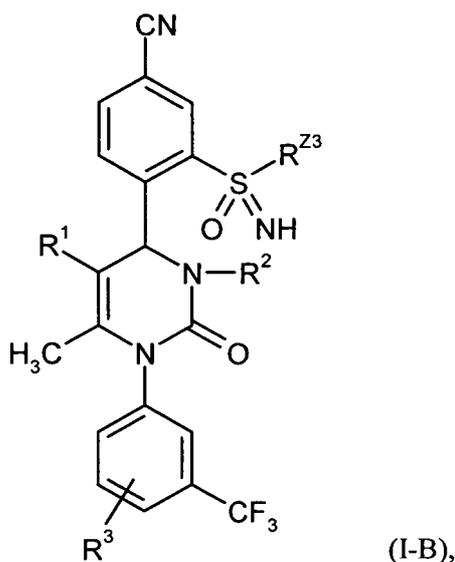
a continuación se hace reaccionar con 2,2,2-trifluoroacetamida y (diacetoxiyodo)-benceno en presencia de acetato de rodio(II) dimérico como catalizador y óxido de magnesio como base para dar una *N*-acil-sulfoximina de la fórmula (VII)

10



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{Z3} tienen los significados indicados anteriormente,

y el grupo trifluoroacetilo de (VII) se disocia después en condiciones básicas para dar sulfoximina de la fórmula (I-B)



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{Z3} tienen los significados indicados anteriormente,

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

10 Como oxidantes para la etapa del procedimiento (V) \rightarrow (VI) son adecuados, particularmente, compuestos peroxo orgánicos o inorgánicos. Entre los mismos se incluyen, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, dado el caso con la acción conjunta de un catalizador, perácidos tales como ácido peracético o ácido *m*-cloroperbenzoico, o sales de dichos compuestos tales como peryodato de sodio. Preferentemente se usa peróxido de hidrógeno, en presencia de metiltioxorenio como catalizador, o peryodato de sodio.

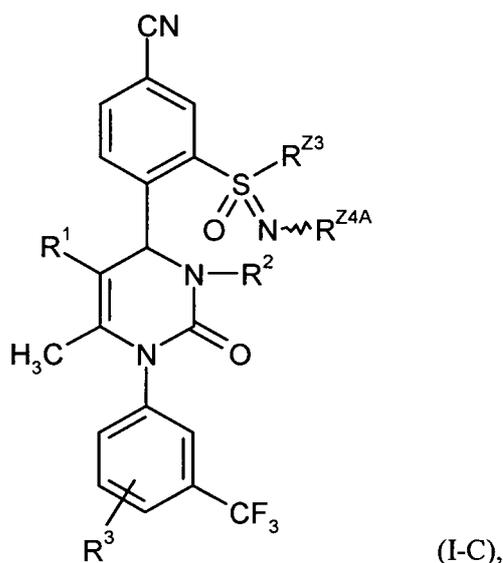
15 La oxidación (V) \rightarrow (VI) se lleva a cabo preferentemente en disolventes alcohólicos tales como metanol o etanol, dado el caso con la adición de agua, a un intervalo de temperaturas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La transformación del sulfóxido (VI) para dar *N*-trifluoroacetil-sulfoximina (VII) se realiza según un procedimiento descrito en la literatura mediante una reacción de iminación oxidativa catalizada con metal con 2,2,2-trifluoroacetamida y (diacetoxiyodo)-benceno en presencia de acetato de rodio(II) dimérico como catalizador y óxido

de magnesio como base [véase H. Okamura y C. Bolm, *Org. Lett.* 6 (8), 1305-1307 (2004)]. La reacción se lleva a cabo preferentemente en diclorometano como disolvente a un intervalo de temperatura de 0 °C a +40 °C.

5 La disociación del grupo trifluoroacetilo en la etapa del procedimiento (VII) → (I-B) se realiza de un modo habitual mediante tratamiento con un carbonato o hidróxido alcalino en un disolvente alcohólico o acuoso. Preferentemente se usa carbonato de potasio en metanol o mezclas de acetonitrilo/metanol. La reacción se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de -10 °C a +30 °C.

Los derivados de sulfoximina según la invención de la fórmula (I-C)



en la que R¹, R², R³ y R^{Z3} tienen los significados indicados anteriormente

10 y

R^{Z4A} representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆) pueden obtenerse mediante reacción de los compuestos (I-B) descritos anteriormente con un compuesto de la fórmula (VIII)



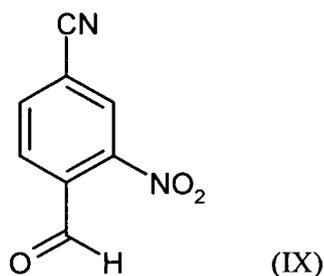
en la que R^{Z4A} tiene el significado indicado anteriormente

15 y

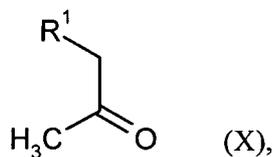
X¹ representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, terc-butilato de sodio o de potasio o hidruro de sodio o de potasio. A este respecto, dado el caso puede ser ventajoso usar un catalizador de transferencia de fase, tal como bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de benciltrietilamonio [véase, por ejemplo, C.R. Johnson y O.M. Lavergne, *J. Org. Chem.* 58 (7), 1922-1923 (1993)].

20 Los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse, por ejemplo, de forma análoga a procedimientos descritos en la literatura, condensando 4-ciano-2-nitrobenzaldehído de la fórmula (IX)

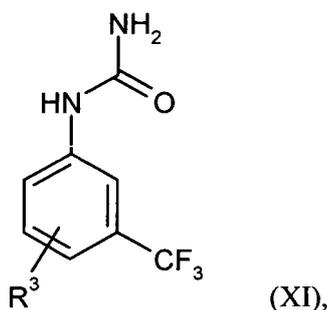


en presencia de un ácido o un anhídrido de ácido en una reacción en un recipiente de 3 componentes o secuencialmente con un compuesto de cetona de la fórmula (X)

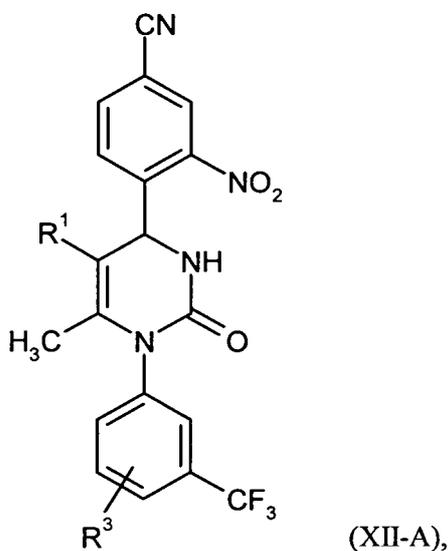


en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente,

5 y un derivado de fenilurea de la fórmula (XI)



en la que R³ tiene el significado indicado anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (XII-A)



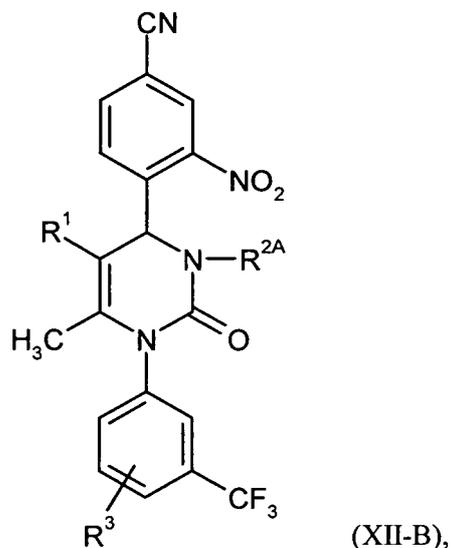
10 en la que R¹ y R³ tienen los significados indicados anteriormente, este en el caso de que el resto R² de la fórmula (I) no represente hidrógeno, se hace reaccionar en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (XIII) R^{2A}-X² (XIII),



en la que R^{2A} tiene el significado indicado anteriormente para R², pero no representa hidrógeno,

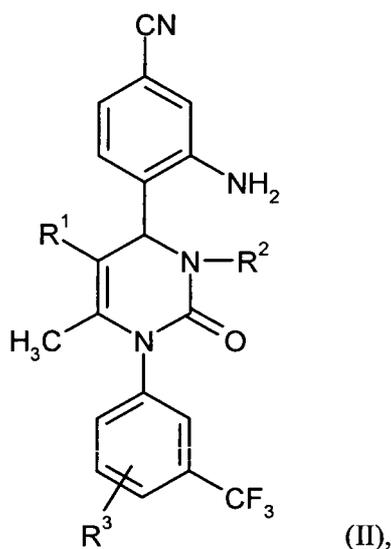
y

15 X² representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato, para dar un compuesto de la fórmula (XII-B)



en la que R^1 , R^{2A} y R^3 tienen los significados indicados anteriormente

y el compuesto de nitro de la fórmula (XII-A) o (XII-B) se reduce después para dar el derivado de anilina de la fórmula (II)



5

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados anteriormente.

Para la etapa del procedimiento $(IX) + (X) + (XI) \rightarrow \square$ (XII-A) son disolventes adecuados los disolventes orgánicos habituales que no sufren ninguna modificación en las condiciones de reacción. Entre los mismos se incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o tetrahydrofurano, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, triclorometano o clorobenceno, u otro disolvente tal como acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida. También es posible usar mezclas de dichos disolventes. Preferentemente se usan metil-terc-butiléter, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano.

15 Como ácido para la etapa del procedimiento $(IX) + (X) + (XI) \rightarrow \square$ (XII-A) son adecuados ácidos o anhídridos de ácidos inorgánicos u orgánicos. A los mismos pertenecen preferentemente ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido trifluoroacético, ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos fosfónicos o anhídridos o ésteres de ácidos fósforo o de ácido fosfónico tales como poli(ácido fosfórico) o éster trietilico del ácido fosfórico, poli(éster etílico del ácido fosfórico), pentóxido de fósforo o anhídrido de ácido propanofosfónico. Preferentemente se usa éster

20

trietílico del ácido fosfórico en combinación con pentóxido de fósforo. Los ácidos se usan en general en una cantidad de 0,25 mol a 100 mol, con respecto a 1 mol del compuesto (X). La etapa del procedimiento (IX) + (X) + (XI) → (XII-A) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +150 °C, preferentemente de +50 °C a +100 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo entre 50 y 500 kPa); generalmente se trabaja a presión normal.

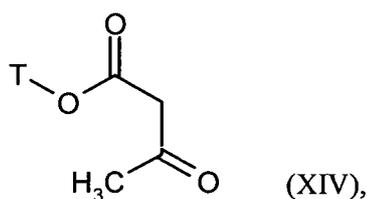
Para la etapa del procedimiento (XII-A) + (XIII) → □ (XII-B) son disolventes adecuados los disolventes orgánicos habituales que no sufren ninguna modificación en las condiciones de reacción. Entre los mismos se incluyen, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, triclorometano o clorobenceno, u otro disolvente tal como acetona, metiletilcetona, metilterc-butilcetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). También es posible usar mezclas de dichos disolventes. Se usan preferentemente tetrahidrofurano, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida.

Com base para la etapa del procedimiento (XII-A) + (XIII) → □ (XII-B) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A las mismas pertenecen particularmente carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio, de calcio o de cesio, alcoholatos alcalinos tales como terc-butilato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, amidas tales como bis(trimetilsilil)amida de litio o de potasio o diisopropilamida de litio (LDA), aminas orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, o bases de fosfaceno (denominadas "bases de Schwesinger") tales como, por ejemplo, P1-*t*-Bu, P2-*t*-Bu o P4-*t*-Bu. Preferentemente se usan carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o bis(trimetilsilil)amida de litio; son particularmente preferentes hidruro de sodio y bis(trimetilsilil)amida de litio. La base, en general, se usa en una cantidad de 0,1 a 10 moles, preferentemente en una cantidad de 1 mol a 3 moles, con relación a 1 mol del compuesto de fórmula (XII-A).

La etapa del procedimiento (XII-A) + (XIII) → □ (XII-B) se lleva a cabo, en general, en un intervalo de temperatura de -78 °C a +100 °C, preferentemente de -78 °C a +80 °C, de modo particularmente preferente de -78 °C a +25 °C. La reacción puede realizarse a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo entre 50 y 500 kPa); generalmente se trabaja a presión normal.

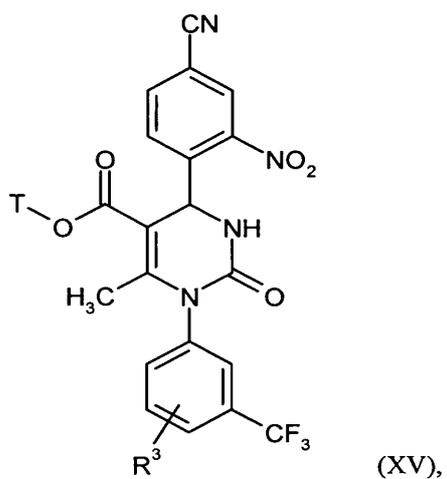
La reducción del compuesto de nitro (XII-A) o (XII-B) para dar el derivado de anilina (II) se realiza según procedimientos estándar mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio o de platino habitual; preferentemente se usa paladio sobre carbón activo. La hidrogenación puede realizarse a presión de hidrógeno normal o aumentada; generalmente se trabaja a presión normal. La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente en disolventes alcohólicos tales como metanol o etanol, dado el caso usando codisolventes inertes tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano o acetato de etilo.

En el caso de que el resto R¹ de la fórmula (I) represente ciano, puede usarse según una variante del procedimiento, en lugar del compuesto (X), también un acetoacetato de etilo de la fórmula (XIV)

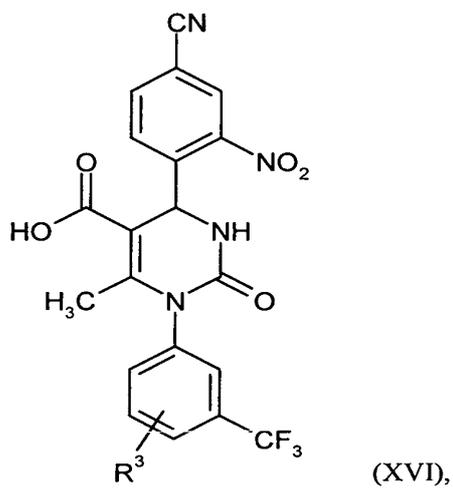


en la que T representa alquilo (C₁-C₄) o alilo,

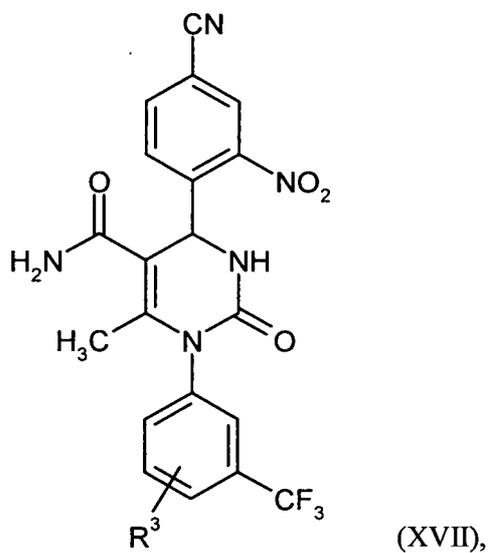
en la reacción de condensación con los compuestos (IX) y (XI); el producto de la fórmula (XV) resultante



en la que R^3 y T tienen los significados indicados anteriormente, puede transformarse después según procedimientos estándar mediante una disociación de éster en ácido carboxílico de la fórmula (XVI)



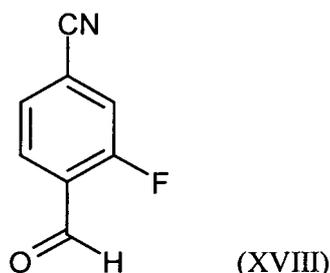
- 5 en la que R^3 tiene el significado indicado anteriormente, transformándolo a continuación en la carbonamida primaria de la fórmula (XVII)



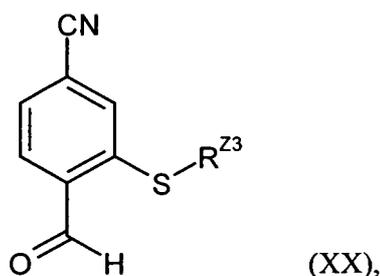
en la que R^3 tiene el significado indicado anteriormente,

y deshidratación posterior de la agrupación amida para dar 5-ciano-dihidropirimidinona de la fórmula (XII-A) [$R^1 = CN$] (véase el esquema de reacción 1 siguiente).

- 5 Los compuestos de la fórmula (V) pueden prepararse de un modo análogo, haciendo reaccionar en primer lugar 4-ciano-2-fluorobenzaldehído de la fórmula (XVIII)



con un tiol de la fórmula (XIX) R^{Z3} -SH (XIX), en la que R^{Z3} tiene el significado indicado anteriormente, en presencia de una base para dar benzaldehído sustituido con 2-sulfanilo de la fórmula (XX)



- 10 en la que R^{Z3} tiene el significado indicado anteriormente y este después se hace reaccionar adicionalmente a cambio del compuesto (IX) según la secuencia de reacción descrita anteriormente (IX) + (X) + (XI) \rightarrow □(XII-A) \rightarrow □(XII-B) o (IX) + (XIV) + (XI) \rightarrow □(XV) \rightarrow □(XVI) \rightarrow □(XVII) \rightarrow □(XII-A) (véase el esquema de reacción 2 siguiente).

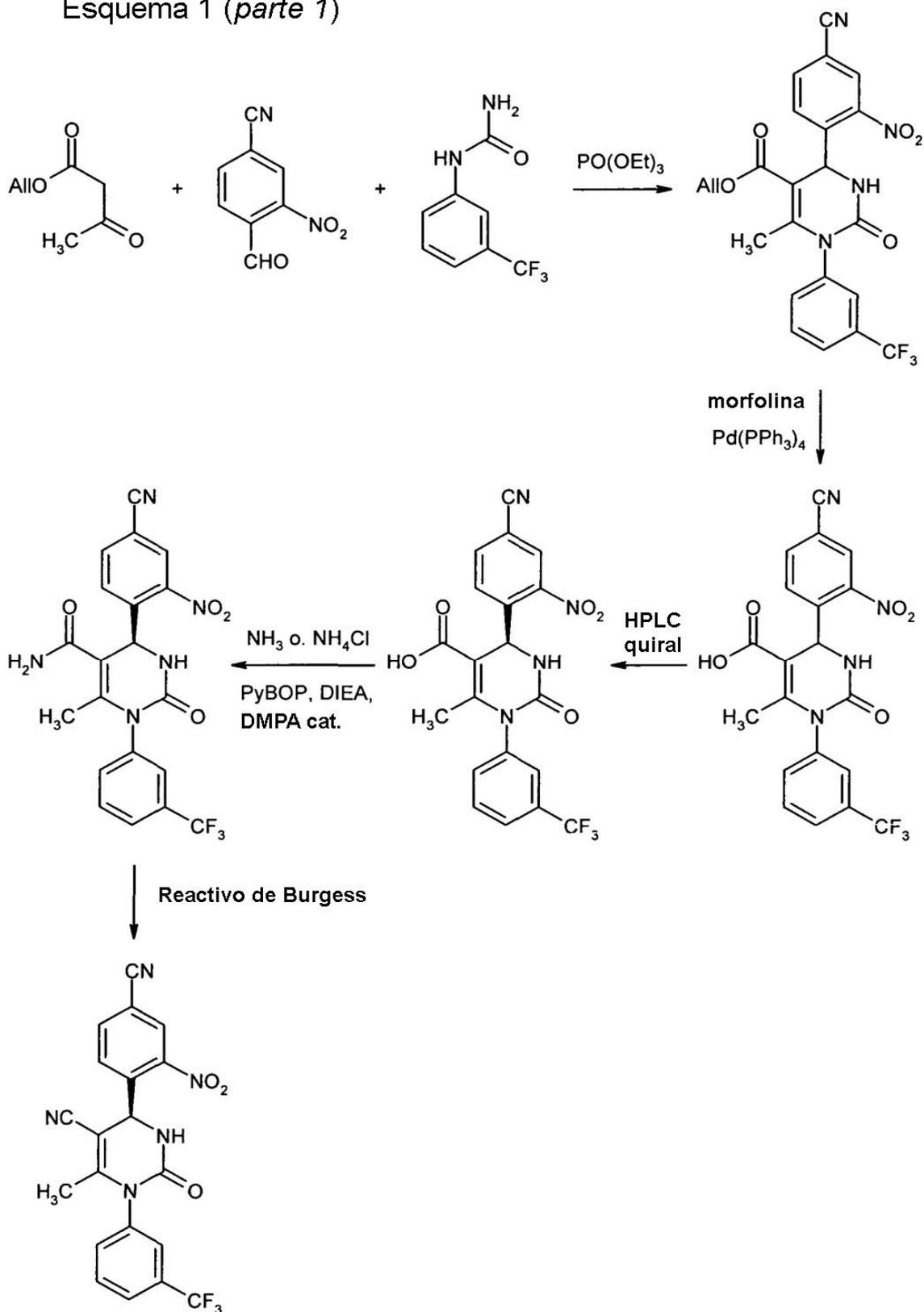
Otros compuestos según la invención de la fórmula (I) también pueden prepararse, si es adecuado, transformando grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los indicados con R^{Z1} y R^{Z2} , a partir de otros compuestos de la fórmula (I) obtenidos según el procedimiento anterior. Estas transformaciones se llevan a cabo según procedimientos conocidos por el experto y comprenden por ejemplo reacciones tales como reacciones de sustitución nucleófila o electrófila, reacciones de acoplamiento mediadas con metales de transición (por ejemplo, reacción de Suzuki, de Heck o de Hartwig-Buchwald), oxidación, reducción, hidrogenación, alquilación, acilación, aminación, hidrilación, eterificación, esterificación, disociación e hidrólisis de ésteres, formación de nitrilos, carbonamidas y carbamatos, así como introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

Puede realizarse una separación de los compuestos según la invención en los enantiómeros y/o diastereómeros correspondientes, si es necesario, a partir de los compuestos (I-A), (I-B) y (I-C) o ya a partir de los compuestos (II), (V), (VI) o (VII) o también de los intermedios (XII-A), (XII-B), (XV), (XVI) o (XVII) o sus análogos sustituidos con $R^{Z3}S$, transformándose adicionalmente estos intermedios después de forma separada correspondientemente en las etapas del procedimiento descritas anteriormente. Una separación de este tipo de los estereoisómeros puede llevarse a cabo mediante procedimientos habituales conocidos por el experto; preferentemente se usan procedimientos de cromatografía, particularmente de cromatografía HPLC en fase quiral.

Los compuestos de las fórmulas (IV), (VIII), (IX), (X), (XI), (XIII), (XIV), (XVIII) y (XIX) están disponibles comercialmente o son conocidos por la literatura como tales, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por la literatura.

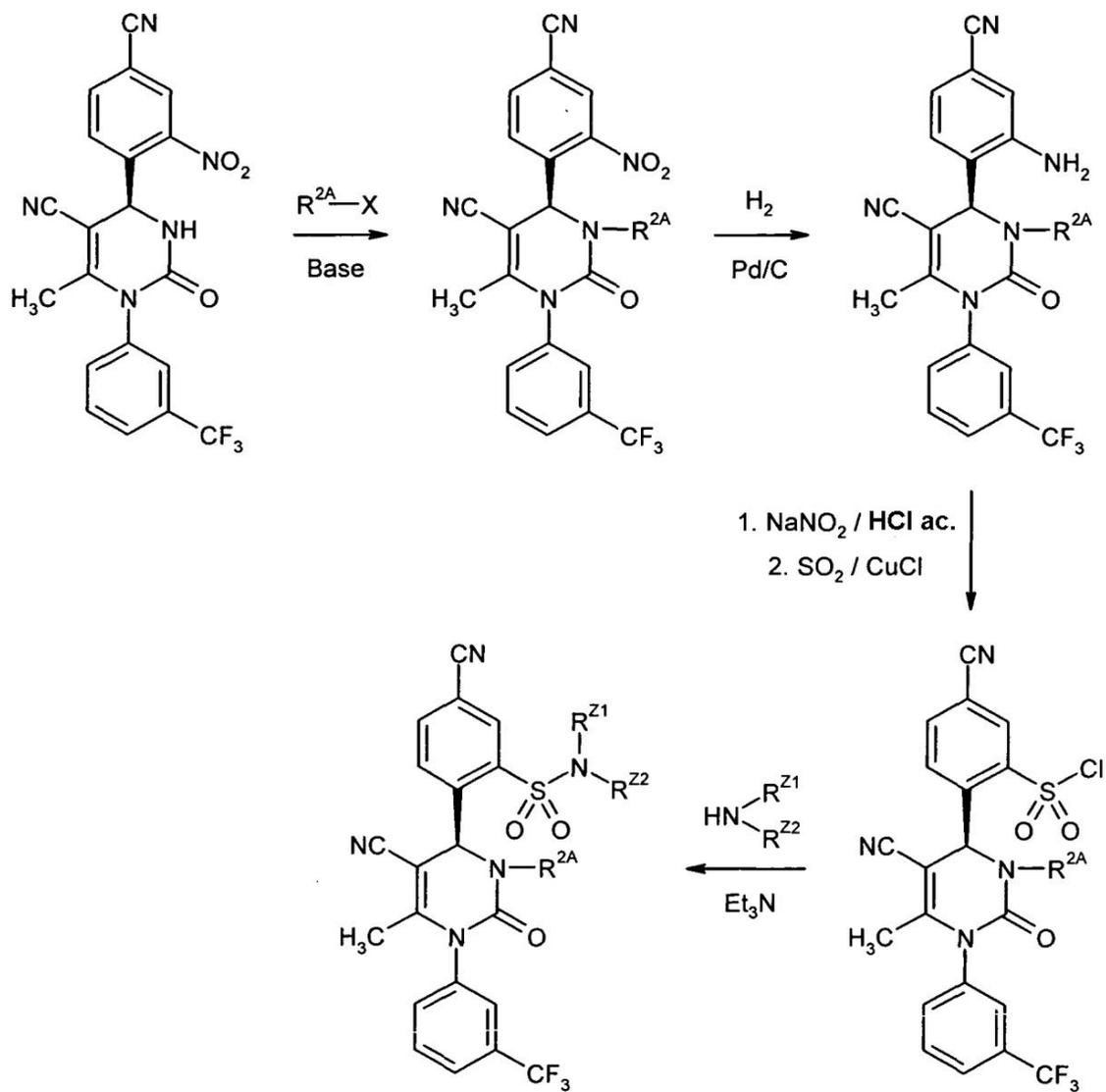
Los procedimientos descritos anteriormente pueden ilustrarse, a modo de ejemplo, mediante los esquemas de reacción siguientes:

Esquema 1 (parte 1)



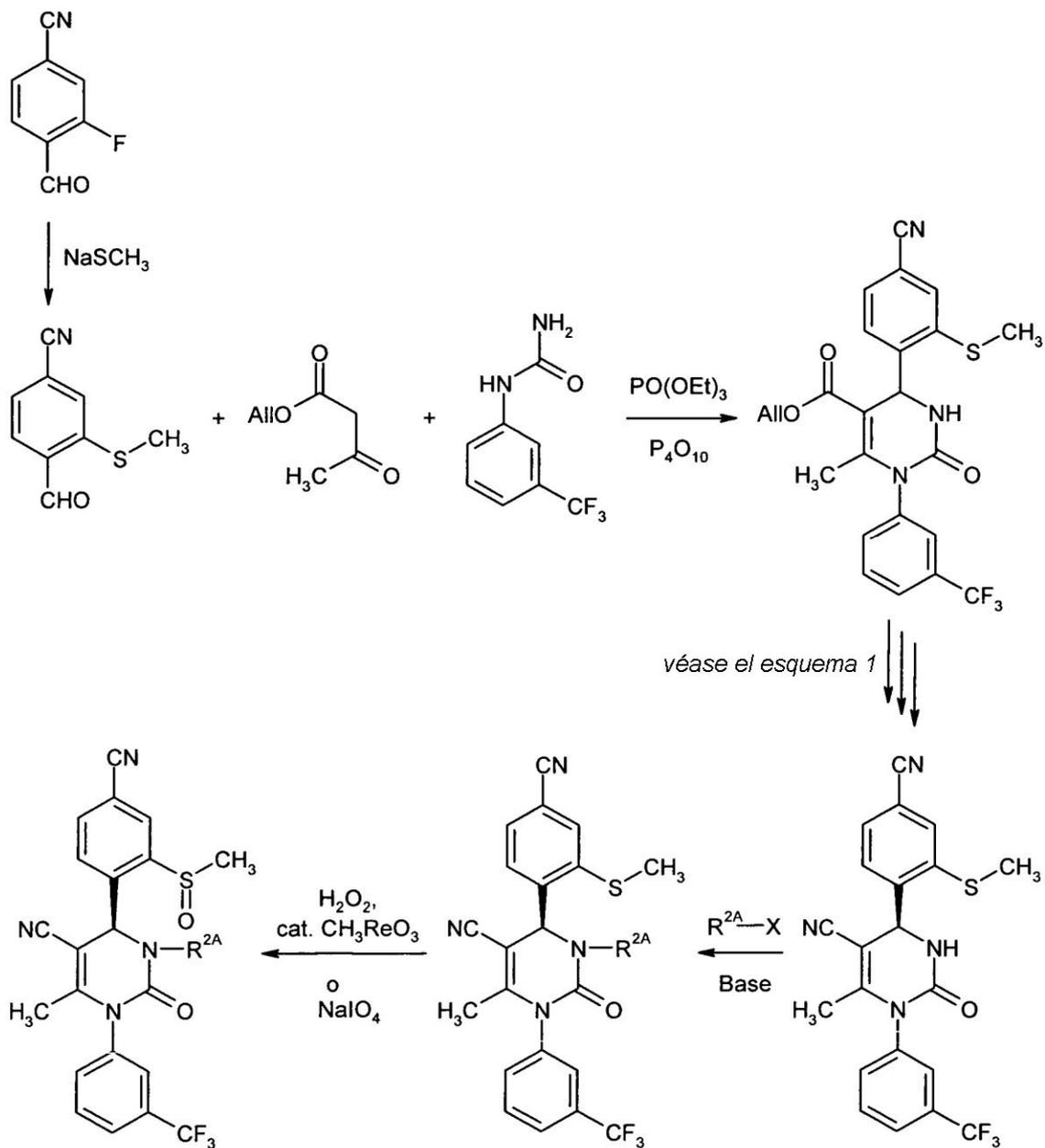
[All = alilo, reactivo de Burgess = hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil-trietilamonio (sal interna)]

Esquema 1 (parte 2)



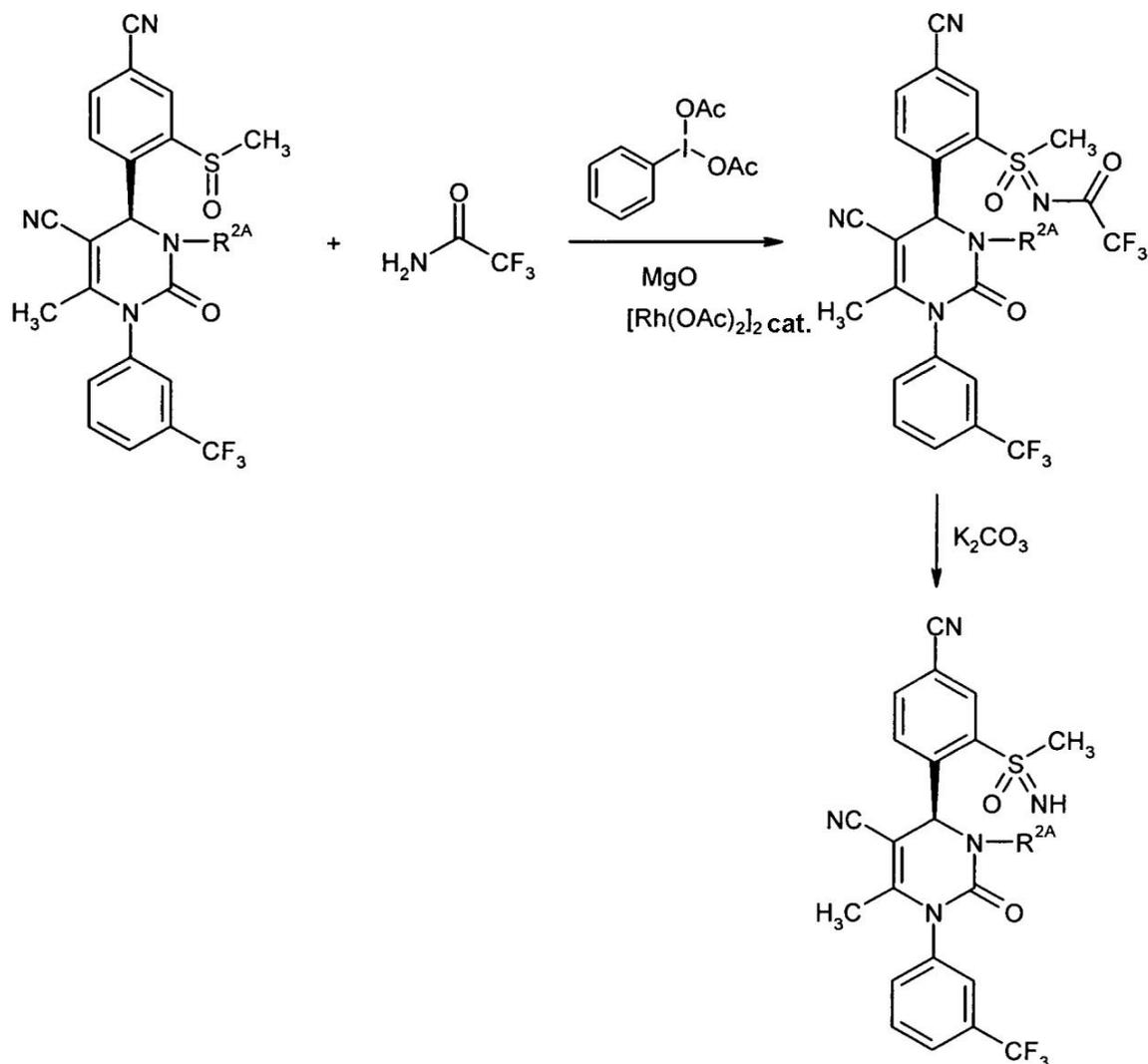
[X = halógeno]

Esquema 2 (parte 1)



[All = alilo; X = halógeno]

Esquema 2 (parte 2)



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

- 5 Los compuestos según la invención son inhibidores potentes de bajo peso molecular, no reactivos y selectivos de la elastasa neutrófila humana que, sorprendentemente, realizan una inhibición claramente más potente de estas proteasas en comparación con los compuestos conocidos del estado de la técnica. Además, los compuestos según la invención muestran una eliminación *in vitro* inesperada reducida frente a hepatocitos y disponen, con ello, de una estabilidad metabólica mejorada. Algunos de los compuestos según la invención poseen, además, una buena solubilidad en sistemas acuosos, lo que es ventajoso para su formulabilidad y/o administración por vía intravenosa.
- 10 Los compuestos según la invención son adecuados, por lo tanto, en una medida particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y procesos patológicos, en particular aquellos en los que está implicada la elastasa neutrófila (HNE) con respecto a un suceso inflamatorio y/o a una reconstrucción tisular o vascular.

- 15 A los mismos pertenecen en el sentido de la presente invención, en particular, enfermedades tales como la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome disneico agudo (SDA), lesión pulmonar aguda (LPA), deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por fumar cigarrillos), fibrosis quística (FQ), síndrome coronario agudo (SCA), inflamaciones del músculo cardíaco (miocarditis) y otras enfermedades cardíacas autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), infarto de miocardio, choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca, aneurismas, septicemia (SRIS), fallo multiorgánico
- 20 (SDMO, FMO), arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (EII, EC,

CU), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoideas, enfermedades cutáneas inflamatorias así como enfermedades oculares inflamatorias.

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

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

reacciones de rechazo después de trasplantes de órganos y para la cicatrización de heridas y angiogénesis en particular en heridas crónicas.

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

- 5 Otro objetivo de la presente invención es el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- 10 Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

- 20 Los compuestos según la invención pueden usarse solos, o cuando sea necesario, en combinación con otros principios activos. Por lo tanto, son otro objeto de la presente invención medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Se pueden mencionar como principios activos adecuados para combinación, por ejemplo y preferentemente:

- 25 • compuestos inhibidores de la cascada de transducción de señales, tales como, por ejemplo, del grupo de los inhibidores de tirosinquinasa, en particular del grupo de inhibidores de la tirosinquinasa y/o serina/treoninquinasa;
- compuestos que inhiben la degradación y la modificación estructural de la matriz extracelular, por ejemplo y preferentemente inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP), particularmente inhibidores de estromelisin, colagenasas, gelatinasas y agreganasas (a este respecto sobre todo de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13), así como metaloelastasas (MMP-12);
- 30 • compuestos que bloquean la formación de serotonina en su receptor, por ejemplo y preferentemente antagonistas del receptor 5-HT_{2b};
- nitratos orgánicos y donantes de NO como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO de inhalación;
- 35 • estimuladores de la guanilato ciclasa soluble independientes de NO, pero dependientes de hemo, como en particular los compuestos que se describen en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- activadores de guanilatociclasa soluble independientes de NO y hemo, tales como, en particular, los compuestos que se describen en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- 40 • análogos de prostaciclina, tales como, por ejemplo y preferentemente, iloprost, beraprost, treprostnilo o epoprostenol,
- compuestos que inhiben la epoxidhidrolasa soluble (EHs), tales como, por ejemplo, N,N'-diclohexilurea, ácido 12-(3-adamantan-1-il-ureido)-dodecanoico o 1-adamantan-1-il-3-{5-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]pentil}-urea;
- 45 • compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, como por ejemplo etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), tales como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- 50 • agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;

- principios activos que reducen la tensión arterial, por ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopectidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de quinasa rho, así como diuréticos;
- 5 • agentes con acción broncodilatadora, por ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas del receptor betaadrenérgico, tales como particularmente albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, formoterol o salmeterol, o del grupo de los anticolinérgicos, tales como particularmente bromuro de ipratropio;
- agentes con acción antiinflamatoria, por ejemplo y preferentemente del grupo de los glucocorticoides tales como particularmente prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona; y/o
- 10 • sustancias que modifican el metabolismo de las grasas, por ejemplo y preferentemente del grupo de agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de colesterol sintasa como por ejemplo y preferentemente inhibidores de HMG CoA reductasa o escualeno sintasa, los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR gamma y/o PPAR delta, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína (a).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de quinasa, tal como, por ejemplo y preferentemente, borteomib, canertinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, lonafarnib, pegaptinib, pelitinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, tandutinib, tipifarnib, vatalanib, fasudilo, lonidamina, leflunomida, BMS-3354825 o Y-27632.

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

Se entiende por agentes con actividad antitrombótica preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas.

25 En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, como por ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

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

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

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa tal como, por ejemplo y preferentemente, rivaroxabán, DU-176b, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

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

Se entiende por agentes reductores de la tensión arterial preferentemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoide, así como diuréticos.

45 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio tal como, por ejemplo y preferentemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptores alfa-1 tal como, por ejemplo y preferentemente, prazosina.

50 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptor beta tal como, por ejemplo y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol,

metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con antagonistas de angiotensina AII tales como, por ejemplo y preferentemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

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

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

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

15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de mineralocorticoides tales como, por ejemplo y preferentemente, espironolactona o eplerenona.

En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de quinasa rho tales como, por ejemplo y preferentemente, fasudilo, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A o BA-1049.

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

25 Por sustancias que modifican el metabolismo de las grasas se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de colesterol sintasa como inhibidores de HMG CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR gamma y/o PPAR delta, inhibidores de absorción de colesterol, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína (a).

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

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

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de escualeno sintasa, como por ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.

40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo y preferentemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo y preferentemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT130.

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

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de PPAR-delta tal como, por ejemplo y preferentemente, GW501516 o BAY 68-5042.

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

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

5 En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un adsorbente de ácidos biliares polimérico, como por ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.

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

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

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

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

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

20 Para la aplicación por vía oral son adecuados según el estado de la técnica formas de aplicación de buen funcionamiento que suministran los compuestos según la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o retardantes o insolubles que controlan la liberación de los compuestos según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la
25 cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda) grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración por vía parenteral puede tener lugar evitando la etapa de reabsorción (por vía, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía
30 parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo las formas farmacéuticas para inhalación (inhaladores de polvo, nebulizadores, aerosoles), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones
35 óticas y oftalmológicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Son preferentes la administración por vía oral o parenteral, particularmente la administración por vía oral, la aplicación por vía intravenosa o por inhalación.

40 Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de aplicación indicadas. Esto puede realizarse de un modo conocido por sí mismo mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes incluyen, entre otras sustancias, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, poli(oleato de oxisorbitán)), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros
45 sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o el aroma.

En general, se considera ventajoso administrar, en el caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En el caso de administración por vía oral, la dosis asciende aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y, de forma muy particularmente preferente, a
50 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas y, concretamente, en función del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparado y del punto temporal o del intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos se debe
55

superar el límite superior indicado. En caso de administrar cantidades más grandes puede ser recomendable repartir las mismas entre varias dosis individuales durante el día.

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

- 5 Los datos de porcentaje en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos de que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de diluyentes y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen, a menos de que se indique lo contrario.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

- 10 Ac acetilo
- aq. acuoso, solución acuosa
- c concentración
- cat. catalítico
- CCF cromatografía en capa fina
- 15 IQD ionización química directa (en EM)
- dest. destilado
- DIEA *N,N*-diisopropiletilamina
- DMAP 4-*N,N*-dimetilaminopiridina
- DMF dimetilformamida
- 20 DMSO dimetilsulfóxido
- d.t. del valor teórico (en rendimientos)
- ee exceso enantiomérico
- ent enatioméricamente puro, enantiómero
- eq. equivalente(s)
- 25 ESI ionización por electropulverización (en EM)
- Et etilo
- CG-EM espectroscopia de masas acoplada a cromatografía de gases
- h hora(s)
- HATU hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio
- 30 HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
- conc. concentrado
- CL-EM espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
- Me metilo
- min minuto(s)
- 35 MPLC cromatografía líquida a presión media
- EM espectroscopía de masas
- MTBE metil-terc-butiléter
- RMN espectroscopía de resonancia nuclear
- Pd/C paladio sobre carbón activo

- Ph fenilo
- PyBOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio
- cuant. cuantitativo (en rendimientos)
- rac racémico, racemato
- 5 TA temperatura ambiente
- T_r tiempo de retención (en HPLC)
- P.f.: punto de fusión
- tBu terc-butilo
- TFA ácido trifluoroacético
- 10 TFAA anhídrido de ácido trifluoroacético
- THF tetrahidrofurano
- UV espectrometría ultravioleta
- comp. comparativo
- v/v relación volumen/volumen (de una solución)
- 15 **Procedimientos de HPLC, CG-EM y CL-EM:**
- Procedimiento 1 (CG-EM):
- Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (se mantiene 3 min).
- Procedimiento 2 (HPLC analítica):
- 20 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18,60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 9,0 min 90 % de B → 9,2 min 2 % de B → 10 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 3 (HPLC analítica):
- 25 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18,60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 6,5 min 90 % de B → 6,7 min 2 % de B → 7,5 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 4 (CL-EM):
- 30 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; caudal: 0,33 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 5 (CL-EM):
- 35 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,1 min 90% de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,01 min 90 % de A; caudal: 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 6 (CL-EM):
- 40 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 µ 30 mm x 3,0 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.
- Procedimiento 7 (CL-EM):

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

5 Procedimiento 8 (CL-EM):

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

10 Procedimiento 9 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A (caudal 2,5 ml/min) → 5,00 min 100 % de A; estufa: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

15 Procedimiento 10 (CL-EM):

Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A (caudal 2,5 ml/min); estufa: 55 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

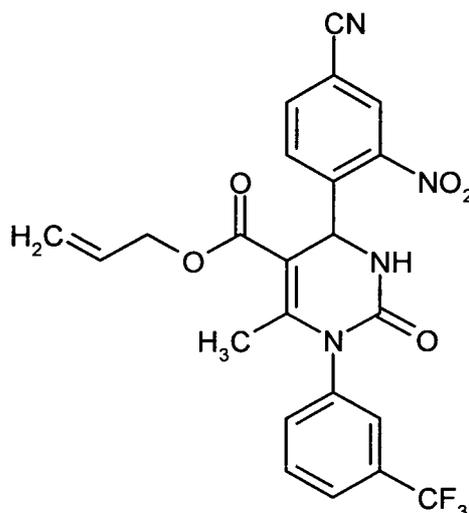
20 Procedimiento 11 (CL-EM):

Instrumento de EM: Waters ZQ 2000; Instrumento de HPLC: Agilent 1100, montaje de 2 columnas; automuestreador: HTC PAL; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 μm; eluyente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 0,2 min 95 % de A → 1,8 min 25 % de A → 1,9 min 10 % de A → 2,0 min 5 % de A → 3,2 min 5 % de A → 3,21 min 100 % de A → 3,35 min 100 % de A; estufa: 40 °C; caudal: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:

Ejemplo 1A

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



30 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón. Se dispuso acetoacetato de alilo (5,94 g, 41,5 mmol; 1,0 eq.) en THF (117 ml) a TA. A continuación se añadieron 4-ciano-2-nitrobenzaldehído (10,45 g, 70 % de pureza, 41,5 mmol; 1,0 eq.), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (8,48 g, 41,5 mmol) y éster trietilico del ácido fosfórico (17,7 g). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. Para el procesamiento se añadió primeramente agua helada y después se recogió en

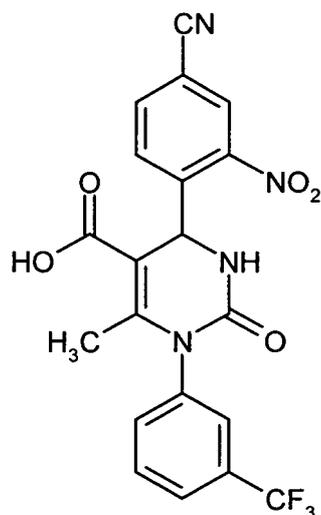
éster etílico del ácido acético (400 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se cristalizó a partir de agua caliente/isopropanol (2:1, ~400 ml). El sólido obtenido se agitó en dietiléter (60 ml), se filtró de nuevo con succión, se lavó con un poco de dietiléter y se secó a alto vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido (16,63 g, 82 % d. t.).

5 CL-EM (procedimiento 7): $T_r = 3,70$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 487,1 (100) $[M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,10 (s, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 7,70-7,90 (m, 4H), 8,10 (d ancho, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

Ejemplo 2A

Ácido (rac)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico



10

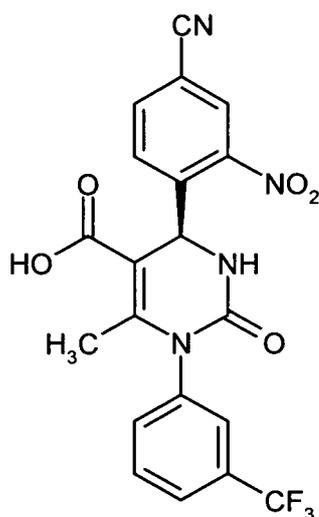
La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón. Se dispusieron (rac)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de alilo (15,0 g, 30,8 mmol) y morfolina (1,5 eq., 4,03 g, 46,3 mmol) en THF seco (300 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó varias veces (evacuación seguida de aireación con argón). En atmósfera de gas de protección se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,05 eq., 1,78 g, 1,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA (control de HPLC). La mezcla, después, se concentró y el residuo se recogió en éster etílico del ácido acético (700 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (500 ml) y con solución de cloruro de sodio saturada (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se cristalizó a partir de éster etílico del ácido acético y se secó a alto vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido (12,87 g, 93 % d. t.).

15

20 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,05 (s, 3H), 6,00 (d, 1H), 7,65-7,90 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 12,5 (s ancho, 1H).

Ejemplo 3A

Ácido (4R)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxílico

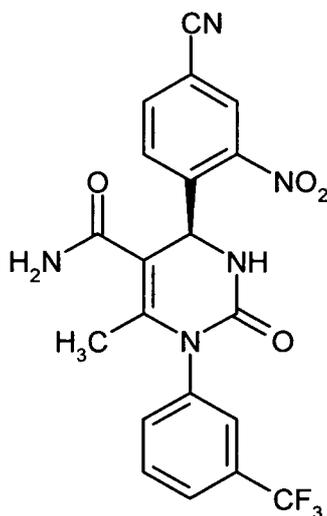


5 Se separó ácido (rac)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en sus enantiómeros [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-terc-butilamida); dimensiones de la columna: 670 mm x 40 mm; preparación de la muestra: 100 g de muestra disueltos en 2000 ml de THF; volumen de elución: 70 ml; eluyente: éster etílico del ácido acético/metanol 100:1 → □1:100; caudal: 80 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 260 nm]. Se obtuvieron 280 g (95 % d. t.; 99,6 % de ee) del enantiómero 4R.

10 El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó por cromatografía [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-L-leucina-terc-butilamida); dimensiones de la columna: 250 mm x 4,6 mm, eluyente: ester etílico del ácido acético/metanol 10:1; caudal: 2 ml/min; detección UV: 265 nm; $R_t = 1,38$ min].

Ejemplo 4A

(4*R*)-4-(4-Ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



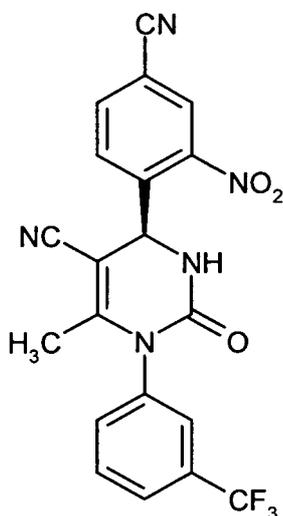
15 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón Se dispusieron ácido (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (6,0 g, 11,4 mmol, 85 % de pureza), DMAP (140 mg, 1,143 mmol; 0,1 eq.), DIEA (1,77 g, 13,7 mmol; 1,2 eq.) y PyBOP (7,14 g, 13,71 mmol; 1,2 eq.) en THF seco (34 ml) a TA, después de un corto periodo de agitación (15 min) se añadió solución de amoníaco 0,5 M en THF (5 eq., 57,1 mmol) y, a continuación, se agitó durante 1 h a TA. A la mezcla de reacción se añadió después éster etílico del ácido acético (250 ml). Se lavó la fase orgánica sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20: 1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (5,0 g, 98 % d. t.).

20

EM (ESIpos): m/z (%) = 446,2 (100) $[M+H]^+$.

Ejemplo 5A

(4*R*)-4-(4-Ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo

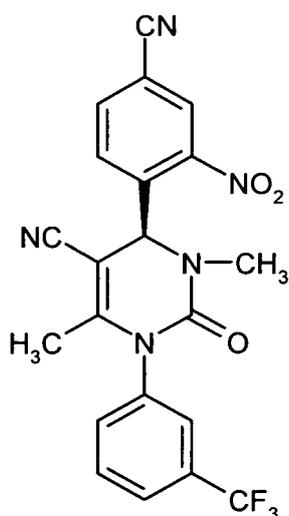


- 5 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón Se dispuso (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carboxamida (5,0 g, 10,1 mmol; 90 % de pureza) en THF seco (135 ml), se añadió hidróxido de metoxycarbonilsulfamoil-trietilamonio (Reactivo de Burgess; 3,85 g, 16,17 mmol; 1,6 eq.) y, a continuación, se agitó durante 2 h a TA. A la mezcla de reacción se añadió después éster etílico del ácido acético (300 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con solución de cloruro de sodio saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se cristalizó a partir de ciclohexano/éster etílico del ácido acético. Los cristales obtenidos se secaron a alto vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido (2,8 g, 65 % d. t.).
- 10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,75-8,25 (m, 6H), 8,35 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 6A

- 15 (4*R*)-4-(4-Ciano-2-nitrofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo



- La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón Se dispuso (4*R*)-4-(4-Ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (5,0 g, 11,7 mmol) en THF absoluto (500 ml) y se añadió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ una solución 1 M de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) en THF (13,5 ml, 13,5 mmol; 1,15 eq.). Después de 30 min de agitación se añadió yodo metano (8,30 g, 58,5 mmol; 5 eq.) en THF y la mezcla se agitó durante 16 h
- 20

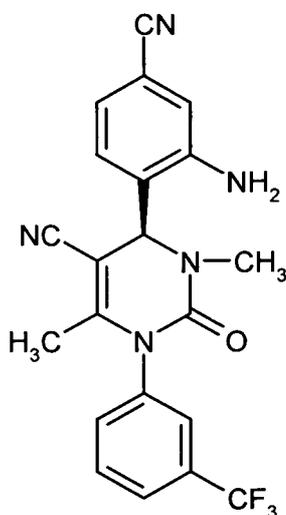
5 con calentamiento gradual de -78 °C a TA. La mezcla de reacción se concentró a continuación al vacío y, después, se añadió ácido clorhídrico 1 N (14,0 ml) y después MTBE (500 ml). Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua (2 x), solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, solución saturada de cloruro de amonio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido (4,3 g, 83 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,28$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 442,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 440,2 (50) $[M-H]^-$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,75-8,25 (m, 5H), 8,35 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

10 **Ejemplo 7A**

(4*R*)-4-(2-Amino-4-cianofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo

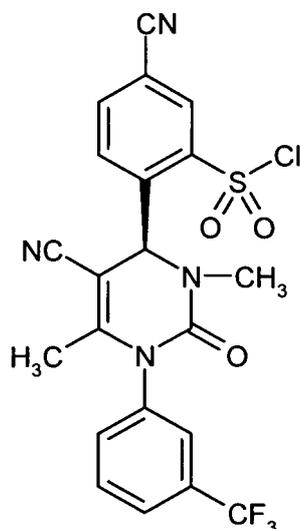


15 Se disolvió (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (6,0 g, 11,3 mmol) en atmósfera de argón en metanol (420 ml). A continuación se añadió paladio al 10 % sobre carbón activo (5,5 g) y se hidrogenó durante 5,5 h a TA y a presión normal (control por HPLC exacto). La mezcla de reacción se filtró después a través de tierra de diatomeas y el residuo del filtro se lavó con metanol (1000 ml). El filtrado se concentró y el producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 2:1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido (2,28 g, 40 % d. t.).

20 CL-EM (procedimiento 8): $T_r = 1,06$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 412,3 (80) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 410,3 (100) $[M-H]^-$

Ejemplo 8A

Cloruro de 5-ciano-2-((4*S*)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)benzenosulfonilo



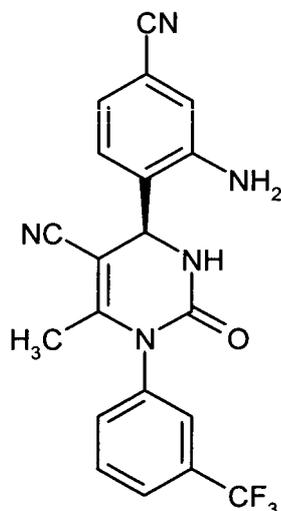
En atmósfera de argón se dispuso (4*R*)-4-(2-amino-4-cianofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (2,1 g, 5,1 mmol) en una mezcla 2:1:1 de ácido acético/ácido clorhídrico concentrado/agua (en total 50 ml) a -10 °C. A esto se añadió gota a gota lentamente una solución de nitrito de sodio (371 mg, 5,38 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla se agitó durante 40 min a -10 °C a -5 °C. Esta solución se añadió después a 45 ml de una suspensión saturada con dióxido de azufre de cloruro de cobre(I) enfriada previamente a -10 °C (101,4 mg, 1,0 mmol) en ácido acético glacial (44 ml). La preparación se agitó aproximadamente 30 min a 0 °C y después 1 h a +15 °C (control de la reacción por HPLC y CL-EM). La mezcla de reacción se enfrió después de nuevo a 0 °C y a continuación con pipeta se añadieron aproximadamente 300 ml de agua enfriada con hielo. El precipitado se separó por filtración y se recogió en éster etílico del ácido acético (150 ml). La solución se lavó dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo con un sólido (2,13 g, 77 % d. t., 92 % de pureza), que se usó sin purificación adicional en reacciones posteriores.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,378$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 495,1 (100) [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,75-8,00 (m, 6H), 8,10 (s, 1H).

Ejemplo 9A

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



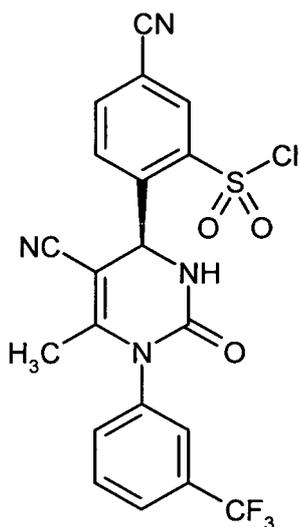
Se disolvió (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (39,5 g, 92,4 mmol) en atmósfera de argón en metanol (1.975 ml). A continuación se añadió paladio al 10 % sobre carbón activo (19,8 g) y se hidrogenó durante 2 h a TA y a presión normal (control por CCF exacto). La mezcla de reacción se filtró después a través de gel de sílice. El filtrado se concentró y el producto bruto obtenido se

sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 2:1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido (25,5 g, 68 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 10): $T_r = 2,21$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 398,2 (100) [M+H]⁺.

Ejemplo 10A

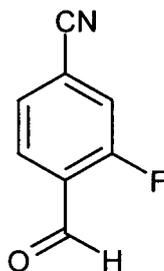
- 5 Cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)benzenosulfonilo



- 10 En atmósfera de argón se dispuso (4*R*)-4-(2-amino-4-cianofenil)-6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo (3,0 g, 7,55 μ mol) en una mezcla 2:1:1 de ácido acético/ácido clorhídrico concentrado/agua (en total 50 ml) a -10 °C. A esto se añadió gota a gota lentamente una solución de nitrito de sodio (547 mg, 7,93 mmol) en agua (6 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min a -10 °C. Esta solución se añadió después a una suspensión saturada con dióxido de azufre de cloruro de cobre(I) enfriada previamente a -10 °C (75 mg, 755 mmol, 0,1 eq.) en ácido acético glacial (60 ml). La preparación se agitó aproximadamente 60 min a -10 °C (temperatura inferior) y después se calentó lentamente en un periodo de 3 h a +15 °C (control de la reacción por HPLC y CL-EM). La mezcla de reacción se enfrió después de nuevo a 0 °C y a continuación con pipeta se añadieron aproximadamente 300 ml de agua enfriada con hielo. La fase acuosa se extrajo varias veces con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se obtuvo con un sólido (1,67 g, 73 % de pureza por CL-EM, 32 % d. t.) y se usó sin purificación adicional en reacciones posteriores.
- 15
- 20 CL-EM (procedimiento 6): $T_r = 2,52$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 481,0 (100) [M+H]⁺.

Ejemplo 11A

3-Fluoro-4-formilbenzonitrilo



- 25 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón. Se disolvieron 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (121 g, 895 mmol) y *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal (245 g, 2,06 mol) en DMF (1,8 litros) y se agitó durante la noche a reflujo. El contenido del matraz se vertió después en agua (2 litros) y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en THF/agua (1:1, 2,7 litros). Se añadió peryodato de sodio (503 g, 2,35 mol) y se

agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se separó el precipitado obtenido, obteniéndose el filtrado, que se extrajo varias veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron y se concentraron dando un aceite. Este se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/diclorometano 6:4, después 4:6, por último diclorometano puro). Las fracciones de producto se purificaron. Se obtuvieron 28,0 g (20 % d.t.) del compuesto objetivo como un sólido cristalino blanco.

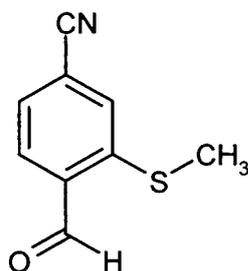
5

CG-EM (procedimiento 1): $T_r = 3,63$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 149,0 (48) $[M]^+$, 150,0 (5) $[M+H]^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,89 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,11 (d, 1 H), 10,24 (s, 1H).

Ejemplo 12A

10 4-Formil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo



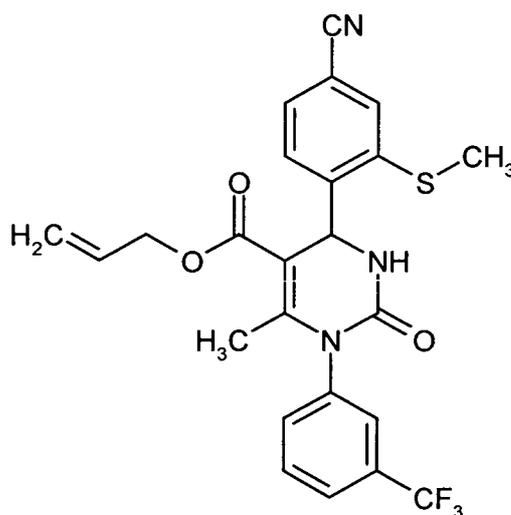
3-Fluor-4-formilbenzonitrilo (2,00 g, 13,4 mmol) se disolvió en DMSO (27 ml) y se añadió con enfriamiento en baño de hielo metanotiolato de sodio (1,50 g, 21,5 mmol). Se agitó durante 45 min y después se diluyó con agua (100 ml). El producto precipitado a este respecto se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 1,36 g (51 % d.t.) del compuesto objetivo como un sólido cristalino amarillo.

15

CG-EM (procedimiento 1): $T_r = 5,90$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 177,0 (100) $[M]^+$, 178,0 (11) $[M+H]^+$.

Ejemplo 13A

Éster alílico del ácido (rac)-4-(4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



20

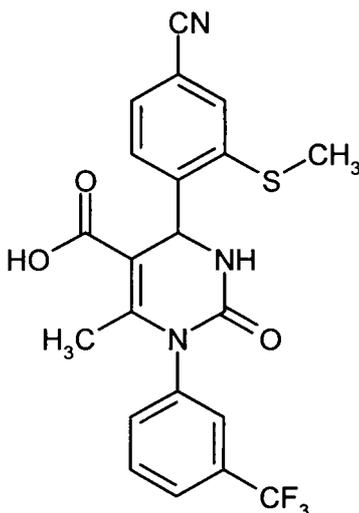
La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón. Se agitaron éster trietílico del ácido fosfórico (1,46 g, 8,04 mmol) y pentóxido de difósforo (761 mg, 5,36 mmol) durante la noche a 50 °C. Después se diluyó con MTBE (27 ml) y se añadieron 4-formil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo (1,18 g, 6,70 mmol), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (1,37 g, 6,70 mmol), así como acetoacetato de alilo (1,43 g, 10,1 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Para el

procesamiento se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se suspendió en dietiléter y después se filtró. Se obtuvieron 978 mg (19 % d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,37$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 488,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 486,2 (65) $[M-H]^-$

5 **Ejemplo 14A**

Ácido (rac)-4-(4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

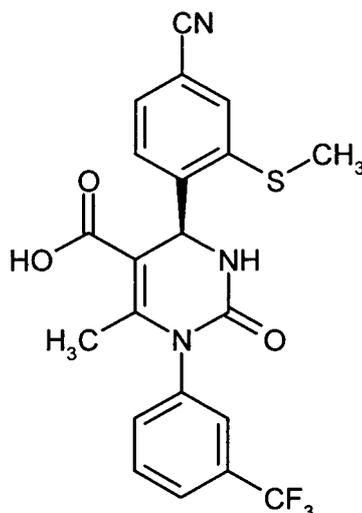


10 Se disolvió ester alílico del ácido (rac)-4-(4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (750 mg, 1,54 mmol) en THF (10 ml) y se añadió morfolina (201 mg, 2,308 mmol). La mezcla de reacción se saturó con argón (se hizo pasar argón durante 30 min). A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (7,47 mg, 0,006 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Debido a que después del control por HPLC solo se observó poca reacción, se añadió de nuevo tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (7,47 mg), 0,006 mmol) y se agitó durante otras 3 h a TA. El contenido del matraz se filtró después a través de tierra de diatomeas y el residuo se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se cristalizó a partir de dietiléter (15 ml). Los cristales se separaron por filtración y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 663 mg (96 % d.t.) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,10$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 448,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 446,3 (100) $[M-H]^-$

20 **Ejemplo 15A**

Ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



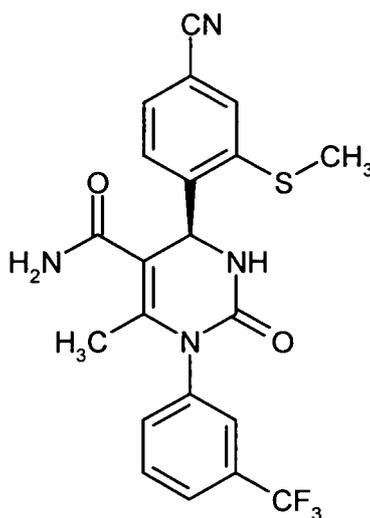
5 Se separó ácido (rac)-4-(4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (663 mg, 1,48 mmol) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en sus enantiómeros [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacrilóil-D-leucina-ciclopropilmetilamida); dimensiones de la columna: 670 mm x 40 mm; preparación de la muestra: la muestra se disolvió en 20 ml de metanol/acetato de etilo 1:3; volumen de inyección: 15 ml; gradiente de elución: acetato de etilo (100 %) → □ metanol (100 %); caudal: 80 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 260 nm]. Se obtuvieron 279 mg (84% d. t.; 96 % de ee) del enantiómero 4S como un sólido amorfo incoloro.

HPLC (procedimiento 2): $T_r = 4,15$ min; EM (DCI / NH_3): $m/z = 448,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,07$ (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 5,80 (d, 1H), 7,62-7,83 (m, 7H), 8,02 (d, 1H). Valor de giro: $[\alpha]_{\text{Na}}^{20} = +14,0^\circ$ ($c = 0,210$ en DMF).

Ejemplo 16A

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



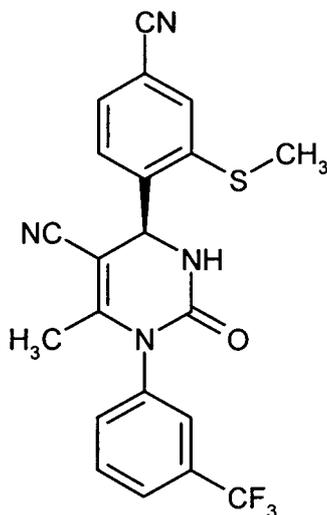
15 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón Se disolvió ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (240 mg, 0,536 mmol) en THF (5 ml) y se añadió PyBOP (419 mg, 0,805 mmol) y trietilamina (380 mg, 3,76 mmol). Después de un periodo de agitación corto se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de amonio (143 mg, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y el contenido del matraz se añadió después a ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético y las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N y con solución de cloruro de sodio saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 161 mg (67 % d.t.) del compuesto del título.

20

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 0,99$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 447,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 445,3 (100) $[M-H]^-$

Ejemplo 17A

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



5

La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón. Se disolvió (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (95,0 mg, 0,213 mmol) en THF (4 ml) y se añadió hidróxido de metoxycarbonilsulfamoyl-trietilamonio (Reactivo de Burgess; 101 mg, 0,426 mmol). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, el control por HPLC indicó una reacción completa. Se diluyó con éster etílico del ácido acético (4 ml) y se añadió agua (1 ml). La mezcla se añadió después a una columna Extrelut[®] NT3 de Merck y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. Después de la concentración de las fracciones de producto se obtuvieron 96,0 mg (cuant.) del compuesto del título.

10

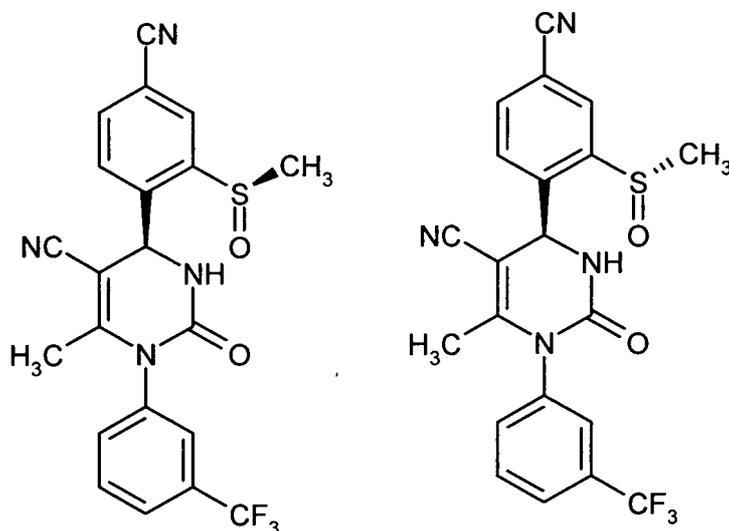
HPLC (procedimiento 3): $T_r = 4,61$ min; EM (DCI / NH_3): $m/z = 429,1$ ($M+H$)⁺, 446,1 ($M+NH_4$)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,80 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,67-7,89 (m, 7H), 8,28 (s, 1H).

15

Ejemplo 18A

(*R*_S,4*S*)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y (*S*_S,4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (mezcla de diastereómeros)



y

Procedimiento A:

Se disolvió (4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (55 mg, 0,13 mmol) en etanol (5,5 ml) y se añadió metiltrioxo-renio (3,20 mg, 0,013 mmol), así como peróxido de hidrógeno (16,0 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a TA, después se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 27 mg (47 % d.t.) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,05$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 445,0 (100) $[M+H]^+$. *Procedimiento B:*

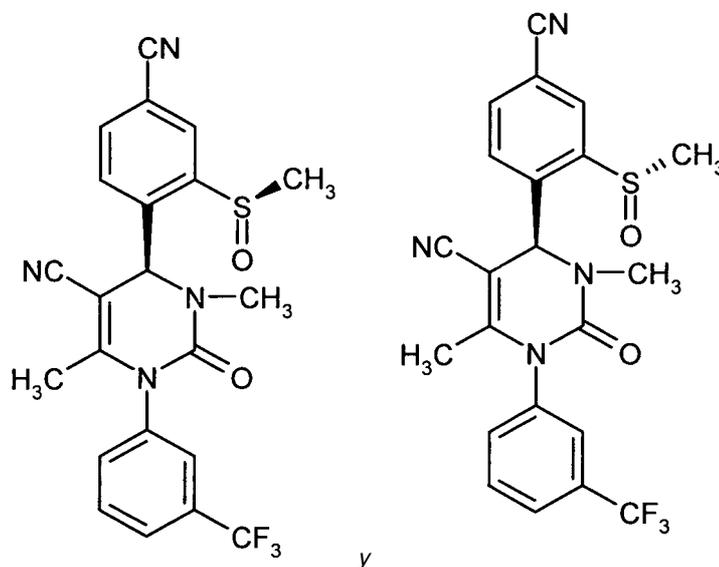
Se dispuso (4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (2,00 g, 4,67 mmol) en metanol/agua (4.4:1, ~40 ml), se añadió peryodato de sodio (1,90 g, 8,87 mmol; 1,9 eq.) y se agitó durante 16 h a 30 °C. A continuación se añadió de Nuevo peryodato de sodio (0,45 g, 2,10 mmol; 0,45 eq.) y la preparación se agitó durante otras 4 h a 50 °C (controlado por HPLC). La mezcla de reacción se añadió después a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (~200 ml) y se extrajo con éster etílico del ácido acético (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: ciclohexano → éster etílico del ácido acético). El compuesto objetivo se obtuvo como mezcla de diastereómeros en forma de un sólido incoloro (2,18 g, cuant.).

CL-EM (procedimiento 9): $T_r = 1,98$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 402,0 (100), 445,0 (60) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 400,1 (100), 443,1 (40) $[M-H]^-$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (2s, 3H), 2,85 (2s, 3H), 5,75 (2s, 1H), 7,70-8,50 (m, 8H).

Ejemplo 19A

(*R*_S,4*S*)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y (*S*_S,4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (mezcla de diastereómeros)



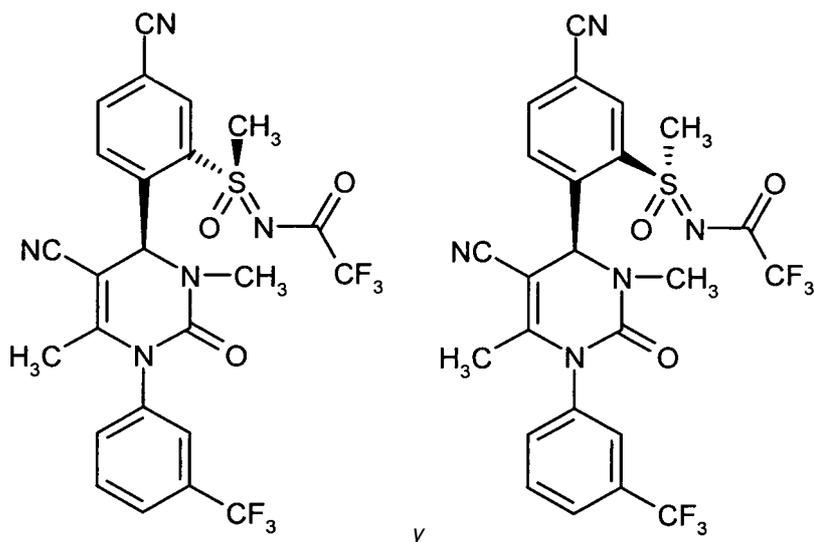
La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón. La mezcla de diastereómeros de (*R*_S,4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y (*S*_S,4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (535 mg, 1,2 mmol) se dispuso en THF absoluto (12 ml) y se añadió a -78 °C una solución 1 M de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) en THF (1,45 ml; 1,2 eq.). Después de 20 min de agitación se añadió a -78 °C yodometano (854 mg; 5 eq.) y la mezcla se agitó durante 16 h con calentamiento gradual de -78 °C a TA. La mezcla de reacción se concentró después al vacío, se añadió solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y, a continuación, se extrajo con éster etílico del ácido acético (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (488 mg, 88 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_r = 2,12$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 459,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 456,9 (100) $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (2s, 3H), 2,65 (2s, 3H), 2,90 (2s, 3H), 5,80 (2s, 1H), 7,70-8,20 (m, 6H), 8,45 (2s, 1H).

Ejemplo 20A

5 (R_S) - N -[(5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido- λ_6 -sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y (S_S) - N -[(5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido- λ_6 -sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (mezcla de diastereómeros)

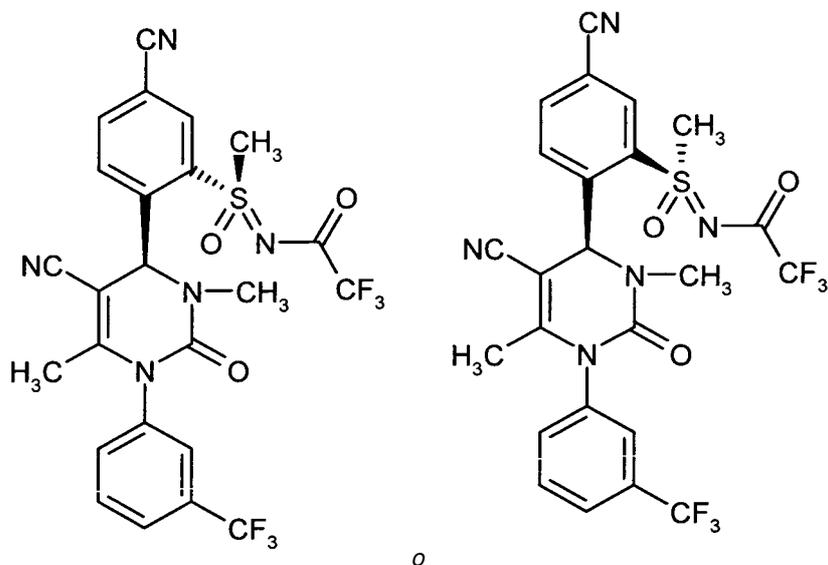


10 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón La mezcla de diastereómeros de $(R_S,4S)$ -4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y $(S_S,4S)$ -4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (488 mg, 1,1 mmol) se dispuso en diclorometano (10 ml) y se añadieron sucesivamente 2,2,2-trifluoroacetamida (241 mg, 2,13 mmol; 2,0 eq.), óxido de magnesio (172 mg, 4,26 mmol; 4,0 eq.), dímero de acetato de rodio(II) (24 mg, 53 μmol ; 0,05 eq.), así como (diacetoxiyodo)-benceno (514 mg, 1,60 mmol; 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se añadió de nuevo 2,2,2-trifluoroacetamida (120 mg, 1,06 mmol; 1,0 eq.), óxido de magnesio (86 mg, 2,13 mmol; 2,0 eq.), dímero de acetato de rodio(II) (12 mg, 27 μmol ; 0,025 eq.), así como (diacetoxiyodo)-benceno (257 mg, 798 μmol ; 0,75 eq.) y se agitó durante otras 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró después a través de tierra de diatomeas, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 80:20). Se obtuvo el compuesto del título como mezcla de diastereómeros en forma de un sólido (160 mg, 25 % d. t.).

20 CL-EM (procedimiento 4): R_t = 1,35 min y 1,37 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 570,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 567,9 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 21A

25 (R_S) - N -[(5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido- λ_6 -sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida o (S_S) - N -[(5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido- λ_6 -sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (diastereómero 1)

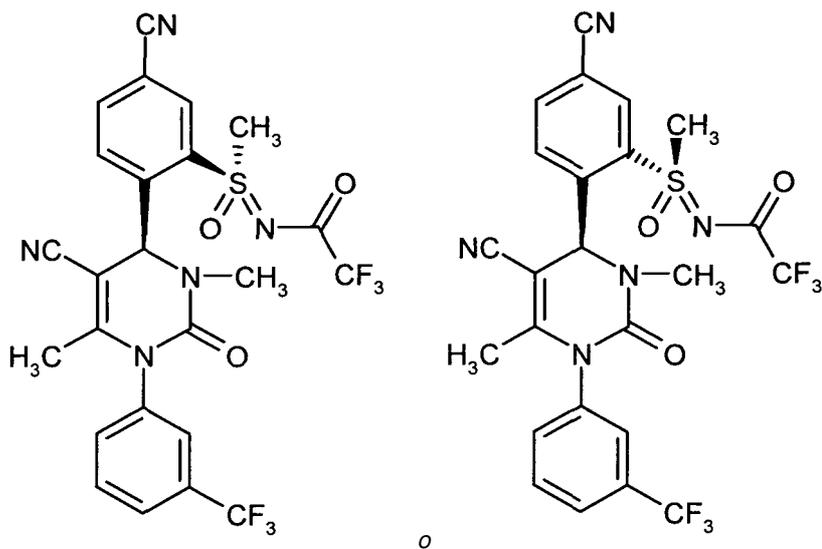


5 La mezcla de diastereómeros de (*R_S*)-*N*-[(5-ciano-2-((4*S*)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido-λ₆-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y (*S_S*)-*N*-[(5-ciano-2-((4*S*)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido-λ₆-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (160 mg) se separó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de eluyente ciclohexano → □ ciclohexano/éster etílico del ácido acético 45:55). El diastereómero 1 se obtuvo como la fracción que eluye más pronto (rendimiento: 52 mg).

CL-EM (procedimiento 4): *T_r* = 1,38 min; EM [ESIpos]: *m/z* (%) = 570,1 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): *m/z* (%) = 568,3 (100) [M-H]⁻

10 **Ejemplo 22A**

(*S_S*)-*N*-[(5-Ciano-2-((4*S*)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido-λ₆-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida o (*R_S*)-*N*-[(5-ciano-2-((4*S*)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido-λ₆-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (diastereómero 2)

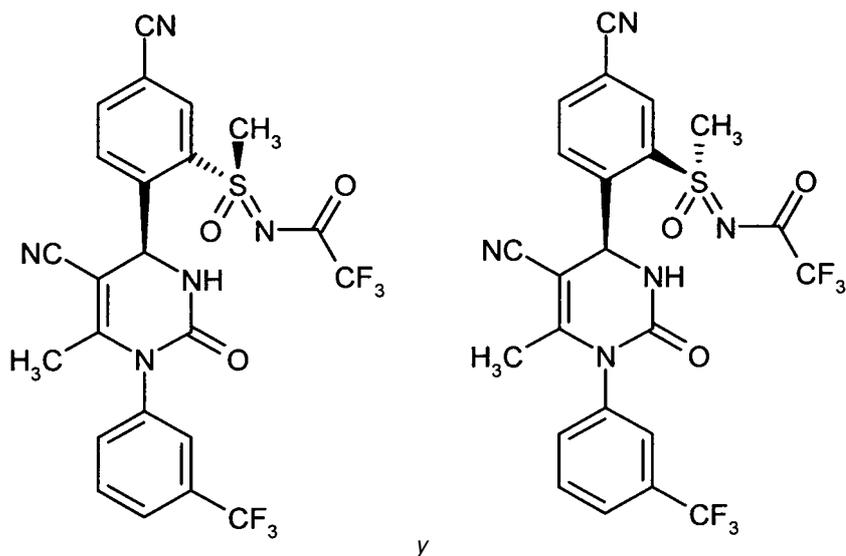


15 La mezcla de diastereómeros (*R_S*)-*N*-[(5-ciano-2-((4*S*)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido-λ₆-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y (*S_S*)-*N*-[(5-Ciano-2-((4*S*)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido-λ₆-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (160 mg) se separó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de eluyente ciclohexano → □ ciclohexano/éster etílico del ácido acético 45:55) El diastereómero 2 se obtuvo como la fracción que eluye más tarde (rendimiento: 68 mg).

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,35$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 570,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 568,4 (100) $[M-H]^-$

Ejemplo 23A

5 (R_S) - N -[(5-Ciano-2-[(4 S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il]fenil)(metil)oxido- λ_6 -sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y (S_S) - N -[(5-ciano-2-[(4 S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il]fenil)(metil)oxido- λ_6 -sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (mezcla de diastereómeros)



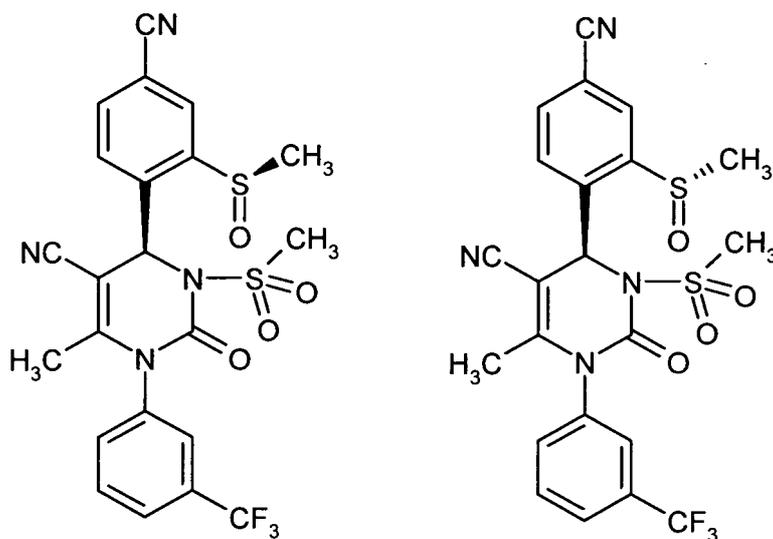
10 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón La mezcla de diastereómeros de $(R_S,4S)$ -4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y $(S_S,4S)$ -4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (600 mg, 1,35 mmol) se dispuso en diclorometano (13,5 ml) y se añadieron sucesivamente 2,2,2-trifluoroacetamida (305 mg, 2,7 mmol; 2,0 eq.), óxido de magnesio (217 mg, 5,4 mmol; 4,0 eq.), dímero de acetate de rodio(II) (29,8 mg, 68 μ mol; 0,05 eq.), así como (diacetoxiyodo)-benceno (652 mg, 2,03 mmol; 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se añadió de nuevo 2,2,2-trifluoroacetamida (152,6 mg, 1,35 mmol; 1,0 eq.), óxido de magnesio (109 mg, 2,7 mmol; 2,0 eq.), dímero de acetato de rodio(II) (15 mg, 34 μ mol; 0,025 eq.), así como (diacetoxiyodo)-benceno (326 mg, 1013 μ mol; 0,75 eq.) y se agitó durante otras 3 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: ciclohexano \rightarrow éster etílico del ácido acético). Se obtuvo el compuesto del título como mezcla de diastereómeros en forma de un sólido (485 mg, 65 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,28$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 556,0 (100) $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (2s, 3H), 4,00 (2s, 3H), 6,50 (2s, 1H), 7,70-8,55 (m, 8H).

Ejemplo 24A

25 $(R_S,4S)$ -4-[4-Ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfanil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y $(S_S,4S)$ -4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfanil)-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (mezcla de diastereómeros)



y

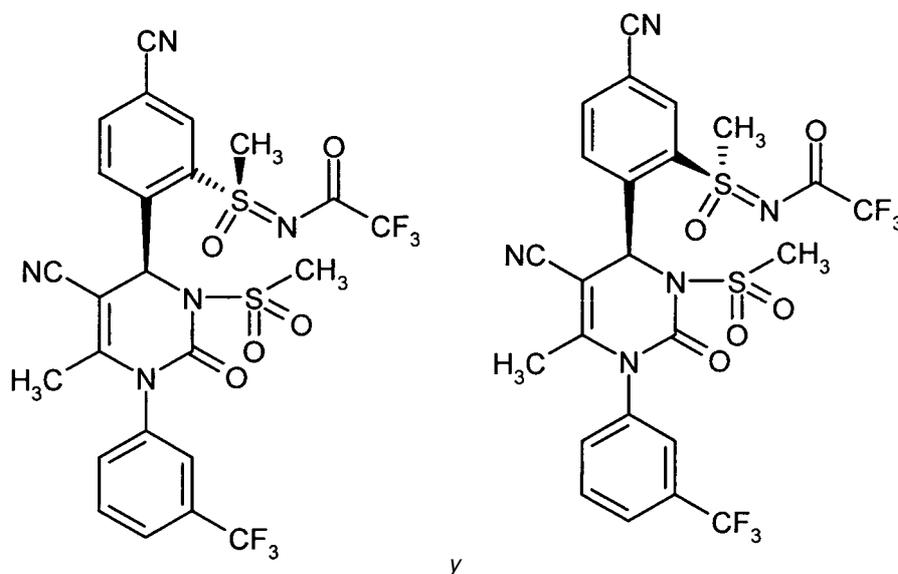
5 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón La mezcla de diastereómeros de (*R*_S,4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y (*S*_S,4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (444,4 mg, 1000 μmol) se dispuso en THF (10 ml) y se añadió a 0 °C hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 56 mg, 1400 μmol). Se calentó a TA y se agitó durante 20 min. A continuación se añadió gota a gota lentamente una solución de cloruro de metanosulfonilo (160,4 mg, 1400 μmol; 1,4 eq.) en THF (5 ml). Después de 16 h de tiempo de reacción se añadió de nuevo cloruro de metanosulfonilo (54 mg, 467 μmol; 0,47 eq.) y se agitó de nuevo durante 60 min a TA. A la mezcla de reacción se añadió después solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y, a continuación, se extrajo con éster etílico del ácido acético (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 → 80:20). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (245 mg, 47 % d. t.).

15 CL-EM (procedimiento 6): *T*_r = 2,20 min; EM [ESIpos]: *m/z* (%) = 522,9 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): *m/z* (%) = 440,9 (100), 520,9 (100) [M-H]⁻

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,80 (2s, 3H), 2,90 (2 s, 3H), ~3,40 (2 s, 3H), 6,40 (2 s, 1H), 7,75-8,20 (m, 6H), 8,50 (2 s, 1 H).

Ejemplo 25A

20 (*R*_S)-*N*-[(5-Ciano-2-((4*S*)-5-ciano-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido-λ₆-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y (*S*_S)-*N*-[(5-ciano-2-((4*S*)-5-ciano-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)fenil)(metil)oxido-λ₆-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (mezcla de diastereómeros)



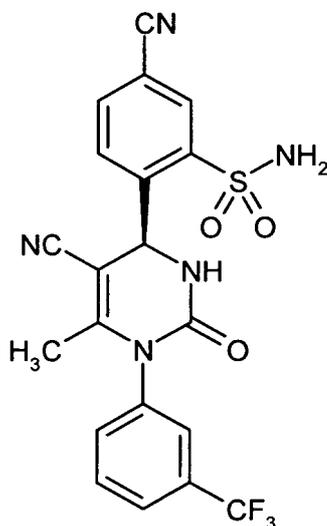
La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón La mezcla de diastereómeros de (*R_S*,4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y (*S_S*,4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (160 mg, 0,306 mmol) se dispuso en diclorometano (3 ml) y se añadieron sucesivamente 2,2,2-trifluoroacetamida (69 mg, 0,612 mmol; 2,0 eq.), óxido de magnesio (49,4 mg, 1,225 mmol; 4,0 eq.), dímero de acetato de rodio(II) (6,8 mg, 15 μmol; 0,05 eq.), así como (diacetoxiyodo)-benceno (147,9 mg, 0,459 mmol; 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se añadió de nuevo 2,2,2-trifluoroacetamida (34,6 mg, 0,306 mmol; 1,0 eq.), óxido de magnesio (24,7 mg, 0,612 mmol; 2,0 eq.), dímero de acetato de rodio(II) (3,4 mg, 8 μmol; 0,025 eq.), así como (diacetoxiyodo)-benceno (74 mg, 230 μmol; 0,75 eq.) y se agitó durante otras 24 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: ciclohexano → □ ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:2 → □ éster etílico del ácido acético). Se obtuvo el compuesto del título como mezcla de diastereómeros en forma de un sólido (25 mg, 8 % d. t., 61 % de pureza). Este producto se usó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

CL-EM (procedimiento 5): $T_r = 2,27$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 634,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 632,1 (100) $[M-H]^-$

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

20 5-Ciano-2-((4*S*)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

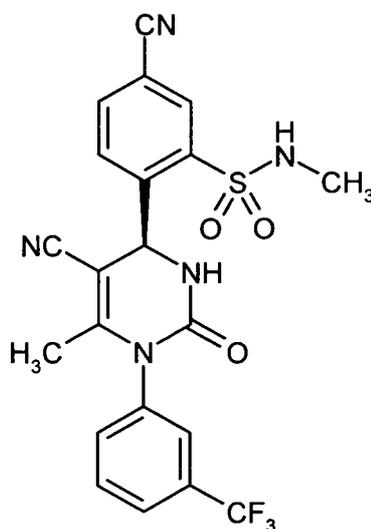


5 A cloruro de 5-ciano-2-((4*S*)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)bencenosulfonilo (3,10 g, contenido 20 %, 1,29 mmol) se añadió a temperatura ambiente solución de amoníaco 0,5 M en dioxano (25,79 ml, 12,9 mmol; 10 eq.), así como trietilamina (130 mg, 1,3 mmol; 1 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío, al residuo se añadió agua/acetoniitrilo (~10:1) y al solución se liofilizó. La sustancia obtenida se disolvió en acetoniitrilo y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Sunfire C18, 5 µm; dimensiones de la columna: 250 mm x 20 mm; detección 240 nm; temperatura: 28 °C; caudal: 25 ml/min; volumen de inyección: 500 µl; eluyente: acetoniitrilo/0,2 % de ácido trifluoroacético 45:55). El compuesto del título se obtuvo como un sólido (0,155 g, 26 % d. t.).

10 CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,10$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 462,0 (100) $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (s, 3H), 6,30 (s, 1H), 7,73-7,90 (m, 6H), 7,99 (d, 1H), 8,20-8,30 (m, 3H).

Ejemplo 2

5-Ciano-2-((4*S*)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)-*N*-metilbencenosulfonamida



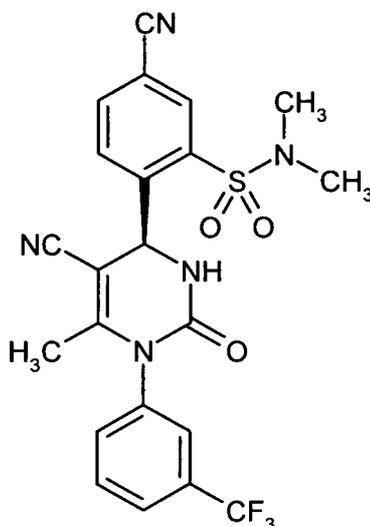
15 Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4*S*)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)bencenosulfonilo (40 mg, 83 µmol) en THF (5 ml), se añadió a temperatura ambiente solución de amoníaco 2 M en THF (208 µl, 415 µmol; 5 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18, 10 µm; eluyente: acetoniitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (14,3 mg, 36 % d. t.).

20 CL-EM (procedimiento 6): $T_r = 2,29$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 476,0 (100) $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 6,30 (s, 1H), 7,70-8,00 (m, 5H), 8,20-8,30 (m, 4H).

Ejemplo 3

5-Ciano-2-((4*S*)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida



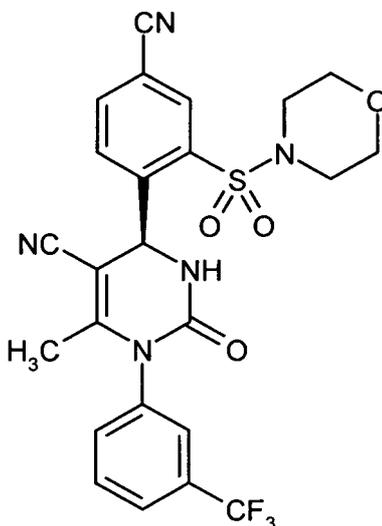
- 5 Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonilo (40 mg, 83 μ mol) en THF (5 ml), se añadió a temperatura ambiente solución de dimetilamina al 33 % en etanol (37 μ l, 208 μ mol; 2,5 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18, 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (13,8 mg, 34 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_r = 2,41$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 489,9 (100) [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,80 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 7,70-8,00 (m, 4H), 8,25-8,40 (m, 1H).

Ejemplo 4

- 10 (4S)-4-[4-Ciano-2-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



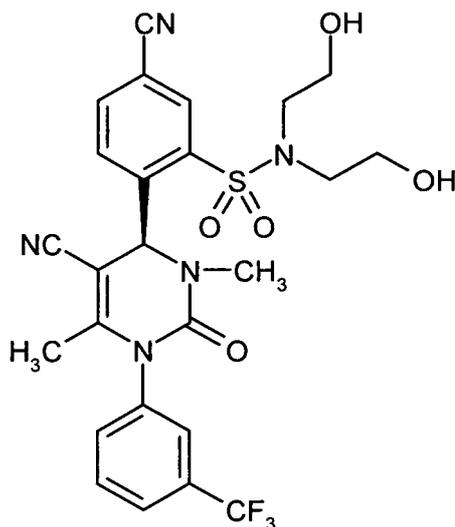
- 15 Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonilo (20 mg, 42 μ mol) en atmósfera de gas de protección de argón en diclorometano absoluto (2,5 ml), se añadió a temperatura ambiente morfolina (7,3 μ l, 83 μ mol; 2 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18, 10 mm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (8,6 mg, 35 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_r = 2,39$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 532,0 (100) [M+H]⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 7,70-8,00 (m, 4H), 8,25-8,40 (m, 4H).

Ejemplo 5

5 5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)N,N-bis(2-hidroxi-etil)bencenosulfonamida



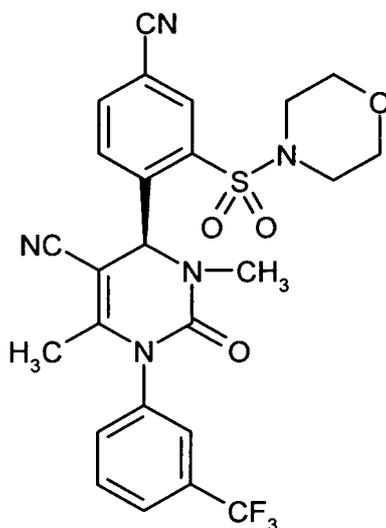
10 Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)bencenosulfonilo (50 mg, 101 μmol) en atmósfera de gas de protección de argón en THF absoluto (2,5 ml), se añadió a temperatura ambiente dietanolamina (29 μl , 303 μmol ; 3 eq.), así como trietilamina (10,2 mg, 101 μmol ; 1 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18, 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (4,9 mg, 9 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 1,11 min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 564,0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 562,8 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 5,00 (s ancho, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,70-8,00 (m, 4H), 8,25-8,40 (m, 3H).

Ejemplo 6

(4S)-4-[4-Ciano-2-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



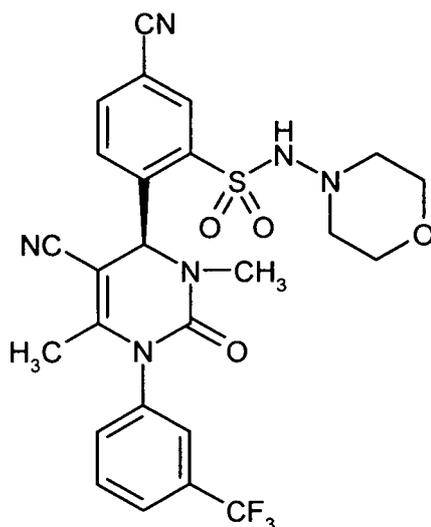
5 Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)benzenosulfonilo (50 mg, 101 μmol) en atmósfera de gas de protección de argón en THF absoluto (2,5 ml), se añadió a temperatura ambiente morfolina (26 μl , 303 μmol ; 3 eq.), así como trietilamina (10,2 mg, 101 μmol ; 1 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C-18, 5 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (44 mg, 80 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,27$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 545,9 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): m/z (%) = 544,0 (100) [M-H]⁻

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 7,70-8,05 (m, 4H), 8,25-8,40 (m, 3H).

Ejemplo 7

5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-(4-morfolin-4-il)benzenosulfonamida



15

Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)benzenosulfonilo (50 mg, 101 μmol) en atmósfera de gas de protección de argón en THF absoluto (2,5 ml), se añadió a temperatura ambiente N-aminomorfolina (29 μl , 303 μmol ; 3 eq.), así como trietilamina (10,2 mg, 101 μmol ; 1 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se

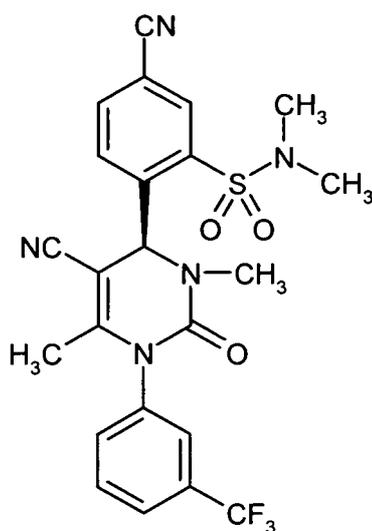
purificó mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C-18, 5 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (38 mg, 67 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_r = 1,98$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 101,0 (100), 561,2 (15) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 459,1 (100), 475,1 (60), 559,2 (30) $[M-H]^-$.

- 5 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,60 (s, 4H), 2,75 (m, 3H), 3,50 (s ancho, 4H), 6,50 (s, 1H), 7,70-8,00 (m, 4H), 8,10-8,40 (m, 4H).

Ejemplo 8

5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida



10

Se dispuso 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (50 mg, 108 μ mol) en atmósfera de gas de protección de argón en THF absoluto (4,5 ml) y se añadió a -78 °C una solución 1 M de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) en THF (130 μ l, 130 μ mol; 1,2 eq.). Después de 30 min de agitación se añadió yodometano (77 mg, 542 μ mol; 5 eq.) en THF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h con calentamiento gradual de -78 °C a TA. A la mezcla de reacción se añadió después ácido acético y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (7,6 mg, 14% d. t.).

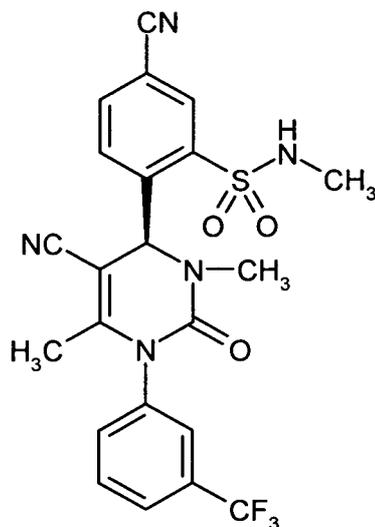
15

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,29$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 504,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 502,2 (100) $[M-H]^-$

20

Ejemplo 9

5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)-N-metilbencenosulfonamida



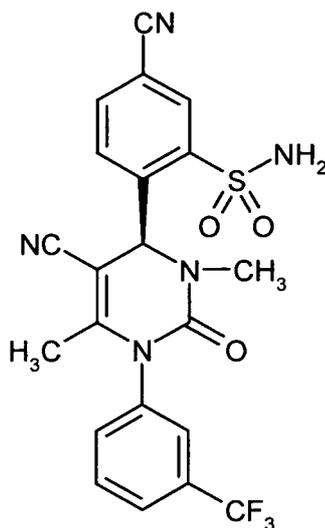
Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonilo (30 mg, 61 μmol) en atmósfera de gas de protección de argón en THF absoluto (2 ml), se añadió a temperatura ambiente solución 2 M de metilamina (91 μl , 182 μmol ; 3 eq.), así como trietilamina (6,1 mg, 61 μmol ; 1 eq.) y la mezcla se agitó durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (25 mg, 83 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,21$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 490,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 488,1 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,80 (s, 3H), 2,60 (d, 3H), 2,65 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 7,70-8,30 (m, 8H).

Ejemplo 10

5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida



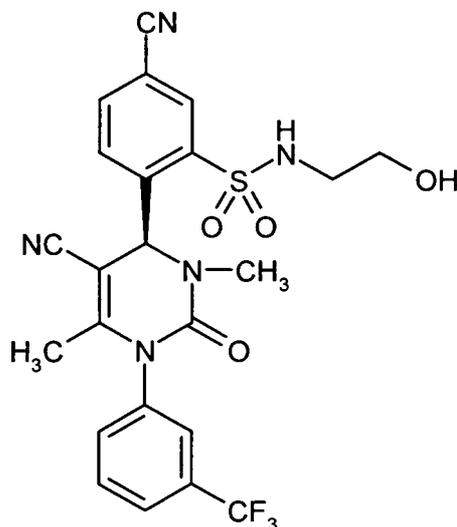
15 Se añadió a cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonilo (100 mg, 202 μmol) en atmósfera de gas de protección de argón a temperatura ambiente una solución 0,5 M de amoníaco en dioxano (4.000 μl , 2021 μmol ; 10 eq.), así como trietilamina (20,4 mg, 202 μmol ; 1 eq.) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (56 mg, 58 % d. t.).

20 CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,14$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 476,0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 473,9 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 7,60-8,30 (m, 9H).

Ejemplo 11

5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)N-(2-hidroxiethyl)bencenosulfonamida



5

Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)bencenosulfonilo (50 mg, 101 μmol) en atmósfera de gas de protección de argón en THF absoluto (2,5 ml), se añadió a temperatura ambiente etanolamina (18 μl , 303 μmol ; 3 eq.), así como trietilamina (10,2 mg, 101 μmol ; 1 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C-18, 5 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (43 mg, 81 % d. t.).

10

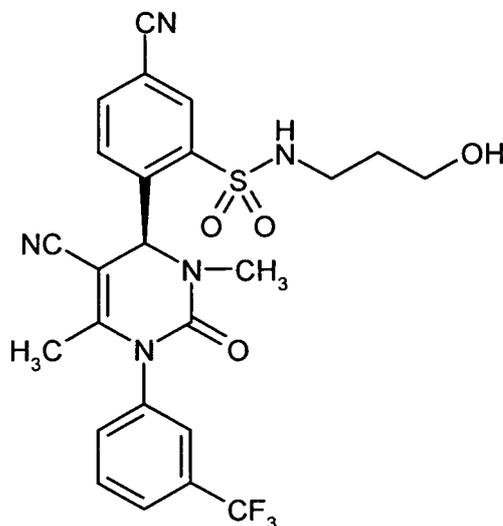
CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,13$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 520,0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,70-8,30 (m, 7H), 8,35 (s, 1H), 8,45 (t, 1H).

15

Ejemplo 12

5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il)N-(3-hidroxiopropil)bencenosulfonamida

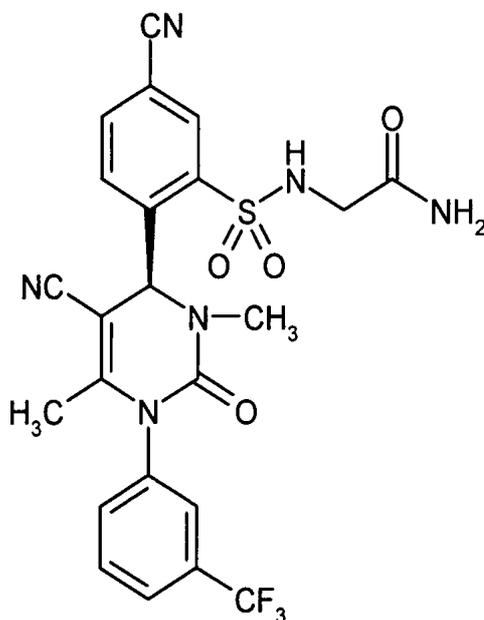


- 5 Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il]bencenosulfonilo (25 mg, 51 μ mol) en atmósfera de gas de protección de argón en THF absoluto (1,5 ml), se añadió a temperatura ambiente 3-aminopropanol (11 μ l, 152 μ mol; 3 eq.), así como trietilamina (5,1 mg, 51 μ mol; 1 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C-18, 5 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (18 mg, 67% d. t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,14$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 534,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 532,1 (100) $[M-H]^-$

Ejemplo 13

- 10 N_2 -[(5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il]fenil)sulfonil]glicinamida



- 15 Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il]bencenosulfonilo (50 mg, 101 μ mol) en atmósfera de gas de protección de argón en THF absoluto (2,5 ml), se añadió a temperatura ambiente clorhidrato de ciclinamida (57 mg, 505 μ mol; 5 eq.), así como trietilamina (102 mg, 1010 μ mol; 10 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18, 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (39,2 mg, 73 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,09$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 532,9 (100) $[M+H]^+$.

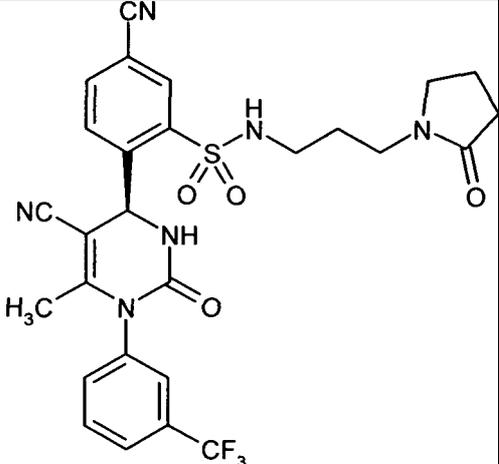
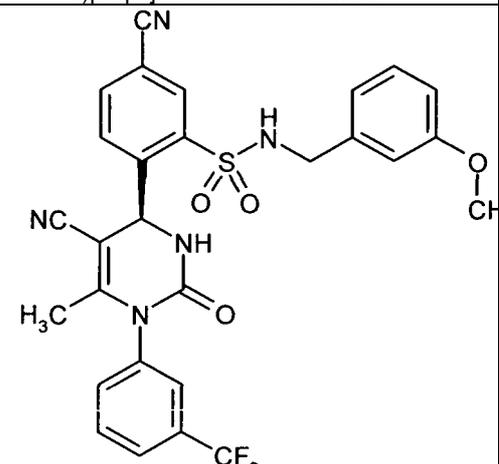
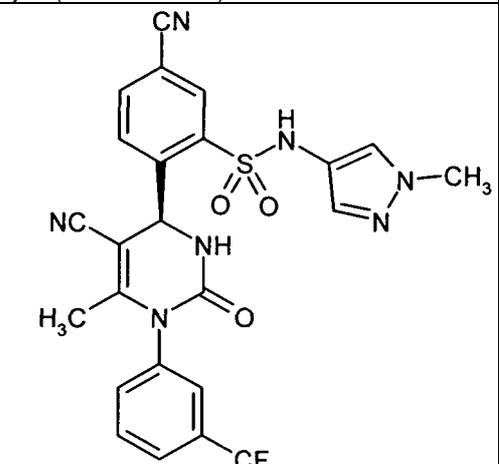
- 20 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,70-8,30 (m, 6H), 8,40 (s, 1H), 8,70 (t, 1H).

Instrucciones generales para la preparación de otros derivados de sulfonamida:

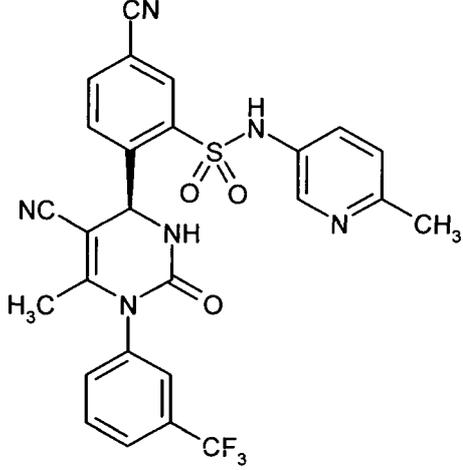
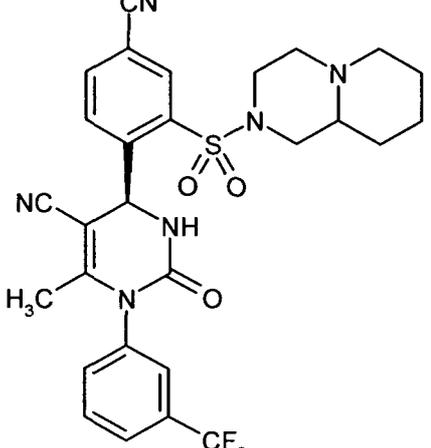
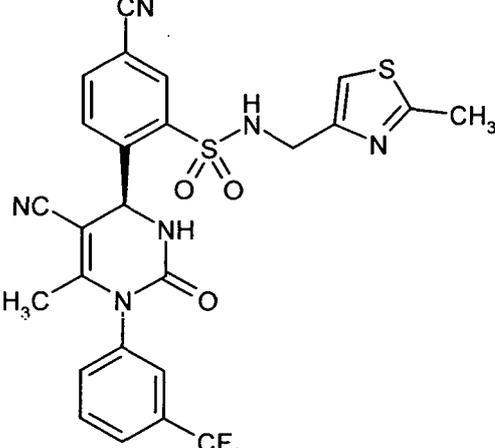
- 25 El componente de amina en cuestión (0,1 mmol) se dispuso en 1,2-dicloroetano (0,2 ml). A continuación se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (25,8 mg, 0,2 mmol) y cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonilo (48,1 mg, 0,1 mmol), disueltos en 1,2-dicloroetano (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se evaporó el dicloroetano en una centrifugadora al vacío. El residuo se purificó en dimetilsulfóxido (0,5 ml) y se purificó por medio de HPLC/EM preparativa.

Siguiendo estas instrucciones se obtuvieron los compuestos enumerados en la tabla siguiente:

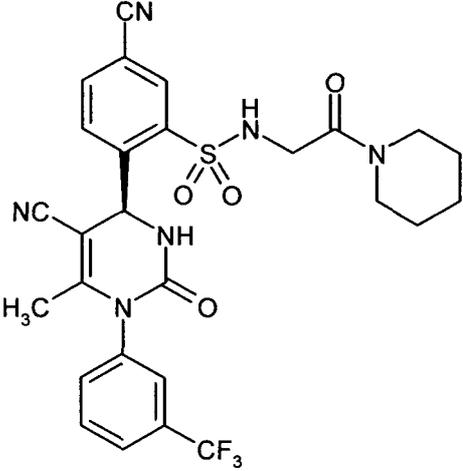
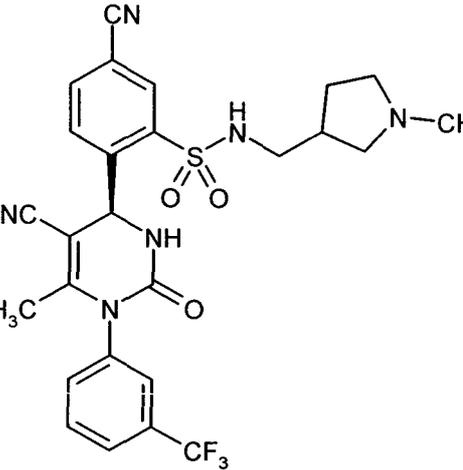
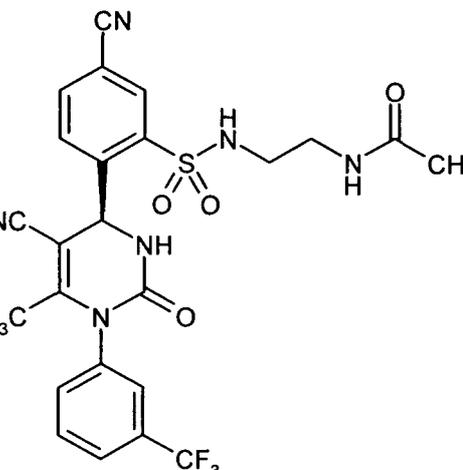
30

Ejemplo	Estructura / Denominación	Datos analíticos
14	 <p data-bbox="359 801 869 913">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]bencenosulfonamida</p>	<p data-bbox="901 331 1449 362">EM (ESIpos): $m/z = 587 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="901 362 1449 394">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="901 394 1449 425">Tr = 1,97 min.</p> <p data-bbox="901 425 1449 609">RMN de 1H (400 MHz, DEMO-d_6): $\delta = 1,64$ (quin, $J = 7,09$ Hz, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,86-1,94 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 2H), 3,10-3,24 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,74 (s ancho, 2H), 7,79-7,86 (m, 1H), 7,90-7,98 (m, 1H), 8,11-8,19 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,29 (s, 4H),</p>
15	 <p data-bbox="359 1400 869 1482">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-(3-metoxibencil)bencenosulfonamida</p>	<p data-bbox="901 913 1449 945">EM (ESIpos): $m/z = 582 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="901 945 1449 976">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="901 976 1449 1008">Tr = 2,17 min.</p> <p data-bbox="901 1008 1449 1191">RMN de 1H (400 MHz, DEMO-d_6): $\delta = 1,85$ (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,13 (s ancho, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,72-6,93 (m, 3H), 7,22 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 4,89$ Hz, 2H), 7,78-7,87 (m, 1H), 7,87-7,98 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,25 (s, 3H), 8,67 (s ancho, 1H),</p>
16	 <p data-bbox="359 1968 869 2074">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida</p>	<p data-bbox="901 1482 1449 1514">EM (ESIpos): $m/z = 542 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="901 1514 1449 1545">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="901 1545 1449 1576">Tr = 1,94 min.</p>

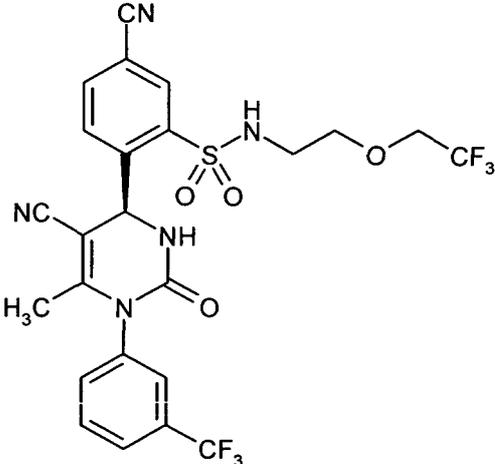
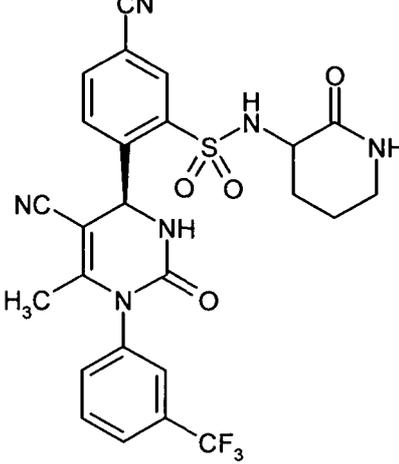
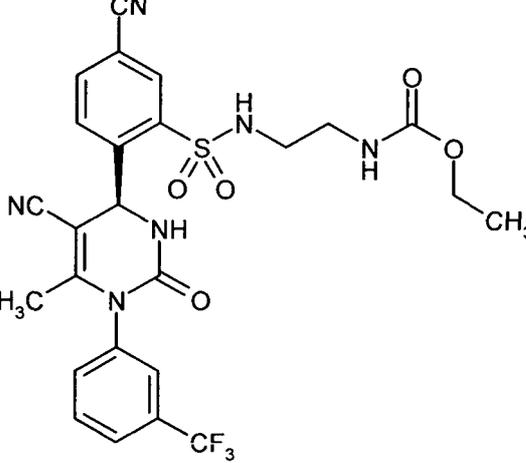
(continuación)

Ejemplo	Estructura / Denominación	Datos analíticos
17	 <p data-bbox="357 813 922 891">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)benzenosulfonamida</p>	<p data-bbox="954 327 1294 349">EM (ESIpos): m/z = 553 (M+H)⁺</p> <p data-bbox="954 353 1246 376">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="954 380 1098 403">Tr = 1,79 min.</p>
18	 <p data-bbox="357 1373 922 1480">(4S)-4-[4-Ciano-2-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]-pirazin-2-ilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo</p>	<p data-bbox="954 902 1294 925">EM (ESIpos): m/z = 585 (M+H)⁺</p> <p data-bbox="954 929 1246 952">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="954 956 1098 978">Tr = 1,55 min.</p> <p data-bbox="954 983 1465 1256">RMN de ¹H (400 MHz, DEMO-d₆): δ = 0,93-1,14 (m, 1H), 1,22 (dd, J = 9,05, 4,65 Hz, 1H), 1,31-1,46 (m, 1H), 1,56 (d, J = 11,74 Hz, 2H), 1,65 (s ancho, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,88-2,04 (m, 2H), 2,08-2,30 (m, 2H), 2,63-2,90 (m, 3H), 3,52 (t, J = 11,00 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 11,74 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 7,66-7,78 (m, 2H), 7,82 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 7,94 (s ancho, 1H), 8,20-8,43 (m, 4H),</p>
19	 <p data-bbox="357 1973 922 2049">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]benzenosulfonamida</p>	<p data-bbox="954 1491 1294 1514">EM (ESIpos): m/z = 573 (M+H)⁺</p> <p data-bbox="954 1518 1246 1541">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="954 1545 1098 1568">Tr = 2,09 min.</p>

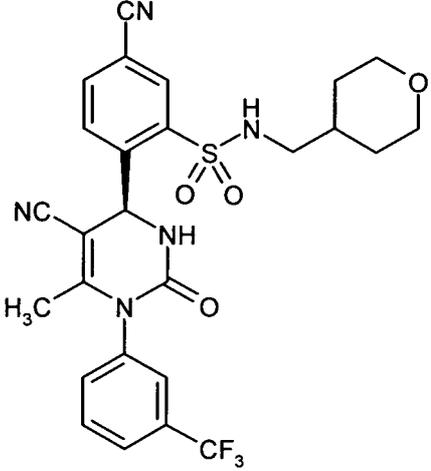
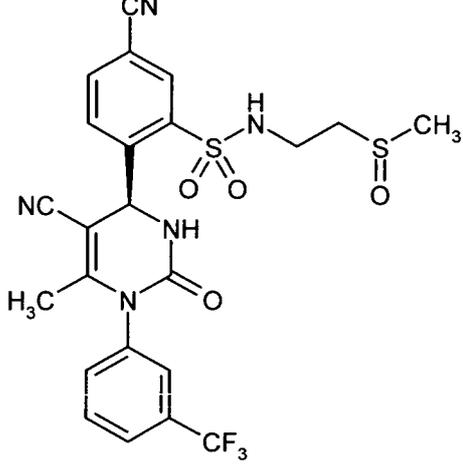
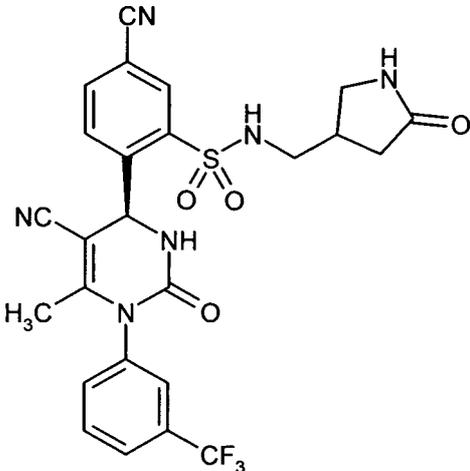
(continuación)

Ejemplo	Estructura / Denominación	Datos analíticos
20	 <p data-bbox="359 801 922 878">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-[2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil]bencenosulfonamida</p>	EM (ESIpos): m/z = 587 (M+H) ⁺ CL-EM (Procedimiento 11): Tr = 2,13 min.
21	 <p data-bbox="359 1366 922 1442">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-[(1-metilpirrolidin-3-il)metil]bencenosulfonamida</p>	EM (ESIpos): m/z = 559 (M+H) ⁺ CL-EM (Procedimiento 11): Tr = 1,51 min.
22	 <p data-bbox="359 1935 922 2016">N-(2-[[5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)fenil]sulfonyl]amino)etil)-acetamida</p>	EM (ESIpos): m/z = 547 (M+H) ⁺ CL-EM (Procedimiento 11): Tr = 1,86 min.

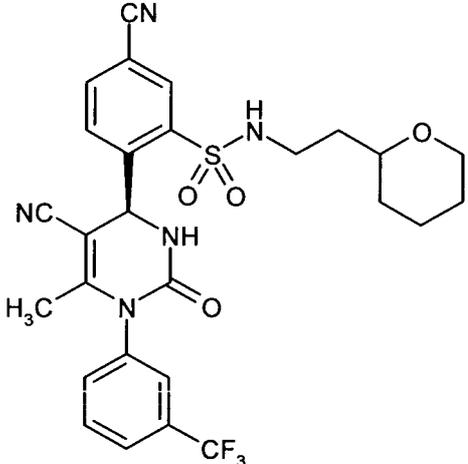
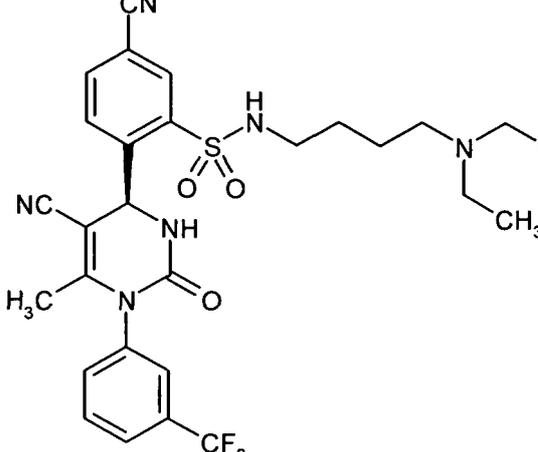
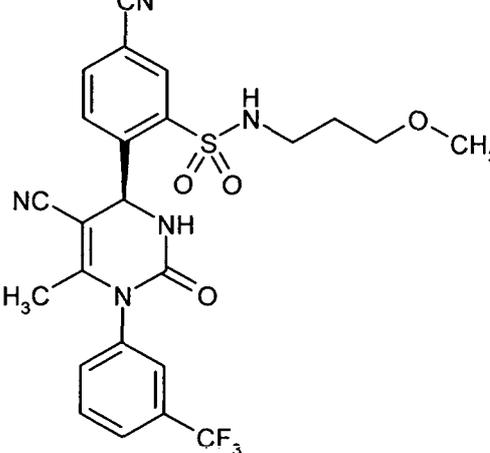
(continuación)

Ejemplo	Estructura / Denominación	Datos analíticos
23	 <p data-bbox="359 817 922 898">5-Ciano-2-((4<i>S</i>)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-<i>N</i>-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]benzenosulfonamida</p>	<p data-bbox="949 324 1300 414">EM (ESIpos): $m/z = 588$ (M+H)⁺ CL-EM (Procedimiento 11): Tr = 2,15 min.</p>
24	 <p data-bbox="359 1388 922 1469">5-Ciano-2-((4<i>S</i>)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-<i>N</i>-(2-oxopiperidin-3-il)benzenosulfonamida</p>	<p data-bbox="949 907 1300 996">EM (ESIpos): $m/z = 559$ (M+H)⁺ CL-EM (Procedimiento 11): Tr = 1,99 min.</p>
25	 <p data-bbox="375 1960 901 2040">(2-[[5-Ciano-2-((4<i>S</i>)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il]fenil)sulfonyl]amino)-etil)carbamato de etilo-</p>	<p data-bbox="949 1478 1300 1568">EM (ESIpos): $m/z = 577$ (M+H)⁺ CL-EM (Procedimiento 11): Tr = 2,01 min.</p>

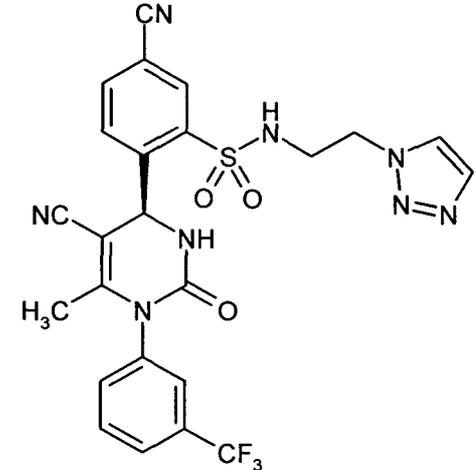
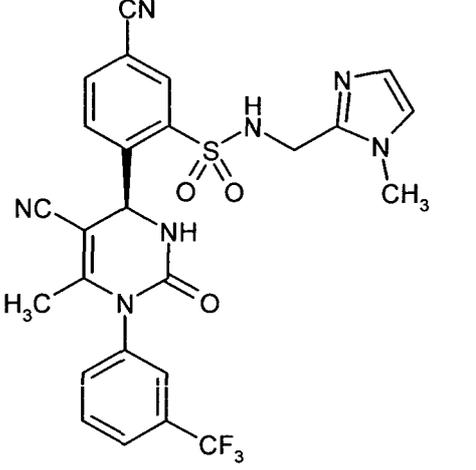
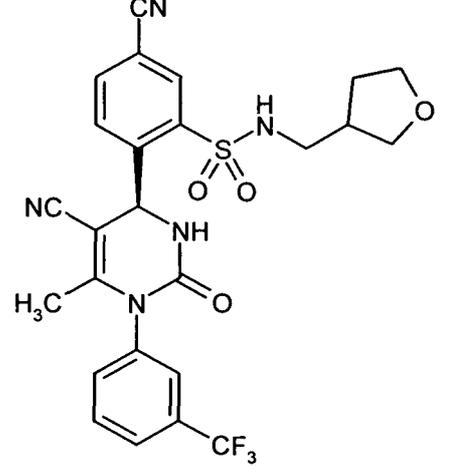
(continuación)

Ejemplo	Estructura / Denominación	Datos analíticos
26	 <p data-bbox="359 801 922 880">5-Ciano-2-((4<i>S</i>)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-<i>N</i>-(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-ilmetil)bencenosulfonamida</p>	<p data-bbox="949 324 1300 347">EM (ESIpos): $m/z = 560 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="949 353 1252 376">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="949 383 1093 405">Tr = 2,03 min.</p> <p data-bbox="949 412 1460 629">RMN de 1H (400 MHz, DEMO-d_6): $\delta =$ 1,00-1,22 (m, 2H), 1,59 (d, $J = 13,21$ Hz, 2H), 1,62-1,74 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 2,71-2,84 (m, 2H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,67-3,92 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 4,40$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 8,07-8,21 (m, 2H), 8,26 (d, $J = 8,31$ Hz, 3H),</p>
27	 <p data-bbox="359 1361 922 1440">5-Ciano-2-((4<i>S</i>)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-<i>N</i>-[2-(metilsulfinil)etil]bencenosulfonamida</p>	<p data-bbox="949 889 1300 911">EM (ESIpos): $m/z = 552 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="949 918 1252 940">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="949 947 1093 969">Tr = 1,83 min.</p>
28	 <p data-bbox="359 1944 922 2022">5-Ciano-2-((4<i>S</i>)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-<i>N</i>-[(5-oxopirrolidin-3-il)metil]benceno-sulfonamida</p>	<p data-bbox="949 1449 1300 1471">EM (ESIpos): $m/z = 559 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="949 1478 1252 1500">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="949 1507 1093 1529">Tr = 1,83 min.</p>

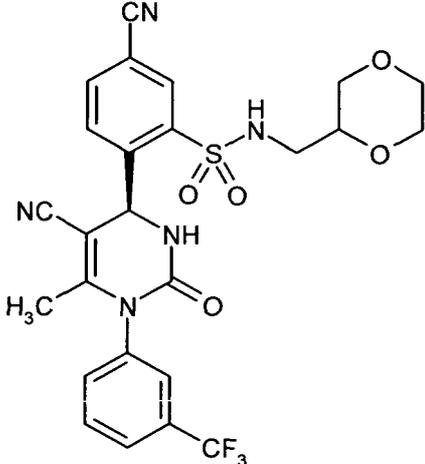
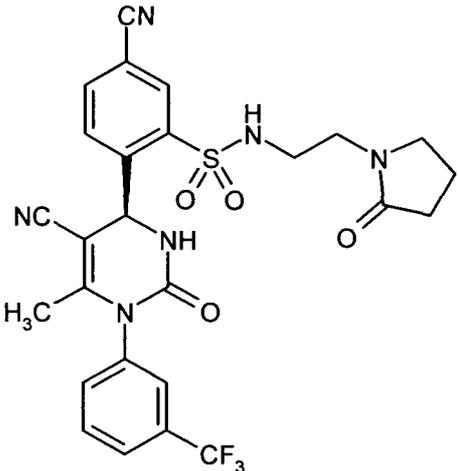
(continuación)

Ejemplo	Estructura / Denominación	Datos analíticos
29	 <p data-bbox="357 801 895 909">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)etil]bencenosulfonamida</p>	<p data-bbox="927 322 1267 344">EM (ESIpos): $m/z = 574 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="927 351 1222 374">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="927 380 1075 403">Tr = 2,18 min.</p> <p data-bbox="927 409 1469 629">RMN de 1H (400 MHz, DEMO-d_6): $\delta = 1,13$ (s ancho, 1H), 1,41 (s ancho, 3H), 1,46-1,64 (m, 3H), 1,72 (s ancho, 1H), 1,84 (s, 3H), 2,94 (s ancho, 2H), 3,25 (s ancho, 3H), 3,68-3,89 (m, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 4,40$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 7,88-8,00 (m, 1H), 8,04-8,17 (m, 1H), 8,26 (d, $J = 15,16$ Hz, 3H),</p>
30	 <p data-bbox="357 1391 895 1473">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-[4-(diethylamino)butil]bencenosulfonamida</p>	<p data-bbox="927 916 1267 938">EM (ESIpos): $m/z = 589 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="927 945 1222 967">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="927 974 1075 996">Tr = 1,55 min.</p>
31	 <p data-bbox="357 1955 895 2036">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-(3-metoxipropil)bencenosulfonamida</p>	<p data-bbox="927 1480 1267 1503">EM (ESIpos): $m/z = 533 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="927 1509 1222 1532">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="927 1538 1075 1561">Tr = 2,05 min.</p> <p data-bbox="927 1568 1437 1756">RMN de 1H (400 MHz, DEMO-d_6): $\delta = 1,68$ (quin, $J = 6,60$ Hz, 2H), 1,84 (s, 3H), 2,93 (q, $J = 6,36$ Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 6,29 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 4,40$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 3,42$ Hz, 1H), 7,92 (s ancho, 1H), 8,08-8,16 (m, 2H), 8,24 (s, 2H), 8,28 (s, 3H), 2H), 8,28 s, 3H),</p>

(continuación)

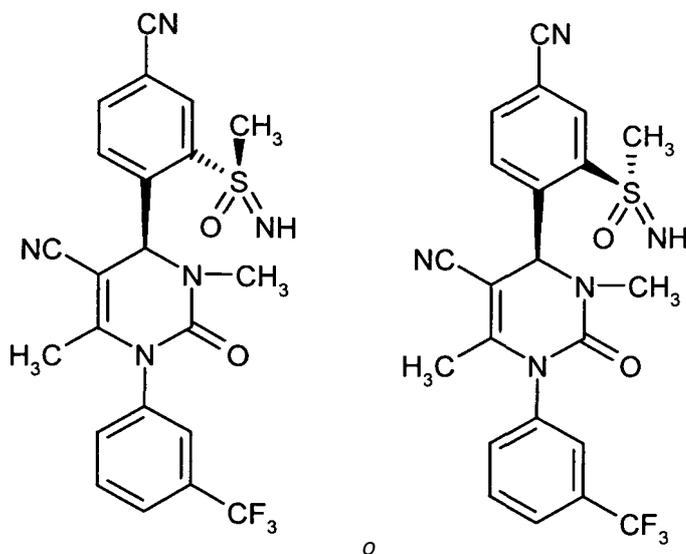
Ejemplo	Estructura / Denominación	Datos analíticos
32	 <p data-bbox="359 817 893 898">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]benzenosulfonamida</p>	<p data-bbox="925 324 1268 353">EM (ESIpos): $m/z = 557 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="925 353 1220 383">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="925 383 1077 412">Tr = 1,91 min.</p> <p data-bbox="925 412 1436 600">RMN de 1H (400 MHz, DEMO-d_6): $\delta =$ 1,70-1,89 (m, 3H), 1,83 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 2H), 4,50 (t, $J = 6,11$ Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,74 (s, 7H), 7,83 (s ancho, 3H), 7,88-8,00 (m, 2H), 8,12 (s, 3H), 8,16 (d, $J = 0,98$ Hz, 2H), 8,23 (s, 2H), 8,29 (s, 3H), 8,41-8,56 (m, 1H),</p>
33	 <p data-bbox="359 1395 893 1496">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]benzenosulfonamida</p>	<p data-bbox="925 902 1268 931">EM (ESIpos): $m/z = 556 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="925 931 1220 960">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="925 960 1077 990">Tr = 1,51 min.</p>
34	 <p data-bbox="359 1993 893 2065">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)benzeno-sulfonamida</p>	<p data-bbox="925 1500 1268 1529">EM (ESIpos): $m/z = 546 (M+H)^+$</p> <p data-bbox="925 1529 1220 1559">CL-EM (Procedimiento 11):</p> <p data-bbox="925 1559 1077 1588">Tr = 2,00 min.</p> <p data-bbox="925 1588 1404 1776">RMN de 1H (400 MHz, DEMO-d_6): $\delta =$ 1,43-1,64 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,87-1,99 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 1H), 2,87 (d, $J = 5,38$ Hz, 2H), 3,37-3,48 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 3,62-3,78 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 3,91$ Hz, 2H), 7,77-7,87 (m, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 8,27 (d, $J = 10,76$ Hz, 4H),</p>

(continuación)

Ejemplo	Estructura / Denominación	Datos analíticos
35	 <p data-bbox="357 808 895 887">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)benzenosulfonamida</p>	<p data-bbox="927 327 1270 405">EM (ESIpos): m/z = 562 (M+H)⁺ CL-EM (Procedimiento 11): Tr = 2,01 min.</p>
36	 <p data-bbox="357 1406 895 1487">5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]benzeno-sulfonamida</p>	<p data-bbox="927 898 1270 976">EM (ESIpos): m/z = 573 (M+H)⁺ CL-EM (Procedimiento 11): Tr = 1,93 min.</p>

Ejemplo 37

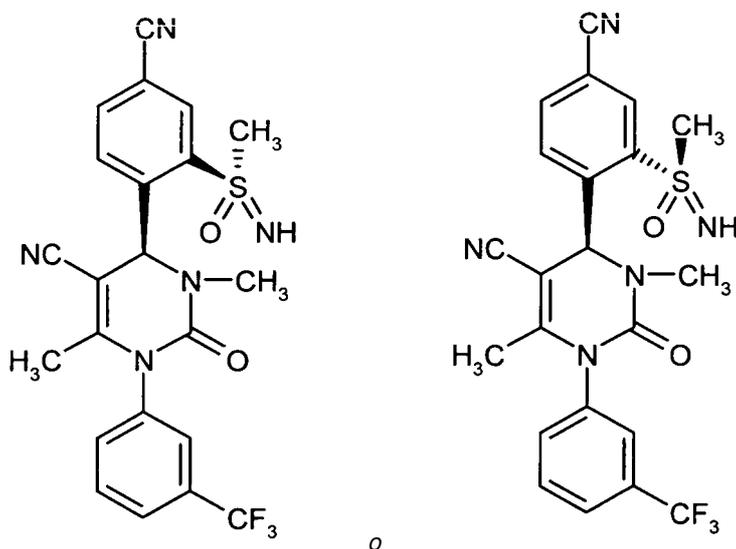
- 5 (R_S)-(4S)-4-[4-Ciano-2-(S-metilsulfonimidoil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo o (S_S)-(4S)-4-[4-ciano-2-(S-metilsulfonimidoil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (diastereómero 1)



5 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón El compuesto del ejemplo 21A ("diastereómero 1"; 63 mg, 111 μmol) se dispuso en una mezcla de acetonitrilo/metanol (10:1, 6 ml). A 0 °C se añadió carbonato de potasio (7,6 mg, 55 μmol ; 0,5 eq.) y la preparación se agitó durante 15 min. A continuación se neutralizó con ácido trifluoroacético (6,3 mg, 55 μmol ; 0,5 eq.) la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18, 10 mm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 80:20). El compuesto del título (continuación)

Ejemplo 38

10 (*S,S*)-(4*S*)-4-[4-Ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo o (*R,S*)-(4*S*)-4-[4-ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (diastereómero 2)



15 La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón El compuesto del ejemplo 22A ("diastereómero 2"; 78 mg, 137 μmol) se dispuso en una mezcla de acetonitrilo/metanol (10:1, 7,7 ml). A 0 °C se añadió carbonato de potasio (9,5 mg, 68 μmol ; 0,5 eq.) y la preparación se agitó durante 15 min. A continuación se neutralizó con ácido trifluoroacético (7,8 mg, 68 μmol ; 0,5 eq.) la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18, 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 80:20). El compuesto del título se aisló como un sólido (60 mg, 93 % d. t.).

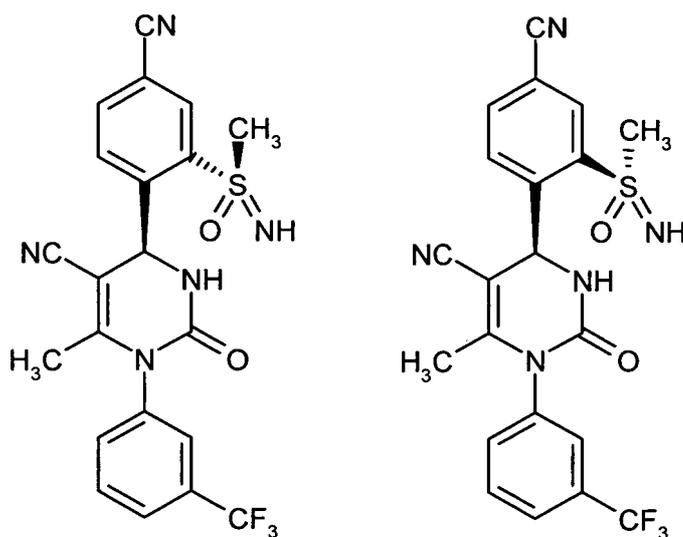
20 CL-EM (procedimiento 8): $T_r = 0,98$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 474,3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 472,4 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$

CL-EM (procedimiento 5): $T_r = 1,76$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 474,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 472,2 (100) $[M-H]^-$ HPLC analítica quiral [columna: Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; volumen de inyección: 10 ml; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]. $T_r = 4,40$ min.

5 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,70-8,30 (m, 6H), 8,45 (s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = -286,9^\circ$ (c = 0,49, cloroformo).

Ejemplo 39

(*R_S*)-(4*S*)-4-[4-Ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y (*S_S*)-(4*S*)-4-[4-ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (mezcla de diastereómeros)



10

y

15

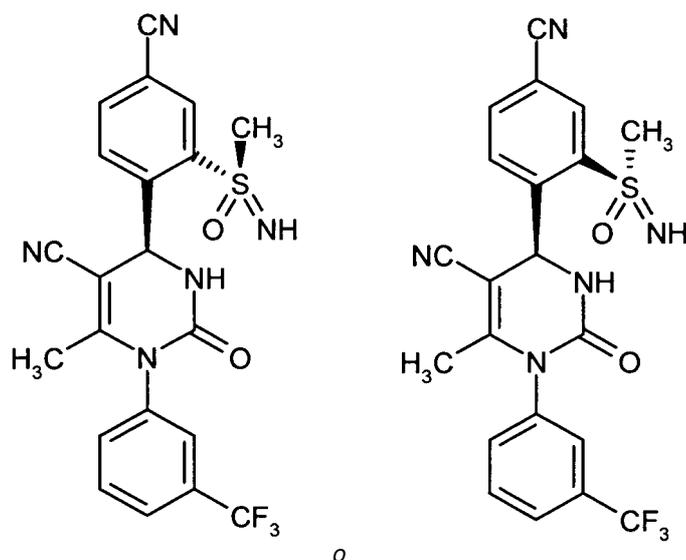
La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón. El compuesto del ejemplo 23A (485 mg, 873 μ mol) se dispuso en una mezcla de acetonitrilo/metanol (10:1, 44 ml). A 0 °C se añadió carbonato de potasio (60,3 mg, 437 μ mol; 0,5 eq.) y la preparación se agitó durante 15 min. A continuación se neutralizó con ácido trifluoroacético (49,8 mg, 437 μ mol; 0,5 eq.) la mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en éster etílico del ácido acético (50 ml). Se lavaron las fases orgánicas con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se aisló como un sólido (400 mg, cuant.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_r = 2,03$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 417,0 (50), 460,0 (100) $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (2s, 3H), 3,30 (2s, 3H), 4,75 (2s, 1H), 6,65 (2s, 1H), 7,70-8,40 (m, 8H).

Ejemplo 40

20 (*R_S*)-(4*S*)-4-[4-Ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo o (*S_S*)-(4*S*)-4-[4-ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (diastereómero 1)



o

La mezcla de diastereómeros de (*R_S*)-(4*S*)-4-[4-ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y (*S_S*)-(4*S*)-4-[4-ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (400 ml) se separó mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; preparación de la muestra: muestra disuelta en 20 ml de etanol; volumen de inyección: 0,750 ml; eluyente: iso-hexano/etanol 3:7; caudal: 15 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]. El diastereómero 1 se obtuvo como la fracción que eluyó más pronto en forma de un sólido (296 mg, 74 % d. t., contenido > 99 %).

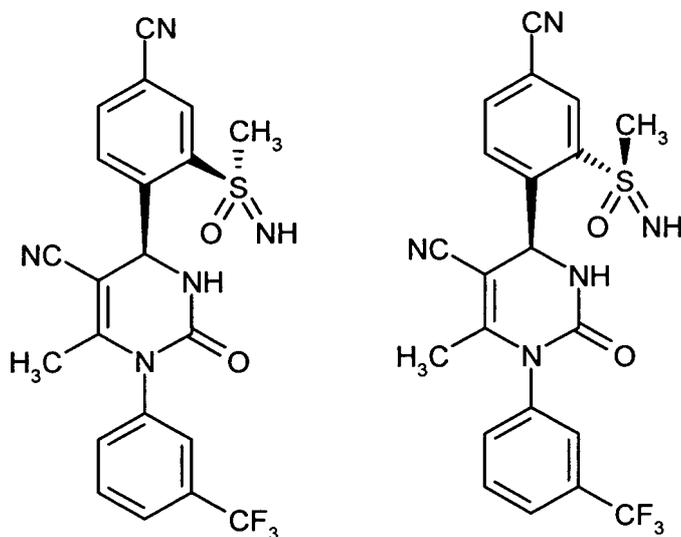
CL-EM (procedimiento 6): $T_r = 2,04$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 417,0 (40), 460,0 (100) [M+H]⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,85 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,85 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,70-8,40 (m, 8H).

HPLC analítica quiral [columna: Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 3:7; caudal: 1 ml/min; volumen de inyección: 10 ml; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]. $T_r = 4,16$ min.

Ejemplo 41

15 (*S_S*)-(4*S*)-4-[4-Ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo o (*R_S*)-(4*S*)-4-[4-ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (diastereómero 2)



o

La mezcla de diastereómeros de (*R_S*)-(4*S*)-4-[4-ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y (*S_S*)-(4*S*)-4-[4-ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-

metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (400 ml) se separó mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H 250 x 20 mm; preparación de la muestra: muestra disuelta en 20 ml de etanol; volumen de inyección: 0,750 ml; eluyente: iso-hexano/etanol 3:7; caudal: 15 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]. El diastereómero 2 se obtuvo como la fracción que eluyó más tarde en forma de un sólido (103 mg, 26 % d. t., contenido > 98,5 %).

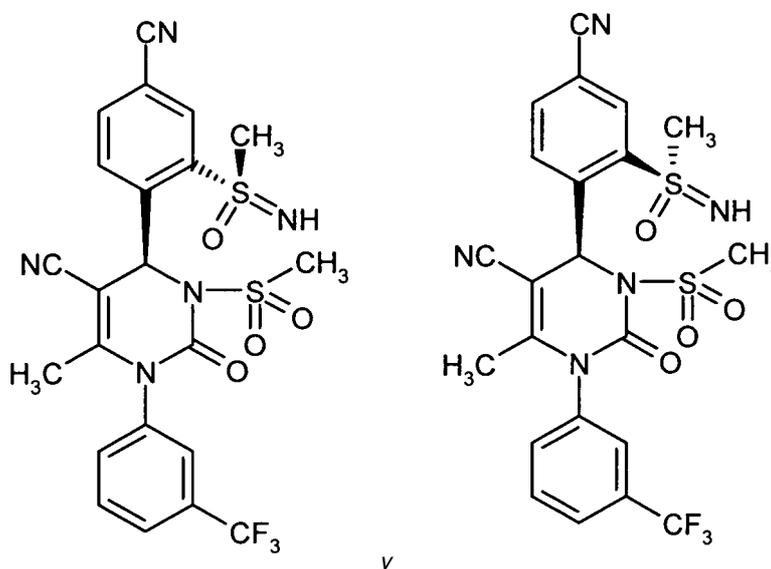
CL-EM (procedimiento 6): $T_r = 2,04$ min; EM [ESIpos]: m/z (%) = 417,0 (40), 460,0 (100) $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,55 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,70-8,30 (m, 7H), 8,40 (s, 1H).

HPLC analítica quiral [columna: Chiralpak AD-H, 5 mm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: iso-hexano/etanol 3:7; caudal: 1 ml/min; volumen de inyección: 10 ml; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm]. $T_r = 4,94$ min.

Ejemplo 42

(*R_S*)-(4*S*)-4-[4-Ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y (*S_S*)-(4*S*)-4-[4-ciano-2-(*S*-metilsulfonimidoil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-3-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (mezcla de diastereómeros)



La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón La mezcla de diastereómeros del ejemplo 25A (25 mg, 39 μ mol) se dispuso en una mezcla de acetonitrilo/metanol (10:1, 2,2 ml). A 0 °C se añadió carbonato de potasio (2,7 mg, 20 mmol; 0,5 eq.) y la preparación se agitó durante 15 min. A continuación se neutralizó con ácido trifluoroacético (2,3 mg, 20 μ mol; 0,5 eq.) la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18, 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA 10:90 \rightarrow 75:25). El compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (4,3 mg, 20 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_r = 1,84$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 538,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 415,3 (100), 536,3 (100) $[M-H]$

B. Valoración de la actividad farmacológica

El efecto farmacológico de los compuestos según la invención puede demostrarse en los ensayos que se describen a continuación: Abreviaturas:

AMC	7-Amido-4-metilcumarina
BNP	péptido natriurético cerebral
BSA	albúmina de suero bovino
HEPES	ácido <i>N</i> -(2-hidroxietil)piperazin- <i>N</i> -2-etanosulfónico
HNE	elastasa neutrófila humana
CI	concentración de inhibición
MeOSuc	metoxisuccinilo

NADP	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
PBS	solución de cloruro de sodio tamponada con fosfato
PEG	polietilenglicol
v/v	relación volumen a volumen (una solución)
5 p/v	relación peso a volumen (una solución)

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

La potencia de los compuestos según la invención se determinó en un ensayo de inhibición *in vitro*. La disociación amidolítica mediada por HNE de un sustrato peptídico adecuado conduce a este respecto a un aumento de luz de fluorescencia. La intensidad de la señal de la luz de fluorescencia es directamente proporcional a la actividad enzimática. La concentración activa de un compuesto de ensayo con la que se inhibe la mitad de la enzima (50 % de intensidad de señal de la luz de fluorescencia) se indica como valor de CI₅₀. Realización:

En una placa de microvaloración de 384 pocillos se incuban en un volumen de ensayo de 50 µl totales de tampón de ensayo (HEPES 0,1 M, pH 7,4, NaCl 0,5 M, BSA al 0,1 % p/v, DMSO al 1 % v/v), enzima (HNE 80 pM; empresa: Serva, Heidelberg) y sustrato (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC 20 µM; empresa: Bachem, Weil am Rhein) en presencia y en ausencia de sustancia de ensayo durante dos horas a 37 °C. Se mide la intensidad de la luz de fluorescencia de las preparaciones de ensayo (Ex. 380 nm, Em. 460 nm). Los valores de CI₅₀ se determinan mediante representación de la intensidad de la luz de fluorescencia frente a la concentración del principio activo.

Los valores de CI₅₀ representativos para los compuestos según la invención (a una concentración de HNE de 80 pM) se ofrecen en la tabla A siguiente:

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

Ejemplo de realización N°	CI ₅₀ [nM]
1	0,4
2	< 0,3
3	< 0,3
4	< 0,3
10	< 0,3
11	< 0,3
13	< 0,3
14	4,5
21	0,7
37	< 0,3
38	< 0,3
41	0,9

B-2. Modelo animal de hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina en ratas es un modelo animal ampliamente extendido para la hipertensión arterial pulmonar. El alcaloide de pirrolizidina monocrotalina se metaboliza después de una inyección por vía subcutánea en el hígado dando monocrotalinpirrol y conduce en un periodo de unos pocos días a una lesión endotelial en el circuito vascular pulmonar, seguida por una remodelación de las arterias pulmonares pequeñas (hipertrofia media, muscularización *de novo*. Una única inyección por vía subcutánea es suficiente para inducir en ratas en un periodo de 4 semanas una hipertensión pulmonar marcada [Cowan y col., Nature Med. 6, 698-702 (2000)].

Para el modelo se usan ratas Sprague-Dawley macho. El día 0 se administra a los animales una inyección por vías subcutánea de 60 mg/kg de monocrotalina. El tratamiento de los animales comienza como pronto 14 días después de la inyección de monocrotalina y se extiende durante un periodo de al menos 14 días. Al finalizar el estudio se realiza una investigación hemodinámica de los animales, así como una determinación de la saturación de oxígeno arterial y venoso central. Para la medición hemodinámica se anestesian las ratas inicialmente con pentobarbital (60 mg/kg). A continuación se realiza una traqueotomía a los animales y se les aplica respiración artificial (frecuencia: 60 respiraciones/min; relación inspiración a expiración: 50:50; presión expiratoria final positiva: 1 cm de H₂O; volumen de respiración: 10 ml/kg de peso corporal; FIO₂: 0,5). La anestesia se mantiene mediante anestesia de inhalación con isoflurano. La tensión arterial sistémica se determina en la arteria carótida izquierda mediante un catéter de micropunta de Millar. Se desplaza un catéter de polietileno a través de la vena yugular derecha al ventrículo derecho para determinar la presión del ventrículo derecho. El gasto cardíaco se determina mediante termodilución. Para finalizar la hemodinámica se extrae el corazón y se determina la relación del ventrículo derecho al izquierdo incluido

el septo. Además, se obtienen muestras de plasma para determinar biomarcadores (por ejemplo proBNP) y el nivel de la sustancia en el plasma.

B-3. Modelo animal de fallo pulmonar agudo

5 El fallo pulmonar inducido por elastasa en ratón, rata o hámster es un modelo animal ampliamente extendido para fallo pulmonar agudo (también: "lesion pulmonar aguda", "síndrome de insuficiencia respiratoria aguda") [Tremblay y col., Chest 121, 582-588 (2002); Kuraki y col., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 166, 596-500 (2002)]. El tratamiento de los animales se realiza 1 hora antes de la instilación orotraqueal de elastasa neutrófila humana (HNE). 2 horas después de la instilación orotraqueal de HNE, se realiza un lavado broncoalveolar y se determina el contenido de hemoglobina y el hemograma diferencial en el lavado.

10 B-4. Modelo animal de enfisema pulmonar

El enfisema pulmonar inducido por elastasa en ratón, rata o hámster es un modelo animal ampliamente extendido para enfisema pulmonar [Sawada y col., Exp. Lung Res. 33, 277-288 (2007)]. Los animales obtienen un instilación orotraqueal de elastasa de páncreas porcina. El tratamiento de los animales comienza el día de la instilación de las elastasa de páncreas porcina y se extiende durante un periodo de 3 semanas. Al final del estudio se determina el cumplimiento de los pulmones y se lleva a cabo una morfometría alveolar.

B-5. Ensayo de inhibición de CYP

Se investiga la capacidad de sustancias, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 para poder inhibir en seres humanos con microsomas de hígado humano agrupados como fuente de enzimas en presencia de sustratos patrón (véase más adelante), que forman metabolitos específicos de CYP. Los efectos de la inhibición se analizan a seis concentraciones diferentes de los compuestos de ensayo [2,8, 5,6, 8,3, 16,7, 20 (o 25) y 50 µM], comparando con la magnitud de la formación de metabolitos específicos de CYP de los sustratos patrón en ausencia de compuestos de ensayo y se calculan los valores de CL_{50} correspondientes. Un inhibidor patrón, que inhibe específicamente una única isoforma de CYP se incuba siempre conjuntamente, para hacer que los resultados entre distintas series sean comparables.

25 Realización:

La incubación de fenacetina, diclofenaco, tobutamida, dextrometorfán o midazolam con microsomas de hígado humano en presencia de cada una de las seis concentraciones distintas de un compuesto de ensayo (como inhibidor potencial) se lleva a cabo en una estación de trabajo (Tecan, Genesis, Crailsheim, Alemania). Las mezclas de incubación contienen NADP 1,3 mM, $MgCl_2 \times 6 H_2O$ 3,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (0,4 U/ml) y tampón de fosfato 100 mM (pH 7,4) en un volumen total de 200 µl. Los compuestos de ensayo se disuelven preferentemente en acetonitrilo. Se incuban placas de 96 pocillos durante un tiempo definido a 37 °C con microsomas de hígado humano agrupados. Las reacciones se detienen mediante la adición de 100µl de acetonitrilo, en los que se encuentra un patrón interno adecuado. Las proteínas que han precipitado se separan por centrifugación, el sobrenadante se purifica y se analiza por medio de CL-EM/EM.

35 B-6. Ensayo de hepatocitos para determinar la estabilidad metabólica

La estabilidad metabólica de los compuestos de ensayo frente a hepatocitos se determina incubando compuestos a concentraciones reducidas (preferentemente inferiores o iguales a 1 µM) y a índices celulares reducidos (preferentemente a 1×10^6 células/ml), para asegurar unas condiciones cinéticas lo más lineales posibles en el ensayo. Se extraen siete muestras de la solución de incubación en un retículo de tiempo para el análisis por CL-EM, para determinar la semivida (es decir, la descomposición) del compuesto correspondiente. A partir de esta semivida se calculan diferentes parámetros de "eliminación" (CL) y valores de " F_{max} " (véase más adelante).

Los valores de CL y de F_{max} representan una medida para el metabolismo de fase 1 y de fase 2 de los compuestos en los hepatocitos. Para mantener la influencia del disolvente orgánico sobre las enzimas en las preparaciones de incubación lo más reducida posible, esta concentración se limita, en general, al 1 % (acetonitrilo) o al 0,1 % (DMSO).

45 Para todas las especies y razas se calcula con un índice celular de hepatocitos en el hígado de $1,1 \times 10^8$ células/g de hígado. Los parámetros de CL, cuyo cálculo se basa en las semividas, que esencialmente sobrepasan el tiempo de incubación (habitualmente 90 minutos), pueden observarse solo como valores orientativos.

Los parámetros calculados y sus significados son:

F_{max} bien agitado [%]	Biodisponibilidad máxima posible después de administración oral
<i>Cálculo:</i>	$(1 - CL_{sangre \text{ bien agitado}} / QH) \times 100$
CL_{sangre} bien agitado	Depuración de sangre calculada (modelo bien agitado)
[l/(h*kg)]	
<i>Cálculo</i>	$(QH \times CL'_{intrínseca}) / (QH + CL'_{intrínseca})$

(continuación)

CL_{intrínseca} [ml/(min * kg)] Capacidad máxima del hígado (de los hepatocitos), un compuesto que se va a metabolizar (considerando que el flujo sanguíneo en el hígado no está limitado en su velocidad)

Cálculo: CL_{intrínseca aparente} * número de hepatocitos específicos de especie [1,1 * 10⁸/g de hígado] * peso del hígado específico de especie [g/kg]

CL_{intrínseca aparente} [ml/(min * mg)] Normaliza la constante de eliminación dividiéndose este por el número de células de hepatocitos usados x (x * 10⁶/ml)

Cálculo: k_{el} [1/min]/(número de células [x * 10⁶]/volumen de incubación [ml])

(QH) = flujo sanguíneo en el hígado específico de la especie

Los valores representativos para compuestos según la invención a partir de este ensayo después de la incubación de los compuestos con hepatocitos de ratas se ofrecen en la tabla B siguiente:

5 Tabla B: depuración de sangre calculada y biodisponibilidad después de incubación con hepatocitos de rata

Ejemplo de realización N°	CL _{sangre} [l/(h * kg)]	F _{max} [%]
1	0,1	97
2	1,9	54
13	1,9	54
38	0,0	99
41	0,0	100

B-7. Determinación de la solubilidad

Reactivos necesarios:

10 • tampón PBS a pH 6,5: 90.00 g de NaCl p.a. (por ejemplo, empresa Merck, N° de art. 1.06404.1000), 13,61 g de KH₂PO₄ p.a. (por ejemplo, empresa Merck, N° de art. 1.04873.1000) y 83,35 g de lejía de sodio 1 N (por ejemplo, empresa Bernd Kraft GmbH, N° de art. 01030.4000) se pesan en un matraz aforado de 1 litro, se rellena con agua destilada hasta un litro y se agita durante 1 hora. Después se ajusta el valor del pH con ácido clorhídrico 1 N (por ejemplo, empresa Merck, N° de art. 1.09057.1000) a 6,5.

15 • solución de PEG/agua (70:30 v/v): 70 ml de polietilenglicol 400 (por ejemplo, empresa Merck, N° de art. 8.17003.1000) y 30 ml de agua destilada se homogeneizan en un matraz aforado de 100 ml.

• tampón PEG/PBS pH 6,5 (20:80 v/v): 20 ml de polietilenglicol 400 (por ejemplo, empresa Merck, N° de art. 8.17003.1000) y 80 ml de tampón de PBS a pH 6,5 se homogeneizan en un matraz aforado de 100 ml.

• dimetilsulfóxido (por ejemplo, empresa Baker, N° de art. 7157.2500)

• agua destilada.

20 Preparación de la solución de partida (solución inicial):

Al menos 4 mg de la sustancia de ensayo se pesan con exactitud en un vial en V de boca ancha de rosca de 10 mm (empresa Glastechnik Gräfenroda GmbH, N° de art. 8004-WM-H/V15µ) con tapón roscado y septo, se añade DMSO a una concentración de 50 µg/ml en un robot pipeteador y se agita durante 10 minutos.

Preparación de la solución de calibración:

25 *Preparación de la solución de partida para la solución de calibración (solución madre):* A una placa de microvaloración se transfieren 10 µl de la solución inicial usando un robot pipeteador y se rellena con DMSO hasta una concentración de 600 µg/ml. La muestra se agita hasta su disolución completa.

Solución de calibración 1 (20 µg/ml): A 34,4 µl de la solución madre se añaden 1000 µl de DMSO y se homogeneiza.

30 *Solución de calibración 2 (2,5 µg/ml):* A 100 µl de la solución de calibración 1 se añaden 700 µl de DMSO y se homogeneiza.

Preparación de las soluciones de muestra:

Solución de muestra para solubilidad de hasta 5 g/litro en tampón PBS a pH 6,5: A una placa de microvaloración se transfieren 10 µl de solución inicial y se añaden 1000 µl de tampón PBS a pH 6,5.

Solución de muestra para solubilidad de hasta 5 g/litro en PBS/agua (70:30): A una placa de microvaloración se transfieren 10 µl de solución inicial y se añaden 1000 µl de PBS/agua (70:30).

5 *Solución de muestra para determinar la solubilidad de hasta 5 g/litro en tampón PEG/PBS a pH 6,5 (20:80):* A una placa de microvaloración se transfieren 10 µl de solución inicial y se añaden 1000 µl de tampón PEG/PBS a pH 6,5 (20:80).

Realización:

10 Las soluciones de muestra preparadas de este modo se agitan durante 24 horas a 1400 rpm mediante un agitador calentable (por ejemplo, empresa Eppendorf Thermomixer comfort N° de art. 5355 000.011 con bloque de repuesto 5362.000.019) a 20 °C. A partir de estas soluciones se recogen en cada caso 180 µl y se transfieren a tubos de centrifugación de polialómero de Beckman (N° de art. 343621). Estas soluciones se centrifugan durante 1 hora con aproximadamente 223.000 x g (por ejemplo, ultracentrifugadora Beckman Optima L-90K con tipo 42,2 Ti de rotor a 42.000 rpm). De cada solución de muestra se extraen 100 µl de sobrenadante y se diluyen con DMSO a 1:5 y 1:100. De cada dilución se recoge una parte en un recipiente adecuado para la analítica por HPLC.

Analítica:

15 Las muestras se analizan mediante HPLC en fase inversa. La cuantificación se realiza mediante una curva de calibración de dos puntos del compuesto de ensayo en DMSO. La solubilidad se expresa en mg/l. Secuencia de análisis: 1) solución de calibración 2,5 mg/ml; 2) solución de calibración 20 µg/ml; 3) solución de muestra 1:5; 4) solución de muestra 1:100.

Procedimiento de HPLC para ácidos:

20 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuaternaria (G1311A), muestreador automático CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Phenomenex Gemini C18, 50 mm x 2 mm, 5 µ; temperatura: 40 °C; eluyente A: agua/ácido fosfórico pH 2; eluyente B: acetonitrilo; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 85 % de A, 15 % de B; rampa: 0,5-3 min 10 % de A, 90 % de B; 3-3,5 min 10 % de A, 90 % de B; rampa: 3,5-4 min 85 % de A, 15 % de B; 4-5 min 85 % de A, 15 % de B.

25 Procedimiento de HPLC para bases:

30 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuaternaria (G1311A), muestreador automático CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µ; temperatura: 30 °C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; caudal: 0,75 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 98 % de A, 2 % de B; rampa: 0,5-4,5 min 10 % de A, 90 % de B; 4,5-6 min 10 % de A, 90 % de B; rampa: 6,5-6,7 min 98 % de A, 2 % de B; 6,7-7,5 min 98 % de A, 2 % de B.

En la tabla C siguiente se ofrece la solubilidad determinada con este procedimiento del compuesto según la invención en tampón de PBS a pH 6,5:

Tabla C: Solubilidad de tampón de PBS pH 6,5

Ejemplo de realización N°	Solubilidad [mg/litro]
11	300
38	300

35 **C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas**

Los compuestos según la invención pueden transformarse en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera: Tabla C: Solubilidad en PBS a pH 6,5:

Comprimidos:

Composición:

40 100 mg del compuesto según la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Preparación:

45 La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se

comprime con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido: véase anteriormente). Como valor normativo para la compresión se usa una fuerza de presión de 15 kN.

Suspensión de administración oral:

Composición:

- 5 1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

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

Preparación:

- 10 El Rhodigel se suspende en etanol y a la suspensión se añade el compuesto según la invención. La adición de agua se realiza con agitación. Hasta completar el hinchamiento del Rhodigel, se agita durante aproximadamente 6 h.

Solución de administración oral:

Composición:

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

- 15 Preparación:

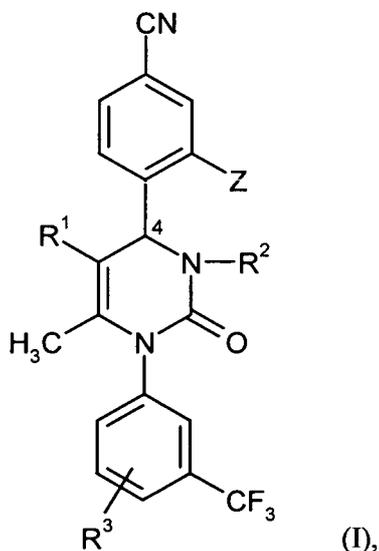
El compuesto según la invención se suspende en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se prosigue el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

- 20 El compuesto según la invención se disuelve en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente digerible (por ejemplo, solución isotónica de sal común, solución al 5 % de glucosa y/o solución al 30 % de PEG 400). La solución se filtra de manera estéril y se rellenan con ella recipientes de inyección estériles y exentos de pirógeno.

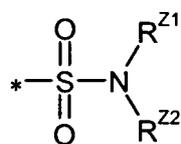
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)

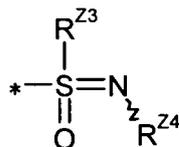


en la que

5 Z representa una agrupación de sulfonamida de la fórmula



o representa una agrupación de sulfoximina de la fórmula



en la que

10 * indica el punto de unión con el anillo de fenilo

R^{Z1} significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, así como hasta tres veces con flúor,

R^{Z2} significa hidrógeno, cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros

15 o

significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, alquil (C₁-C₄)-carbonilamino, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-sulfinilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros o un grupo de la fórmula -C(=O)-NR^{Z5}R^{Z6}, así como hasta tres veces con flúor,

20 pudiendo estar el sustituyente alcoxi mencionado a su vez sustituido hasta tres veces con flúor,

y en la que

los grupos heterociclilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-amino

y

5 I los grupos fenilo mencionados y los grupos heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo, trifluorometilo y alcoxi (C₁-C₄),

y en la que

10 R^{Z5} y R^{Z6}, son iguales o diferentes, y representan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o

R^{Z5} y R^{Z6}, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un aza-heterociclo de 4 a 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie de N, O o S y puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino,

15 o

R^{Z1} y R^{Z2}, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie de N, O o S y puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino,

20 R^{Z3} significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) o hasta tres veces con flúor, o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), difluorometilo y trifluorometilo, o cicloalquilo (C₃-C₆),

y

R^{Z4} significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),

25 R¹ representa ciano o acetilo,

R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, que en cada caso pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor, o un grupo de la fórmula -CH₂-C(=O)-NH-R⁴, en la que

R⁴ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) o hasta tres veces con flúor, o cicloalquilo (C₃-C₆),

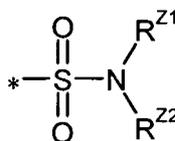
30 y

R³ representa hidrógeno, flúor o cloro,

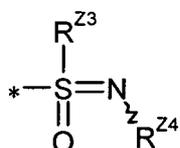
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

Z representa una agrupación de sulfonamida de la fórmula



35 o representa una agrupación de sulfoximina de la fórmula



en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

R^{Z1} significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxi o etoxi,

R^{Z2} significa hidrógeno, cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros

5 o

significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono- o di-alquil (C₁-C₄)-amino, alquil (C₁-C₄)-carbonilamino, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros o un grupo de la fórmula -C(=O)-NR^{Z5}R^{Z6}, así como hasta tres veces con flúor,

10 pudiendo estar el sustituyente alcoxi mencionado a su vez sustituido hasta tres veces con flúor,

y en la que

los grupos heterociclilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄)

y

15 los grupos fenilo mencionados y los grupos heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo y alcoxi (C₁-C₄),

y en la que

R^{Z5} y R^{Z6}, son iguales o diferentes, y representan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o

20 R^{Z5} y R^{Z6}, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un aza-heterociclo de 5 o 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie de N u O y puede estar sustituido con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), o

25 R^{Z1} y R^{Z2}, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un aza-heterociclo de 5 a 10 miembros, que puede contener otro heteroátomo de anillo de la serie de N u O y puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o diferente, con alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄),

R^{Z3} significa alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) o hasta tres veces con flúor, o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, metilo y trifluorometilo, o cicloalquilo (C₃-C₆), y

R^{Z4} significa hidrógeno, metilo o ciclopropilo

30 R¹ representa ciano,

R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, que en cada caso pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor, o un grupo de la fórmula -CH₂-C(=O)-NH-R⁴, en la que

R⁴ significa hidrógeno, metilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo,

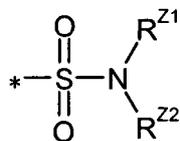
y

35 R³ representa hidrógeno o flúor,

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

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

Z representa una agrupación de sulfonamida de la fórmula



40 en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

R^{Z1} significa hidrógeno, metilo o 2-hidroxietilo,

R^{Z2} significa hidrógeno, ciclopropilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros

5 o

significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetilamino, ciclopropilo, heterociclilo de 5 o 6 miembros o un grupo de la fórmula -C(=O)-NR^{Z5}R^{Z6},

10 pudiendo estar los sustituyentes metoxi y etoxi mencionados, a su vez, sustituidos hasta tres veces con flúor,

y en la que

los grupos heterociclilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con metilo, etilo, oxo, hidroxilo, metoxi y etoxi

y

15 los grupos heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi y etoxi

y en la que

R^{Z5} y R^{Z6}, independientemente uno de otro, representan hidrógeno o metilo o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina, o

20 R^{Z1} y R^{Z2} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina,

R¹ representa ciano,

R₂ representa hidrógeno, metilo, metilsulfonilo o el grupo de la fórmula -CH₂-C(=O)-NH₂,

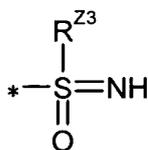
y

25 R³ representa hidrógeno,

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

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

Z representa una agrupación de sulfoximina de la fórmula



30 en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

y

R^{Z3} significa alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con ciclopropilo o hasta tres veces con flúor, o ciclopropilo,

35 R¹ representa ciano,

R₂ representa hidrógeno, metilo, metilsulfonilo o el grupo de la fórmula -CH₂-C(=O)-NH₂,

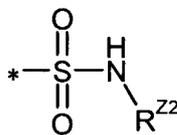
y

R³ representa hidrógeno,

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

5. Compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que

Z representa una agrupación de sulfonamida de la fórmula



5 en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

y

R^{Z2} significa hidrógeno, metilo o el grupo de la fórmula -CH₂-C(=O)-NH₂,

R¹ representa ciano,

10 R² representa hidrógeno, metilo o metilsulfonilo,

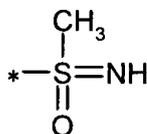
y

R³ representa hidrógeno,

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

6. Compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1, 2 o 4, en la que

15 Z representa una agrupación de sulfoximina de la fórmula



en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

R¹ representa ciano,

20 R² representa hidrógeno, metilo o metilsulfonilo,

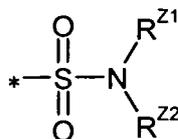
y

R³ representa hidrógeno,

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

7. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I), en la que

25 Z representa una agrupación de sulfonamida de la fórmula

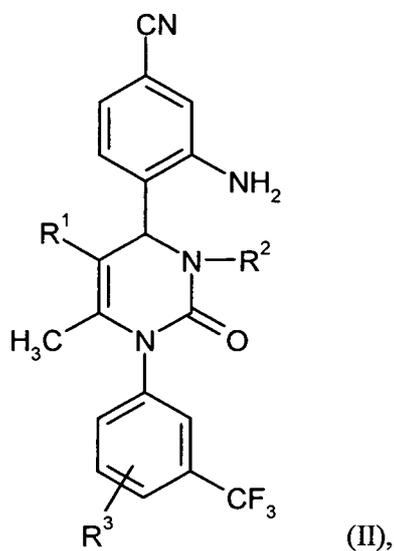


en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

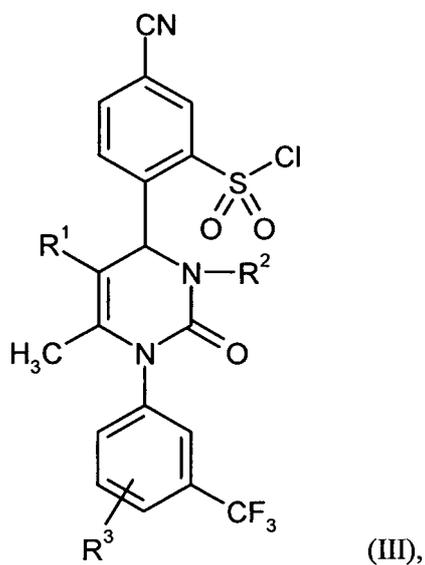
y

R^{Z1} y R^{Z2} tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2, 3 y 5, **caracterizado por que**, se transforma en primer lugar un derivado de anilina de la fórmula (II)

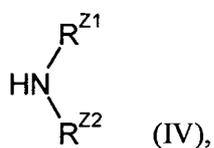


5 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2, 3 y 5,

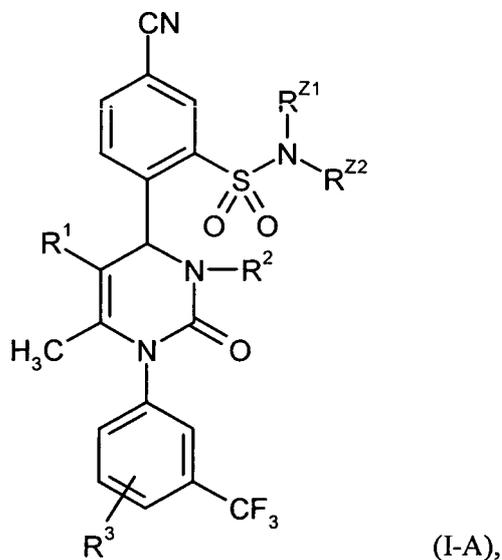
con nitrito de sodio y ácido clorhídrico en la sal de diazonio correspondiente, a continuación en una reacción en un recipiente se hace reaccionar con dióxido de azufre en presencia de cloruro de cobre(I) para dar un sulfocloruro de la fórmula (III)



10 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados anteriormente, y este después reacciona con una amina de la fórmula (IV)



en la que R^{Z1} y R^{Z2} tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2, 3 y 5, dado el caso en presencia de una base auxiliar para dar sulfonamida de la fórmula (I-A)

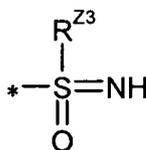


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{Z1} y R^{Z2} tienen los significados indicados anteriormente,

- 5 y dado el caso, los compuestos de la fórmula (I-A) obtenidos de este modo se separan según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con (i) los disolventes y/o (ii) las bases o los ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

8. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) en la que

Z representa una agrupación de sulfoximina de la fórmula



10

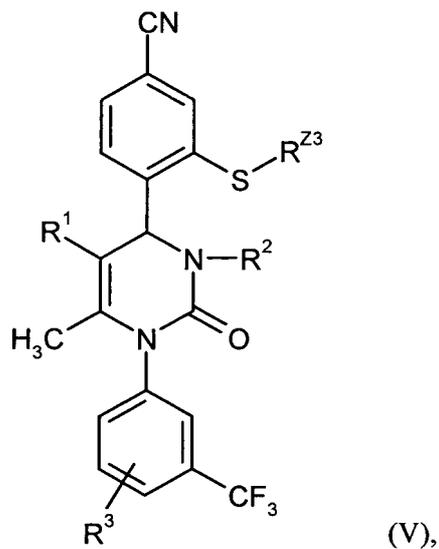
en la que

* indica el punto de unión con el anillo de fenilo

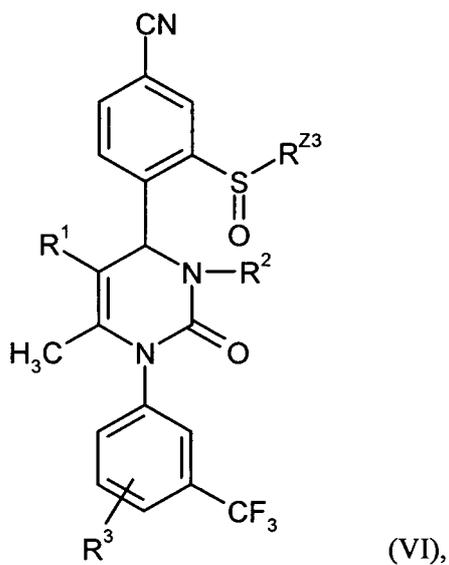
y

R^{Z3} tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6,

- 15 **caracterizado por que**, se oxida en primer lugar un derivado de feniltioéter de la fórmula (V)

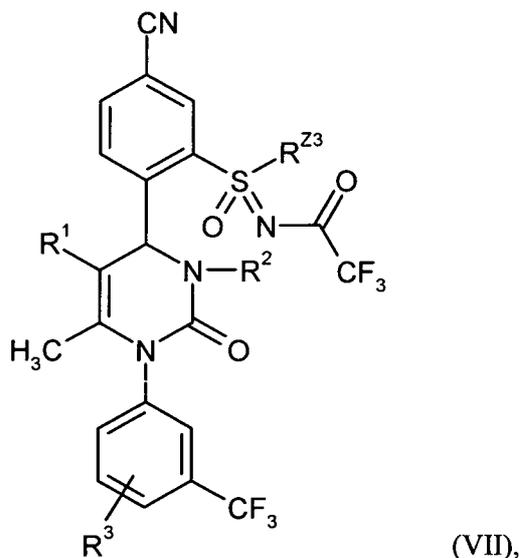


en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{Z3} tienen los significados indicado en las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6, con peróxido de hidrógeno, un ácido peroxi o un peryodato para dar el sulfóxido de la fórmula (VI)



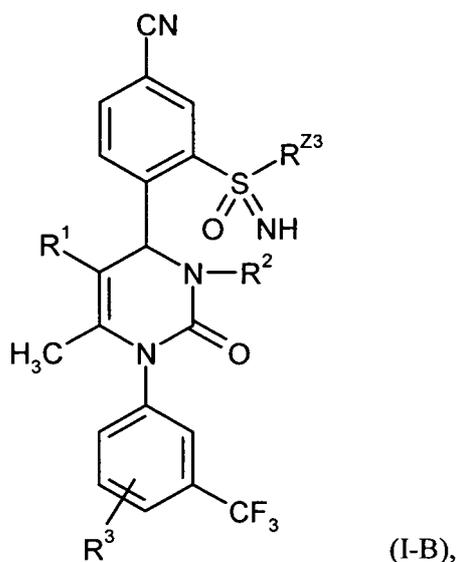
5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{Z3} tienen los significados indicados anteriormente,

a continuación se hace reaccionar con 2,2,2-trifluoroacetamida y (diacetoxiyodo)-benceno en presencia de acetato de rodio(II) dimérico como catalizador y óxido de magnesio como base para dar una *N*-acil-sulfoximina de la fórmula (VII)



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{Z3} tienen los significados indicados anteriormente,

y el grupo trifluoroacetilo de (VII) se disocia después en condiciones básicas para dar sulfoximina de la fórmula (I-B)



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{Z3} tienen los significados indicados anteriormente,

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

10 **9.** Compuesto tal como se se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, para al tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

10. Compuesto tal como se se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), de síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y de fibrosis quística (FQ).

15 **11.** Uso de un compuesto tal como se se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), de síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y de fibrosis quística (FQ).

12. Medicamento que contiene un compuesto tal como se se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

5 **13.** Medicamento que contiene un compuesto tal como se se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteasa de matriz, estimulantes y activadores de la guanilatociclasa soluble, análogos de prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas del receptor beta-adrenérgico, anticolinérgicos y glucocorticoides.

10 **14.** Compuesto según las reivindicaciones 12 o 13 para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), de síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y de fibrosis quística (FQ).