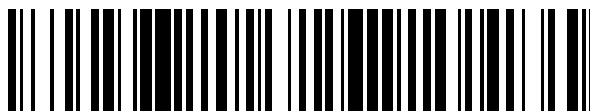


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 018**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2014 PCT/EP2014/062254**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15188866**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2014 E 14731580 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 3154977**

54 Título: **Nuevos compuestos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.05.2018**

73 Titular/es:  
**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)**  
**Via Palermo, 26/A**  
**43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:  
**ALCARAZ, LILIAN;**  
**HEALD, ROBERT ANDREW;**  
**SUTTON, JONATHAN MARK;**  
**ARMANI, ELISABETTA y**  
**CAPALDI, CARMELIDA**

74 Agente/Representante:  
**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 670 018 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

Nuevos compuestos

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos heterocíclicos, que son derivados de pirimidinona que tienen propiedades inhibitoras de elastasa de neutrófilos humanos, y su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

10 La elastasa de neutrófilos humanos (HNE) es una serina proteinasa de 32 kDa encontrada en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. Tiene un papel en la degradación de una amplia gama de proteínas de la matriz extracelular, incluyendo fibronectina, laminina, proteoglicanos, colágenos tipo III y tipo IV, así como elastina (Bieth, G. in Regulation of Matrix  
 15 accumulation, Mecham, R.P. (Eds), Academic Press, NY, USA 1986, 217-306). Hace tiempo que se considera que HNE desempeña un papel importante en la homeostasis mediante la reparación y eliminación de los tejidos dañados mediante la degradación de las proteínas estructurales del tejido. También es relevante en la defensa contra la invasión bacteriana por medio de la degradación del cuerpo bacteriano. Además de sus efectos sobre los tejidos de la matriz, la HNE se ha visto implicada en la regulación positiva de la expresión génica de IL-8 y también induce la liberación de IL-8  
 20 desde las células epiteliales del pulmón. En modelos animales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica inducida por la exposición al humo de tabaco, tanto los inhibidores de molécula pequeña como los inhibidores de proteína de HNE inhiben la respuesta inflamatoria y el desarrollo de enfisema (Wright, J.L. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002, 166, 954-960; Churg, A. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 168, 199-207). De este modo, la HNE puede desempeñar un papel tanto en la destrucción de la matriz como en la amplificación de las respuestas inflamatorias en las enfermedades respiratorias crónicas, donde la afluencia de neutrófilos es un rasgo característico. De hecho, se cree que HNE desempeña un papel en varias enfermedades pulmonares, incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la fibrosis quística (CF), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), el enfisema pulmonar, la neumonía y la fibrosis pulmonar. También está implicado en varias enfermedades cardiovasculares en las que está implicada la remodelación tisular, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca y la generación de lesión isquémica tisular  
 25 después de un infarto agudo de miocardio.

30 La COPD es un término genérico que abarca tres afecciones patológicas diferentes, todas las cuales contribuyen a la limitación del flujo de aire: bronquitis crónica, enfisema y enfermedad de las vías respiratorias pequeñas. En general, los tres existirán en grados variables en pacientes que presentan COPD, y los tres pueden deberse a inflamación mediada por neutrófilos, tal como lo respalda el aumento del número de neutrófilos observados en los fluidos de fuga broncoalveolar (BAL) de pacientes con COPD (Thompson, A.B.; Daughton, D.; et al. Am. Rev. Respir. Dis. 1989, 140, 1527-1537). El principal determinante patogénico en la COPD se ha considerado durante mucho tiempo como el equilibrio proteasa-antiproteasa (también conocido como la "hipótesis de elastasa: antielastasa"), en el que existe un desequilibrio de HNE y antiproteasas endógenas tales como la  $\alpha_1$ -antitripsina ( $\alpha_1$ -AT), el inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora (SLPI) y la preelafina conducen a diversos trastornos inflamatorios de la COPD. Los individuos  
 35 que tienen una deficiencia genética del inhibidor de la proteasa  $\alpha_1$ -antitripsina desarrollan enfisema que aumenta en severidad a lo largo del tiempo (Laurrell, C.B.; Eriksson, S Scand. J. Clin. Invest. 1963 15, 132-140). Por lo tanto, un exceso de HNE es destructivo, provocando la descomposición de la morfología pulmonar con pérdida de elasticidad y destrucción de las uniones alveolares de las vías respiratorias en el pulmón (enfisema) al tiempo que aumenta la permeabilidad microvascular y la hipersecreción de moco (bronquitis crónica).

40 Se han descrito varios inhibidores de neutrófilos humanos hasta ahora en la técnica. En particular, solicitudes de patentes internacionales No. WO2011/110858 y el documento No. WO2011/110859 describe algunos derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibitoras de la elastasa de neutrófilos humanos y su uso en terapia.

45 Aunque se han descrito varios inhibidores de HNE en lo que se ha informado anteriormente, todavía existe la necesidad de inhibidores de HNE adicionales. Particularmente, todavía existe la necesidad de inhibidores de HNE adicionales dotados de una alta potencia para la inhibición de la enzima HNE. Particularmente ventajoso sería también la identificación de inhibidores de HNE adicionales dotados de una alta potencia para la inhibición de la enzima HNE y que mostrarían un perfil de revelado apropiado como un tratamiento de inhalación.

La presente invención aborda la necesidad mencionada anteriormente proporcionando los compuestos de la invención.

50 Se describen inhibidores de HNE adicionales en la solicitud PCT/EP2013/076672 en tramitación junto con la presente y en el documento WO2013/037809 A1.

Breve descripción de la invención

Esta invención proporciona nuevos compuestos que son inhibidores de HNE, y son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que la actividad de HNE desempeña un papel.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de HNE que caen dentro del alcance de la fórmula (I) del número PCT/EP2013/076672, pero que no se describen específicamente en el mismo.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

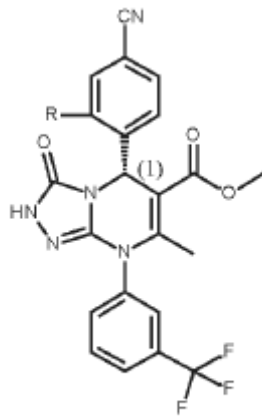
- 5 Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-metoxi-piridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-3-hidroxi-piridinio;
- 10 Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-metil-piridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-hidroximetil-piridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-isopropil-piridinio;
- 15 Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-5-hidroxi-2-metil-piridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2,4-dimetil-piridinio;
- 20 Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-3,5-dimetil-piridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-etilpiridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-(2-hidroxi-etil)-piridinio;
- 25 Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-etilpiridinio.

En particular, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los enumerados en la tabla a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

Nombre del compuesto	No. de Ej.
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-metoxi-piridinio	1
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-3-hidroxi-piridinio	2
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-metil-piridinio	3
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-hidroximetil-piridinio	4
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-isopropil-piridinio	5
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-5-hidroxi-2-metil-piridinio	6
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2,4-dimetil-piridinio	7
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-3,5-dimetil-piridinio	8

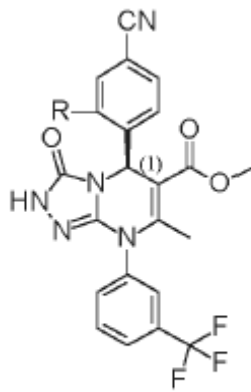
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-etil-piridinio	9
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-(2-hidroxi-etil)-piridinio	10
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-etil-piridinio	11

- 5 Los compuestos de la invención se pueden preparar en forma de sales, particularmente sales, N-óxidos, hidratos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Cualquier referencia a un compuesto en este documento, o referencia a "compuestos de la invención", y similares incluye tales compuestos, ya sea o no en forma de sal, N-óxido, hidrato, solvato o polimórfica.
- Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento o prevención de enfermedades en las que HNE está implicada, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquiectasia, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, enfisema inducido por fumar y fibrosis quística.
- 10 De este modo, otros aspectos de la invención son (i) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable; y (ii) el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la que HNE está implicada.
- El término "sal" incluye sales de adición de ácidos y de adición de bases.
- 15 El término "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de compuestos de la invención en los que el compuesto original se modifica adecuadamente convirtiendo cualquiera de los ácidos libres o grupos básicos, si están presentes, en la sal de adición correspondiente con cualquier base o ácido convencionalmente pretende ser farmacéuticamente aceptable.
- 20 Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas, por ejemplo, N-metil-D-glucamina, colina tris (hidroximetil) amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibencilamina y similares. Aquellos compuestos que son básicos pueden formar sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácidos hidrogenados tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico y mandélico y similares. Aquellos compuestos que tienen nitrógeno cuaternario también pueden formar sales cuaternarias con un contraión farmacéuticamente aceptable tal como cloruro, bromuro, acetato, formiato, p-toluenosulfonato, succinato, hemisuccinato, naftaleno-bis-sulfonato, metanosulfonato, xinafoato, y similares.
- 30 Cuando los compuestos de la invención tienen al menos un centro estereogénico, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos según la invención poseen dos o más centros estereogénicos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Se debe entender que todos los isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están abarcados dentro del alcance de la presente invención.
- 35 Será evidente que los compuestos de la invención representados por la fórmula general (I), al menos contienen un centro estereogénico, a saber, representado por el átomo de carbono (1), y por lo tanto existen como estereoisómeros ópticos



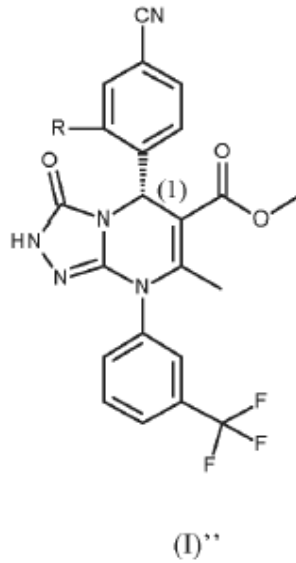
(I)

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)', que son compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente donde la configuración absoluta de carbono (1) es la que se muestra a continuación.



(I)'

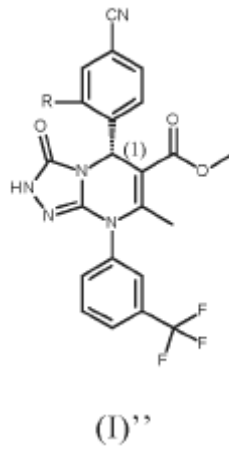
- 5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)", que son compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente donde la configuración absoluta de carbono (1) es la que se muestra a continuación:



La configuración absoluta para el carbono (1) se asigna sobre la base de la nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog en función de las prioridades de los grupos.

Realizaciones de la invención

- 5 Los compuestos de la invención son compuestos de fórmula (I) y más específicamente, compuestos de fórmula (I)" o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



en la que el grupo R se selecciona en el grupo que consiste en

- 10 - 2-(4-metoxi-piridinil)etilo;  
 - 2-(3-hidroxi-piridinil)etilo;  
 - 2-(2-metil-piridinil)etilo;  
 - 2-(4-hidroximetil-piridinil)etilo;  
 - 2-(4-isopropil-piridinil)etilo;  
 - 2-(5-hidroxi-2-metil-piridinil)etilo;  
 15 - 2-(2,4-dimetil-piridinil)etilo;  
 - 2-(3,5-dimetil-piridinil)etilo;  
 - 2-(2-etil-piridinil)etilo;

- 2-(2-(2-hidroxi-etil)-piridinil)etilo; y
- 2-(4-etil-piridinil)etilo.

#### Utilidad

5 La utilidad terapéutica de los presentes compuestos es pertinente para cualquier enfermedad que se sabe que está mediada al menos parcialmente por la acción de la elastasa de neutrófilos humanos. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística (CF), bronquiectasias, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, neumonía y fibrosis pulmonar.

10 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos respiratorios inflamatorios, por ejemplo asma (leve, moderada o grave), asma resistente a esteroides, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística (CF), edema pulmonar, embolia pulmonar, neumonía, sarcoidosis pulmonar, enfisema pulmonar, silicosis, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfisema, bronquitis crónica, tuberculosis, aspergilosis y otras infecciones fúngicas, neumonitis por hipersensibilidad, trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, actividad antitumorigénica que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, infección por virus respiratorio sincitial, influenza, coronavirus (incluyendo síndrome respiratorio agudo severo, SARS) y adenovirus, bronquiectasias y cáncer de pulmón.

20 La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto de la invención. Se pueden combinar otros compuestos con compuestos de esta invención para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias del pulmón. De este modo, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar enfermedades inflamatorias del pulmón que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos diferentes.

#### Combinaciones

25 Los agentes terapéuticos apropiados para una terapia de combinación con compuestos de la invención incluyen: (1) un corticosteroide, por ejemplo, budesonida, beclometasona, beclometasona (por ejemplo, como el éster mono o dipropionato), flunisolida, fluticasona (por ejemplo, como el éster de propionato o furoato), ciclesonida, mometasona (por ejemplo, como el éster de furoato), desonida de mometasona, rofleponida, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, acetónido de flucinolona, flucicnolona, clocortolona, tipredano, prednicarato, dipropionato de alclometasona, halometasona, rimexolona, propionato de deprodrón, triamcinolona, betametasona, fludrocortisona, desoxicorticosterona, rofleponida, dicloacetato de etiprednol y similares. Los fármacos esteroides pueden incluir esteroides en el desarrollo clínico o preclínico de enfermedades respiratorias tales como GW-685698, GW-799943, GSK 870086, QAE397, NCX-1010, NCX-1020, NO-dexametasona, PL-2146, NS-126 (anteriormente ST-126). Los fármacos esteroideos también pueden incluir moléculas de próxima generación en desarrollo con perfiles de efectos secundarios reducidos, tales como los agonistas selectivos del receptor de glucocorticoides (SEGRA), que incluyen ZK-216348 y AZD5423; (2) un agonista de  $\beta_2$ -adrenorreceptor, tal como albuterol, bambuterol, terbutalina, fenoterol, formoterol, fumarato de formoterol, salmeterol, xinafoato de salmeterol, arformoterol, tartrato de arformoterol, indacaterol (QAB-149), carmoterol, BI 1744 CL, GSK159797 (milveterol), GSK59790, GSK159802, GSK642444 (vilanterol), GSK678007, GSK96108, clenbuterol, procateterol, bitolterol, LAS100977 (abediterol), BI1744CL (olodaterol) y brodxaterol; (3) un modulador de leucotrieno, por ejemplo, montelukast, zafirlukast o pranlukast; (4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo antagonistas selectivos del receptor muscarínico-3 (M3) tales como bromuro de ipratropio, tiotropio, bromuro de tiotropio (Spiriva®), bromuro de glicopirronio, bromuro de aclidinio, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK 573719 (umeclidinio), LAS35201, QAT370 y bromuro de oxitropio; (5) inhibidores de fosfodiesterasa IV (PDE-IV), por ejemplo, roflumilast, cilomilast o teofilina; (6) un agente antitussivo, tal como codeína o dexamorfano; y (7) un agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), por ejemplo ibuprofeno o ketoprofeno; (8) un mucolítico, por ejemplo N acetil cisteína o fudosteína; (9) un modulador expectorante/mucocinético, por ejemplo, ambroxol, soluciones hipertónicas (por ejemplo, solución salina o manitol) o surfactante; (10) un péptido mucolítico, por ejemplo, desoxirribonucleasa I humana recombinante (dornasa-alfa y rhDNasa) o helicidina; (11) antibióticos, por ejemplo azitromicina, tobramicina y aztreonam; y (12) inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (MAP), tales como GSK 856553 y GSK 681323; (13) inhibidores de Janus quinasas (JAK) tales como CP-690550 o GLPG0634; (14) inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (SYK) tales como R406, R343 o PRT062607; (15) inhibidores de isoformas delta y/o gamma de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K); (16) agentes antirretrovirales tales como ribavirina, zanamivir o laninamivir; (17) agonistas de  $\gamma$ -PPAR-tales como pioglitazona y rosiglitazona.

55 En un aspecto, la invención proporciona el uso de la administración inhalada de compuestos de la invención en combinación con otros fármacos antiinflamatorios y combinaciones de fármacos broncodilatadores (esto es, producto de combinación triple), que incluyen, pero no se limitan a xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona (Advair/Seretide®), furoato de vilanterol/fluticasona (BREQ ELLIPTA™), fumarato de formoterol/budesonida (Symbicort®), fumarato de formoterol/furoato de mometasona, fumarato de formoterol/dipropionato de beclometasona (Foster®), fumarato de formoterol/propionato de fluticasona (FlutiForm®), furoato de indacaterol/mometasona,

indacaterol/QAE-397, GSK159797/GSK 685698, GSK159802/GSK 685698, GSK642444/GSK 685698, fumarato de formoterol/ciclesonida, tartrato de arformoterol/ciclesonida.

5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de la administración inhalada de compuestos de la invención en combinación con otras combinaciones de fármacos broncodilatadores, particularmente combinaciones de  $\beta_2$  agonista/antagonista de  $M_3$  (esto es, producto de combinación triple), que incluyen pero no se limitan a xinafoato de salmeterol/bromuro de tiotropio, fumarato de formoterol/bromuro de tiotropio, fumarato de formoterol/glicopirrolato (PT003), BI 1744 CL/bromuro de tiotropio, indacaterol/NVA237, indacterol/QAT-370, formoterol/LAS34273, umeclidinio/vilanterol (Anoro™), GSK159797/GSK 573719, GSK159802/GSK 573719, GSK642444/GSK 573719, GSK159797/GSK 233705, GSK159802/GSK 233705, GSK642444/GSK 233705.

10 La relación en peso del primer y segundo ingredientes activos se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno.

15 La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la invención variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad de la afección a tratar y con el compuesto particular y su vía de administración, y generalmente se determinará por ensayo clínico como se requiere en la técnica farmacéutica. También variará según la edad, el peso y la respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria estará dentro del intervalo desde aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente desde 0.01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y preferiblemente de 0.1 a 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otro lado, puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites en algunos casos.

#### Composiciones

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en la composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el (los) ingrediente (s) activo (s), y el/los ingrediente (s) inerte (s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, a partir de la combinación, formador de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la invención, ingrediente (s) activo (s) adicional (es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden un compuesto de la invención como un ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también pueden contener un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

35 Se puede emplear cualquier ruta de administración apropiada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, con una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. En el uso terapéutico, el compuesto activo se puede administrar mediante cualquier ruta conveniente, apropiada o eficaz. Se conocen vías de administración apropiadas, e incluyen oral, intravenosa, rectal, parenteral, tópica, ocular, nasal, bucal y pulmonar (por inhalación).

40 Se conocen composiciones apropiadas para administración por inhalación, y pueden incluir portadores y/o diluyentes que se conocen para su uso en tales composiciones. La composición puede contener 0.01-99% en peso del compuesto activo. Preferiblemente, una dosis unitaria comprende el compuesto activo en una cantidad de 1  $\mu$ g a 10 mg.

45 El nivel de dosificación más apropiado se puede determinar mediante cualquier método apropiado conocido. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico que se usa, la edad, el peso corporal, la dieta, la salud general y el sexo del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, el uso de cualquier otro fármaco y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar.

Para la administración por inhalación, el compuesto activo está preferiblemente en forma de micropartículas. Se pueden preparar mediante una variedad de técnicas, que incluyen el secado por pulverización, la liofilización y la micronización.

50 A modo de ejemplo, una composición de la invención se puede preparar como una suspensión para administración desde un nebulizador o como un aerosol en un propulsor líquido, por ejemplo, para uso en un inhalador presurizado de dosis medida (PMDI). Los propelentes apropiados para uso en un PMDI son conocidos para el experto, e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCI2F2) y HFA-152 (CH4F2 e isobutano).

En una realización preferida de la invención, una composición de la invención está en forma de polvo seco, para administración usando un inhalador de polvo seco (DPI). Se conocen muchos tipos de DPI.

55 Las micropartículas para administrar por administración se pueden formular con excipientes que ayudan a la administración y liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, las micropartículas se pueden formular con



partículas de portador grandes que ayudan al flujo desde el DPI al pulmón. Se conocen partículas portadoras apropiadas, e incluyen partículas de lactosa; pueden tener un diámetro aerodinámico mediano másico de más de 90  $\mu\text{m}$ .

En el caso de una formulación a base de aerosol, una composición preferida es:

Compuesto de la invención	24 mg/lata
Lecitina, NF Liq. Conc.	1.2 mg/lata
Triclorofluorometano, NF	4.025 g/lata
Diclorodifluorometano, NF	12.15 g/lata.

5 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevencción/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las cuales son útiles los presentes compuestos. Dichos otros fármacos se pueden administrar, por una ruta y en una cantidad comúnmente usada, por lo tanto, al mismo tiempo o secuencialmente con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa al mismo tiempo que uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la invención. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la invención.

10 Los agentes de la invención se pueden administrar en forma inhalada. La generación de aerosol se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, atomizadores de chorro impulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, preferiblemente usando aerosoles dosificados impulsados por propelente o administración libre de propelente de compuestos activos micronizados de, por ejemplo, cápsulas de inhalación u otros sistemas de suministro de "polvo seco".

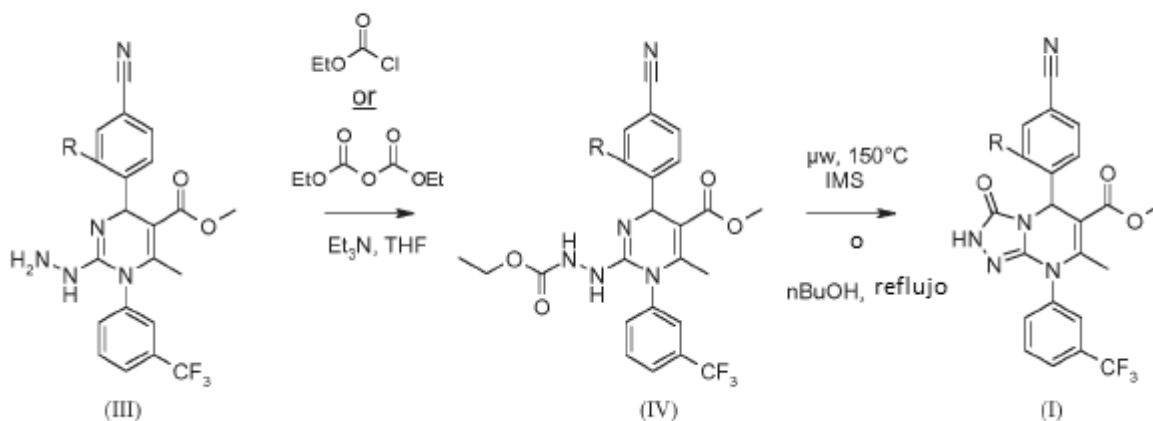
15 Los compuestos activos se pueden dosificar como se describe dependiendo del sistema de inhalador usado. Además de los compuestos activos, las formas de administración pueden contener adicionalmente excipientes, tales como, por ejemplo, propelentes (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles dosificados), sustancias con actividad de superficie, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, aromatizantes, rellenos (por ejemplo, lactosa en el caso de los inhaladores de polvo) o, en su caso, compuestos activos adicionales.

20 Para los fines de la inhalación, está disponible un gran número de sistemas con los cuales se pueden generar y administrar aerosoles de tamaño de partícula óptimo, usando una técnica de inhalación que es apropiada para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y recipientes con forma de pera (por ejemplo, Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten un aerógrafo (Autohaler®), para aerosoles dosificados, en particular en el caso de inhaladores de polvo, hay disponibles varias soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores, por ejemplo, como se describe en el documento EP-A-0505321).

#### Métodos de Síntesis

25 En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), de acuerdo con las rutas de síntesis generales informadas en el esquema A a continuación.

#### Esquema A

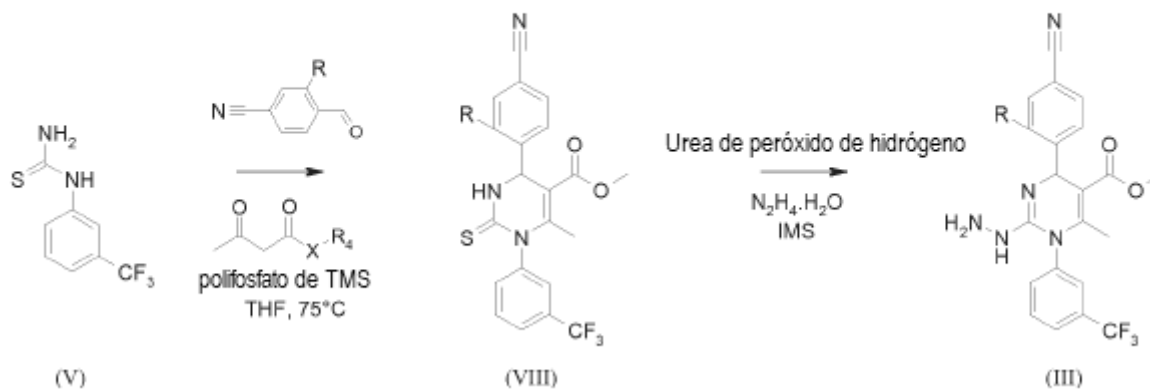


Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III) por reacción con cloroformiato de etilo (o pirocarbonato de etilo) en presencia de una base tal como trietilamina en un solvente tal como

THF a una temperatura desde 0 °C a reflujo. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden transformar en compuestos de fórmula (I) calentando en un solvente apropiado. Las condiciones apropiadas incluyen el uso de un solvente tal como IMS y calentamiento usando irradiación de microondas a una temperatura de hasta 150 °C o calentamiento convencional en un solvente tal como n-butanol a reflujo.

- 5 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el esquema B a continuación:

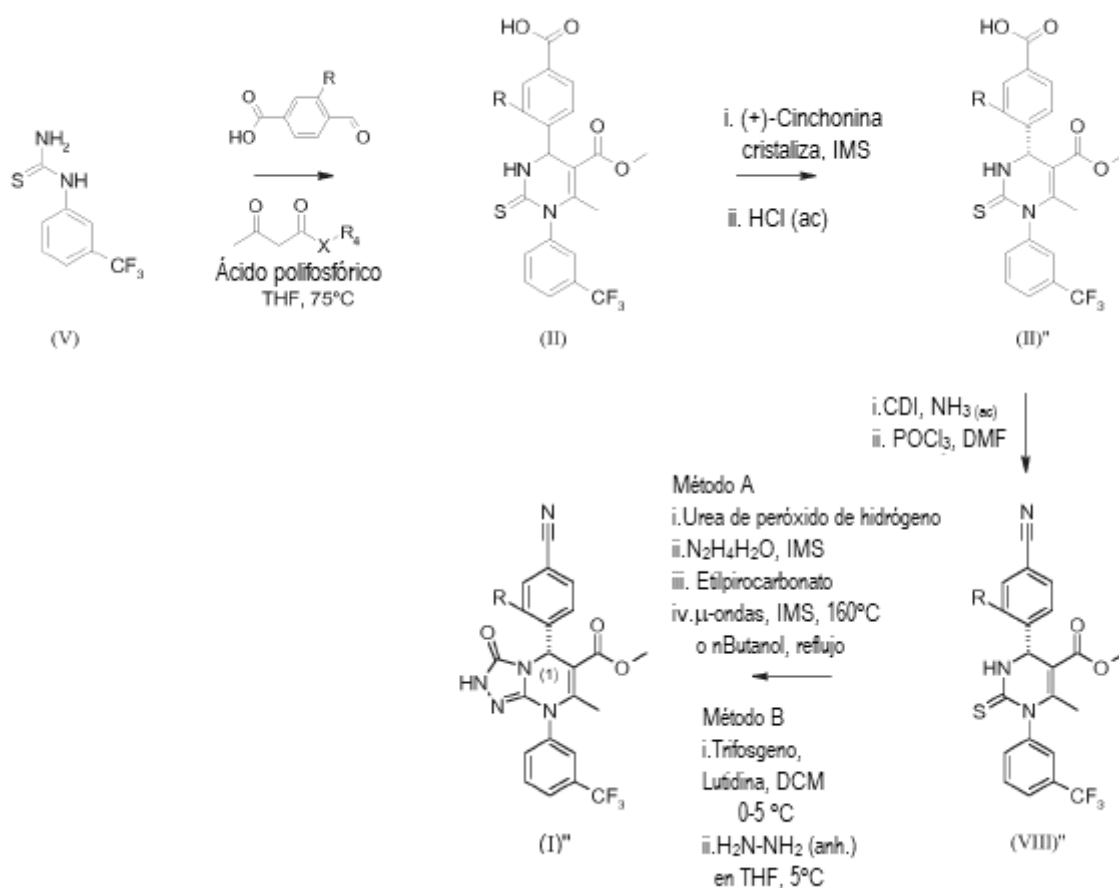
### Esquema B



10

Los compuestos de fórmula (V) se pueden hacer reaccionar con un benzaldehído tal como 3-bromo-4-formil-benzonitrilo y un acetoacetato tal como acetoacetato de etilo en presencia de un ácido tal como polifosfato de TMS en un solvente tal como THF a una temperatura desde temperatura ambiente a reflujo para dar los compuestos de fórmula (VIII)). Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIII) por reacción con un agente oxidante tal como urea peróxido de hidrógeno seguido de tratamiento in situ con hidrato de hidracina en IMS.

Además, los compuestos de fórmula (I)", que son compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente donde la configuración absoluta de carbono (1) es la que se muestra a continuación, se pueden preparar de acuerdo con el esquema C.

Esquema C

Los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (V) haciendo reaccionar con ácido 3-bromo-4-formilbenzoico usando un método similar descrito para la transformación de compuestos de fórmula (V) en compuestos de fórmula (VIII) en el esquema B. Los compuestos de fórmula (II)', que son compuestos de fórmula (II) en la que la configuración absoluta en el centro estereogénico (1) es como se informa en el esquema C, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (II) formando una sal diastereomérica quiral con una amina quiral apropiada tal como (+)-Cinchonina en un solvente apropiado tal como dioxano, seguido del tratamiento de la sal con un ácido tal como ácido clorhídrico para dar los compuestos enantioméricamente puros de fórmula (II)'. Los compuestos de fórmula (VIII)', que son compuestos de fórmula (VIII) en la que la configuración absoluta en el centro estereogénico (1) es como se informa en el esquema C, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II)' por reacción con amoníaco acuoso en la presencia de un agente de acoplamiento tal como carbonil diimidazol en un solvente tal como THF a una temperatura desde 0°C a temperatura ambiente para dar la amida primaria intermedia. La conversión de la amida a compuestos de fórmula (VIII)' se puede llevar a cabo usando un agente deshidratante. Las condiciones apropiadas incluyen el uso de un solvente tal como DMF y un agente deshidratante tal como oxiclورو de fósforo a una temperatura desde 0 °C a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (I)', que son compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente y en los que la configuración absoluta de carbono (1) es la mostrada en el esquema C (Método A), se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (VIII)' usando métodos similares descritos para la transformación de los compuestos de fórmula (VIII) en compuestos de fórmula (I) en el esquema A. Alternativamente, compuestos de fórmula (I)', que son compuestos de fórmula (I) como definido anteriormente y en el que la configuración absoluta de carbono (1) es la que se muestra en el esquema C, también se puede obtener a partir de compuestos de fórmula (VIII)' usando el método B; en el que los compuestos de fórmula (VIII)' se pueden hacer reaccionar con un compuesto que contiene/libera clorocarbonilo tal como fosgeno o trifosgeno e hidracina anhidra en presencia de una base tal como 2,6-lutadina en un solvente tal como diclorometano a una temperatura desde -5-5 °C para dar los compuestos de fórmula (I)' en la que los otros grupos son como se definen para los compuestos de fórmula (I).

El experto entenderá que seleccionando la amina quiral apropiada y su configuración absoluta, se pueden obtener las derivadas de fórmula (II)', (VIII)' y (Ia)' [que son compuestos de fórmula (II), (VIII) y (I), respectivamente, en las que la configuración absoluta en el centro estereogénico (1) es opuesta a la informada en el esquema C].

5 El experto puede introducir, cuando sea apropiado, variaciones apropiadas a las condiciones específicamente descritas en los experimentos para adaptar las rutas de síntesis a la provisión de compuestos adicionales de la invención. Tales variaciones pueden incluir, pero no están limitadas, al uso de materiales de partida apropiados para generar diferentes compuestos, cambios en el solvente y temperatura de reacciones, reemplazo de reactivos con función química análoga, introducción o eliminación de etapas de protección/desprotección de grupos funcionales sensibles a las condiciones de reacción y reactivos, así como a la introducción o eliminación de etapas de síntesis específicas orientadas a una  
10 funcionalización adicional del andamio químico.

Los procedimientos que se pueden usar y se describen e informan en los ejemplos no se deben considerar como limitativos del alcance de los métodos de síntesis disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

15 Los compuestos usados como materiales de partida o compuestos intermedios pueden estar disponibles comercialmente, su preparación se puede describir específicamente en la bibliografía o se pueden preparar de acuerdo con métodos disponibles en la bibliografía y bien conocidos para los expertos en el arte.

El procedimiento descrito es particularmente ventajoso ya que es susceptible de ser modulado adecuadamente, a través de cualquier variante apropiada conocida para el experto, con el fin de obtener cualquiera de los compuestos deseados de la invención. Tales variantes están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

20 De todo lo anterior, debe quedar claro para la persona experta que cualquiera de los grupos descritos puede estar presente como tal o en cualquier forma protegida adecuadamente. En particular, los grupos funcionales presentes en los intermedios y en los ejemplos y que podrían generar reacciones secundarias y subproductos no deseados, deben protegerse adecuadamente antes de que tenga lugar la alquilación, la acilación, el acoplamiento o la sulfonilación. Del mismo modo, la subsiguiente desprotección de esos mismos grupos protegidos puede seguir una vez completadas dichas reacciones.

25 En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo protector" designa un grupo protector adaptado para preservar la función del grupo al que está unido. Por lo general, los grupos protectores se usan para conservar las funciones amino, hidroxilo o carboxilo. Los grupos protectores apropiados pueden incluir de este modo, por ejemplo, bencilo, benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, ésteres de alquilo o bencilo o similares, que son bien conocidos para los expertos en el arte [véase, para referencia general, T.W. Green; Protective Groups in Organic  
30 Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

De forma similar, la protección selectiva y la desprotección de cualquiera de dichos grupos, por ejemplo, que incluyen grupos carbonilo, hidroxilo o amino, se pueden lograr de acuerdo con métodos muy bien conocidos empleados comúnmente en química sintética orgánica.

35 La formación de sal opcional de los compuestos de fórmula (I) se puede llevar a cabo convirtiendo apropiadamente cualquiera de los grupos ácido o amino libres en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. También en este caso, las condiciones operativas que se emplean para la salificación opcional de los compuestos de la invención están dentro del conocimiento ordinario de la persona experta.

40 Los diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I), cuando están disponibles, se pueden obtener según métodos bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante HPLC preparativa o mediante purificaciones cromatográficas. Una mezcla racémica de compuestos de fórmula (I) también se puede separar usando HPLC preparativa y una columna con una fase estacionaria quiral, o se puede resolver para producir enantiómeros individuales usando métodos bien conocidos en la técnica. Adicionalmente, los intermedios quirales se pueden resolver y usar para preparar compuestos quirales de la invención.

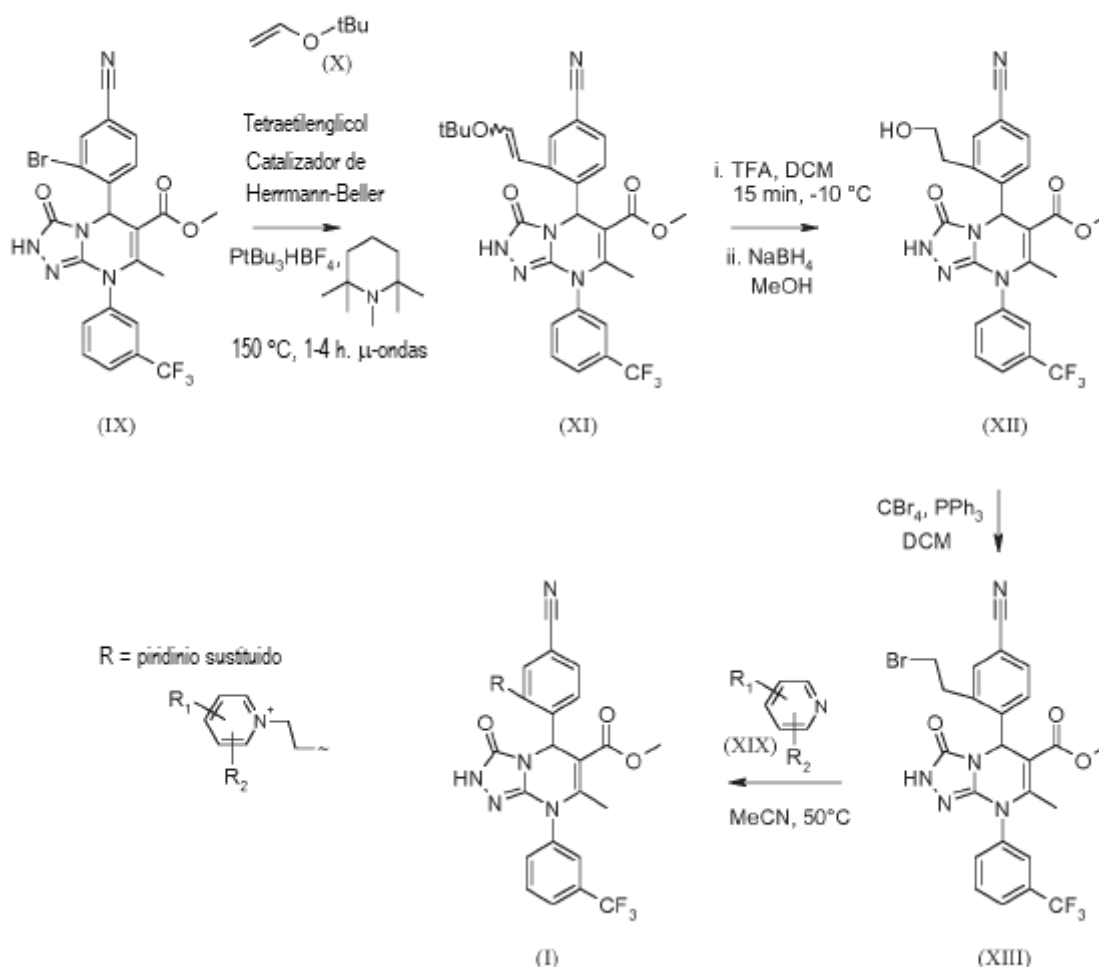
45 De todo lo anterior, debería ser evidente para el experto en la materia que el procedimiento anterior, completo de cualquier variante del mismo para la preparación de compuestos apropiados de la invención, se puede modificar convenientemente con el fin de adaptar las condiciones de reacción a las necesidades específicas, por ejemplo, eligiendo agentes de condensación, solventes y grupos protectores apropiados, según sea el caso.

50 Los compuestos de fórmula (Ia), esto es, compuestos de fórmula (I) en la que R es un grupo como se definió anteriormente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema D. Los compuestos de fórmula (IX), que son compuestos de fórmula (I) en la que R es bromo u otro grupo de activación apropiado tomado del grupo, pero no exclusivamente, Cl, I, OTf, se pueden preparar de acuerdo con los esquemas A y B. Se debe apreciar que los compuestos quirales de la fórmula (I)" también se pueden preparar de manera similar según el esquema C.

55 Se puede preparar un compuesto de fórmula (XI) a partir de un compuesto de fórmula (IX). Un compuesto de fórmula (XI) se puede preparar usando la química de acoplamiento Heck por reacción con un compuesto de vinilo apropiadamente sustituido (X) en presencia de un sistema catalizador/ligando apropiado tal como catalizador de Herrmann-Beller/tetrafluoroborato de tributilfosfina en un solvente tal como tetraetilenglicol o dimetoxietano en presencia

de una base tal como pentametilpiperidina a una temperatura desde la temperatura ambiente a 160 °C. Un compuesto de fórmula (XII) se puede preparar a partir de compuestos de fórmula (XI) siguiendo las etapas de hidrólisis y reducción usando un ácido tal como ácido trifluoroacético en un solvente tal como DCM a -10°C para dar el aldehído intermedio, y un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un solvente tal como MeOH a una temperatura desde 0 °C a temperatura ambiente para dar un compuesto de fórmula (XII). Un compuesto de fórmula (XIII) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XII) usando una mezcla de tetrabromuro de carbono/trifenilfosfina en un solvente tal como DCM a una temperatura desde 0°C a 50°C. Por lo general, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XIII) por reacción con una piridina sustituida, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-Pyr (XIX) en un solvente tal como acetonitrilo a una temperatura desde temperatura ambiente a 80 °C.

### Esquema D



10

#### Detalles experimentales generales

Las reacciones no se llevaron a cabo en una atmósfera inerte a menos que se especificara y todos los solventes y los reactivos comerciales se usaron tal como se recibieron.

15

La purificación por cromatografía se refiere a la purificación usando el sistema de purificación CombiFlash® Companion o el sistema de purificación Biotage SP1. Cuando los productos se purificaron usando un cartucho Isolute® SPE Si II, el "cartucho Isolute SPE Si" se refiere a una columna de polipropileno preenvasada que contiene sílice activada no unida con partículas irregulares con un tamaño promedio de 50 μm y una porosidad nominal de 60Å. Las fracciones que contenían el producto requerido (identificadas por análisis de TLC y/o LCMS) se combinaron, la fracción orgánica se eliminó por evaporación, y la fracción acuosa restante se liofilizó, para dar el producto final. Cuando se ha usado cromatografía en capa fina (TLC), se refiere a TLC en gel de sílice usando placas, por lo general 3 X 6 cm de gel de sílice en placas de lámina de aluminio con un indicador fluorescente (254 nm) (por ejemplo, Fluka 60778). Los experimentos de microondas se llevaron a cabo usando un Biotage Initiator 60™ que usa un resonador monomodo y ajuste de campo dinámico. Se puede alcanzar una temperatura de 40-250 °C y se pueden alcanzar presiones de hasta 30 bar.

20

## ES 2 670 018 T3

5 Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de resonancia triple de detección inversa de 5 mm que funcionaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda de TXI de triple resonancia de detección inversa de 5 mm que funcionaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de frecuencia dual estándar de 5 mm que funciona a 300 MHz. Los turnos se dan en ppm relativos a tetrametilsilano.

Los nombres de los compuestos se generaron usando la característica Autonom 2000 en el software MDL ISIS™/Draw 2.5 SP2.

Condiciones analíticas LC-MS

Método 1 de LC-MS

10 El espectrómetro de masas cuadrupolo Waters ZQ con una columna de fase reversa C18 (Phenomenex Luna 30 x 4.6 mm tamaño de partícula 3 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1%; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1%. Gradiente:

Tiempo de gradiente	Flujo (mL/min)	% A	% B
0.00	2.0	95	5
0.30	2.0	95	5
4.30	2.0	5	95
5.30	2.0	5	95
5.80	2.0	95	5
6.00	2.0	95	5

Detección - MS, ELS, UV (200 µl/min divididos en la fuente ESI con detector HP1100 PDA en línea)

15 Método de ionización MS - Electroaspersión (ion positivo y negativo)

Método 2 de LC-MS

El espectrómetro de masas cuadrupolo Waters Micromass ZMD con una columna de fase reversa C18 (Phenomenex Luna 30 x 4.6 mm con un tamaño de partícula 3 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1%; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1%. Gradiente:

Tiempo de gradiente	Flujo (mL/min)	% A	% B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5

20

Detección - MS, ELS, UV (100 µl divididos en MS con detector UV en línea)

Método de ionización MS: Electroaspersión (ion positivo y negativo)

Método 3 de LC-MS

25 Espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ2000 con una columna de fase reversa C18 (Acquity BEH 100 X 2.1 mm con un tamaño de partícula de 1.7 µm) se mantuvo a 40 °C, elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1%; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1%. Alternativamente, cuando se especifica, se usó una columna de fase reversa C18 (Acquity UPLC BEH Shield 100 X 2.1 mm con un tamaño de partícula de 1.7 µm).

Gradiente:

## ES 2 670 018 T3

Tiempo de gradiente	Flujo (mL/min)	% A	% B
0.00	0.4	95	5
0.40	0.4	95	5
6.00	0.4	5	95
6.80	0.4	5	95
7.00	0.4	95	5
8.00	0.4	95	5

Detección - MS, UV PDA

Método de ionización MS - Electroaspersión (ion positivo/negativo).

Método 4 de LC-MS

5 El espectrómetro de masas cuadrupolo Waters Platform LC con una columna de fase reversa C18 (Phenomenex Luna 30 X 4.6 mm con tamaño de partícula de 3 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1%; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1%. Gradiente:

Tiempo de gradiente	Flujo (mL/min)	% A	% B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5

Detección - MS, ELS, UV (División - 200 µl/min dividido en la fuente ESI con detección de DAD HP1100 en línea)

Método de ionización MS: Electroaspersión (ion positivo y negativo).

10 Método 5 de LC-MS

El espectrómetro de cuadrupolo Waters VG Platform II con una columna de fase reversa C18 (Luna 30 X 4.6 mm con tamaño de partícula de 3 µm), elución con A: agua + ácido fórmico al 0.1%; B: MeCN + ácido fórmico al 0.1%.

Gradiente:

Tiempo de gradiente	Flujo	% A	% B
0.00	2.0	95	5
0.30	2.0	95	5
4.30	2.0	5	95
5.30	2.0	5	95
5.80	2.0	95	5
6.00	2.0	95	5

15 Detección - MS, ELS, UV (División - 200 µl/min dividido en la fuente ESI con detección de DAD HP1050 en línea)

Método de ionización MS: Electroaspersión (ion positivo y negativo)

Sistema MDAP:

Instrumentación: sistema de purificaciones Agilent 1260 infinity. LC/MS cuadrupolo simple Agilent serie 6100

## ES 2 670 018 T3

Columna: XSELECT CSH Prep C18 5  $\mu$ m OBD, 30X150 mm, RT  
Fase móvil A: ácido fórmico acuoso al 0.1%  
Fase móvil B: ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo  
Flujo: 60 ml/min  
Programa de gradiente: 10%-95%, 22 min, centrado alrededor de un gradiente específico enfocado  
Inyección de muestra de una solución de 20-60 mg/ml en DMSO (+ ácido fórmico opcional y agua)

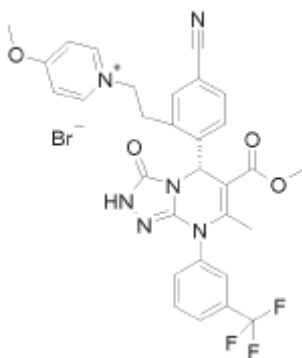
Abreviaturas usadas en la sección experimental:

	DCM	Diclorometano
	DMF	N, N-dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
5	Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
	EtOAc	Acetato de etilo
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	IMS	Espíritus metilados industriales
	LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
10	MeCN	Acetonitrilo
	MDAP	Purificación automática dirigida por masa
	NBS	N-Bromosuccinimida
	Rt	Tiempo de retención
	RT	Temperatura ambiente
15	THF	Tetrahidrofurano

En los procedimientos que siguen, algunos de los materiales de partida se identifican a través de un número "intermedio" o "ejemplo". Esto se proporciona simplemente para ayudar al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

20 Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento "similar" o "análogo", como apreciarán los expertos en el arte, dicho procedimiento puede implicar variaciones menores, por ejemplo, temperatura de reacción, cantidad de reactivo/solvente, tiempo de reacción, condiciones de elaboración o condiciones de purificación cromatográfica.

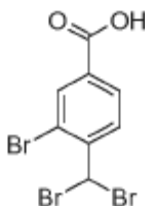
Ejemplo 1



25 Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-metoxi-piridinio



## Intermedio 1



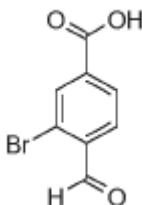
## Ácido 3-bromo-4-dibromometilbenzoico

5 El ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (910 g, 4.23 mol, 1.0 eq.) y NBS (2010 g, 11.29 mol, 2.67 eq.) se disolvieron en DCM (8.5 L) en un matraz de brida de 20 L equipado con un agitador mecánico. Luego se añadió una lechada de AIBN (50 g, 0.3 mol, 0.07 eq.) en DCM (1 L), y la mezcla se irradió bajo luz fuerte (500 W) en un condensador de reflujo bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La temperatura interna de la reacción aumentó de 17 °C a 41 °C y la suspensión de color blanco inicial se convirtió en una suspensión de color naranja pálido cuando alcanzó un reflujo suave. Después de un total de 72 h., la reacción se completó y se añadió agua (5 L) a la solución de color naranja turbia, que se agitó a RT durante 1 h. La mezcla bifásica de color naranja se dejó entonces reposar durante la noche y luego se concentró a vacío para dar un destilado de color naranja y un sólido suspendido de color marrón claro. El sólido se recogió después por filtración, se lavó con agua (2 L) y se secó por succión durante 2 h para dar el compuesto base en forma de un sólido húmedo de color marrón claro (1860 g).

LCMS (Método 1): Rt = 3.39 min, m/z 369, 371, 373, 375 [M-H]

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 8.14-8.03 (3H, m), 7.36 (1H, s).

## Intermedio 2



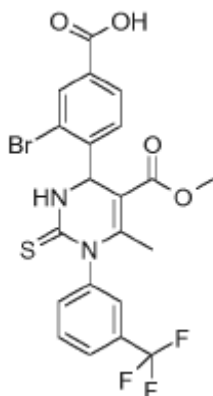
## Ácido 3-bromo-4-formilbenzoico

20 El Intermedio 1 (1860 g, 4.23 moles, 1.0 eq.) se suspendió en agua (5 L) y la lechada se calentó a una temperatura interna de 40 °C. Luego se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (1460 g, 13.77 mol, 3.25 eq) en pequeñas porciones durante un período de 20 minutos. La formación de espuma dio como resultado la adición inicial, por lo que se añadió EtOAc (0.2 L) para colapsar la espuma y suprimir cualquier formación de espuma adicional. Una vez que se completó la adición, la suspensión de color marrón se calentó a 90 °C, durante 40 min, luego se agitó a 90 °C, durante 90 min, luego se enfrió a 40 °C, durante 90 min. Se añadió EtOAc (1.5 L), seguido de la adición de HCl concentrado acuoso mediante un embudo de goteo (0.7 L), dando como resultado una evolución vigorosa del gas de CO<sub>2</sub> y la evaporación de la mayor parte del EtOAc. Se añadió EtOAc adicional (1 L) para lavar el producto espumante del condensador y las paredes del reactor, luego se añadió EtOAc adicional (0.3 L) y la lechada espesa se agitó a RT durante la noche. La lechada se calentó entonces a 40 °C y se añadió HCl acuoso concentrado adicional mediante un embudo de goteo con agitación vigorosa durante 45 minutos, dando como resultado la evolución del gas CO<sub>2</sub>, la evaporación de la mayor parte del EtOAc y la formación de un sólido. Se detuvo la agitación y el sólido flotó hasta la parte superior de la mezcla acuosa (pH 1). La mayor parte de la capa acuosa se separó (aproximadamente 5 L) y luego se añadió 2-MeTHF (5 L). La capa acuosa transparente se eliminó luego, y la capa orgánica se diluyó a 10 L con 2-MeTHF adicional, y se calentó a 50°C para dar una solución de color naranja oscuro. La capa orgánica se lavó a continuación con HCl 1 M (0.5 L), se evaporó y formó un azeótropo con tolueno para proporcionar el compuesto base en forma de un sólido de color marrón claro (960.3 g).

LCMS (Método 4): Rt 2.73 min, m/z 227 [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 10.26 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.08-8.04 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz).

## Intermedio 3



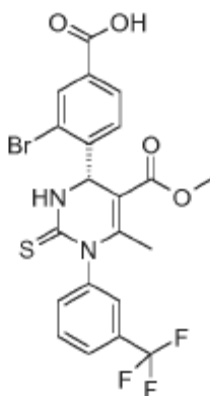
Éster metílico del ácido 4- (2-bromo-4-carboxifenil-6-metil-2-tioxo-1- (3-trifluorometilfenil) -1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico

5 Intermedio 2 (458 g, 2 mol, 1.0 eq.), acetoacetato de metilo (274.4 g, 255 mL, 2.36 mol, 1.18 eq.) y 3-trifluorometilfenil tiourea (519 g, 2.36 mol, 1.18 eq.), se cargaron en un reactor encamisado de 10 L en una atmósfera de N<sub>2</sub> y se suspendieron en THF (4.6 L) y mientras se agitaba, se enfriaron a -10 °C (temperatura interna -3 °C). El ácido polifosfórico (1650 g, 3.6 wt eq.) se precalentó en un baño de agua a 50 °C, luego se agrega en una porción, dando como resultado una exotermia inmediata, y la temperatura interna aumenta a 19 °C. La mezcla de color naranja resultante se calentó después a 75 °C en incrementos de 10 °C hasta un reflujo suave, y la reacción se agitó a esta temperatura durante 20 h. La reacción se enfrió después a 20 °C y la mayor parte de THF se eliminó al vacío para dar un aceite viscoso de color naranja oscuro, que luego se diluyó con agua (5 L) y Et<sub>2</sub>O (5 L). La capa acuosa se separó y se extrajo nuevamente con Et<sub>2</sub>O (2 x 2 L) y los extractos orgánicos combinados se lavaron posteriormente con agua (1 L) y salmuera (1 L) y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron a través de Celite para eliminar cualquier partícula fina. La solución filtrada se concentró luego a vacío para dar una goma de color naranja viscosa que se resuspendió en Et<sub>2</sub>O (aproximadamente 1.5 L) y se dejó en reposo durante la noche. La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se enjuagó con Et<sub>2</sub>O (0.5 L) y se secó en un horno de vacío a 50 °C (8 mbar) durante 4 días para proporcionar el compuesto base (754 g).

LCMS (Método 1): Rt 3.52 min, m/z 529 [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 10.15 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.92-7.64 (5H, m), 5.80 (1H, d, J = 2.9 Hz), 3.53 (3H, s), 2.07 (3H, s).

Intermedio 4



Éster metílico del ácido (S)-4-(2-bromo-4-carboxi-fenil)-6-metil-2-tioxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico

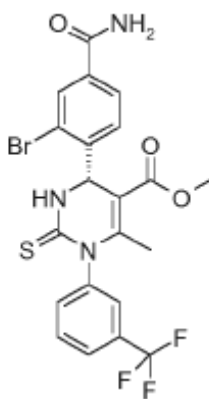
25 El Intermedio 3 (151.7 g, 0.29 mol, 1.0 eq.) se disolvió en dioxano (2 L) y se calentó a 80 °C. La suspensión resultante se filtró para eliminar cualquier residuo inorgánico y la solución transparente se calentó de nuevo a 80 °C y se añadió (+)-Cinchonina (88 g, 0.29 mol, 1.0 eq), dando como resultado una solución transparente. La mezcla resultante se dejó enfriar lentamente y se cristalizó. Después de 3 h, el sólido resultante se filtró y se lavó con dioxano frío. El sólido se resuspendió en dioxano caliente (85 °C) y se dejó enfriar y cristalizar durante la noche. Los cristales resultantes se separaron por filtración, se lavaron con dioxano frío y el sólido se recristalizó de nuevo en dioxano caliente. Los sólidos

de recristalización finales se separaron por filtración y se secaron al aire para dar la sal de (+)-Cinchonina intermedia como un sólido de color blanco 83.2 g (68%).

5 La pureza óptica de la sal de (+)-Cinchonina resuelta se determinó mediante la partición entre HCl 1 M y EtOAc; la capa orgánica se separó, se concentró a vacío y luego se redisolvió en IPA al 20%/n-heptano con TFA al 0.1% y se sometió a HPLC analítica quiral (ChiralPak IA, 5  $\mu$ M 4.6 x 250 mm), eluyendo con IPA al 20%/n-heptano (+ TFA al 0.1%) a 1 mL/min y una longitud de onda de 254 nm. El producto racémico también se verificó mediante HPLC quiral; se observaron tiempos de retención de 14.8 y 42.5 minutos para una muestra racémica y se eluyó el enantiómero deseado a los 42.5 minutos y se encontró que era superior al 99.5 %ee.

10 La sal de (+)-Cinchonina intermedia (83.2 g, 101.75 mmol) se liberó mediante la partición entre EtOAc (1 L) y HCl 1 M (1 L). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 0.5 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (0.5 L), luego salmuera (0.25 L), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron al vacío para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (45.45 g).

#### Intermedio 5



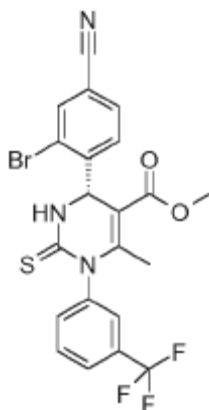
15 Éster metílico del ácido (S)-4-(2-bromo-4-carbamoyl-fenil)-6-metil-2-tioxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico

20 El Intermedio 4 (93.8 g, 0.18 mol) se disolvió en THF (1 L) y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (57.5 g, 0.35 mol, 2.0 eq.) En porciones y se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que la evolución del gas había cesado. Luego se añadió solución acuosa de amoníaco (33%, 330 mL) gota a gota, asegurando que la temperatura interna no excediera los 10 °C (exotermia observada en la adición inicial). La reacción se dejó en agitación a RT durante 2 h, luego se añadió salmuera y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M acuoso (2 x) y la capa ácida se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto base como una espuma incolora (87.3 g).

LCMS (Método 2): Rt 3.44 min, m/z 528 [ $\text{M}^{(79}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  10.12 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.88-7.77 (2H, m), 7.75-7.63 (3H, m), 7.54 (1H, s), 5.78 (1H, s), 3.54 (3H, s), 2.07 (3H, s).

#### Intermedio 6



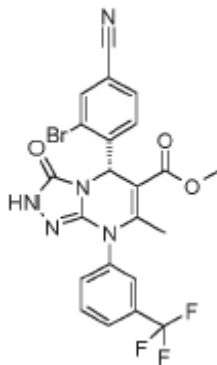
Éster metílico del ácido (S)-4-(2-bromo-4-cianofenil)-6-metil-2-tioxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico

5 Se disolvió el intermedio 5 (87.3 g, 0.165 mol) en DMF (400 mL) y se enfrió a 0-5 °C en un baño de hielo. Luego se añadió oxiclورو de fósforo (62.0 g, 37.0 mL, 2.5 eq.) gota a gota, asegurando que la temperatura interna no excediera los 10 °C. Una vez que se completó la adición, la solución de color amarillo se agitó a 0-5 °C, durante 15 minutos, luego se vertió en una mezcla de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M sólido y hielo. Se formó un precipitado de color amarillo y la suspensión se envejeció durante 1 h, luego se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a 40-45 °C. El análisis de RMN del producto resultante todavía mostró que quedaba material de partida, por lo que la reacción se repitió nuevamente usando 20 mL más de oxiclورو de fósforo. La RMN del sólido resultante mostró que el producto era un aducto con POCl<sub>3</sub>. Por lo tanto, el sólido se disolvió en EtOH absoluto (1000 mL) y la suspensión se calentó para ayudar a la disolución. Luego se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (250 mL) y la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se vertió luego en agua (500 mL) y el sólido de color blanco resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto base (77.5 g).

LCMS (Método 2): Rt 3.94 min, m/z 510 [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 10.18 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.89-7.76 (3H, m), 7.74-7.64 (2H, m), 5.8 (1H, s), 3.53 (3H, s), 2.06 (3H, s).

Intermedio 7



20 Éster metílico del ácido (S)-5-(2-bromo-4-cianofenil)-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina-6-carboxílico

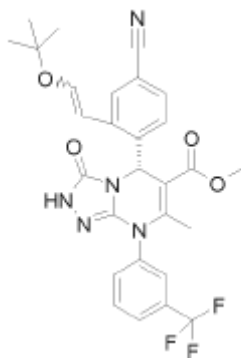
25 Se disolvió el intermedio 6 (30.3 g, 59.4 mmol) en DCM (500 mL), se añadió 2,6-lutidina (19.7 mL, 169 mmol) y la solución se enfrió a 2°C. Mientras se agitaba, se añadió luego trifosgeno (5.58 g, 18.8 mmol) durante un período de 3 minutos. Después de 5 minutos, la reacción se calentó a RT y se agitó durante 25 minutos. La reacción se enfrió a 2-3°C y la solución se transfirió luego mediante una cánula a una mezcla enfriada (7 °C) de solución de hidracina (1 M en THF, 170 mL) en MeCN (150 mL). La mezcla se agitó a 7 °C, durante 5 minutos más. Después de 2.25 h, la mezcla de reacción se lavó con agua, solución de ácido cítrico al 10% (para eliminar la lutidina residual), agua y salmuera saturada al 50% y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante cromatografía usando gel de sílice, y eluyendo con EtOAc al 40% a 100% en ciclohexano para proporcionar Int 7 como un sólido de color crema (17.8 g)

30 LCMS (Método 3): Rt 3.61 min, m/z 534 [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.36 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.83-7.79 (1H, m), 7.73 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.65-7.60 (2H, m), 7.59-7.50 (2H, m), 6.39 (1H, d, J = 1.0 Hz), 3.62 (3H, s), 2.25 (3H, d, J = 1.0 Hz).

35 La pureza quiral se analizó mediante una columna de HPLC quiral Chiralpak IC (tamaño de partícula de 5 μm, MeOH al 5%/DCM, velocidad de flujo 5 mL/min) y dio Rt = 5.83 min. (100% ee). Una muestra racémica (Intermedio 4) dio Rt para enantiómeros de elución primero y segundo de 3.58 y 5.85 minutos, respectivamente.

Intermedio 8

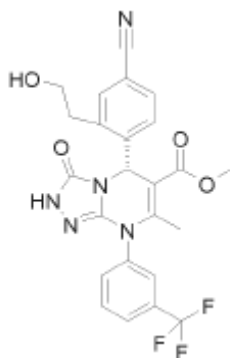


Éster metílico del ácido (R)-5-[2-(2-tert-butoxi-vinil)-4-ciano-fenil]-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina-6-carboxílico

5 Se cargó un autoclave con una mezcla del intermedio 7 (10 g, 18.72 mmol), 2-metil-2-viniloxi-propano (6.55 g, 65.50 mmol), tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfonio (540 mg, 1.86 mmol), catalizador de Herrmann-Beller (trans-di ( $\mu$ -acetato) bis (O-di-o-tolil-fosfino) bencil) dipaladio (II) (880 mg, 0.94 mmol), 1,2,2,6, 6-pentametilpiperidina (11.5 g, 74.20 mmol). Se añadió tetraetilenglicol (140 mL) y la solución resultante se desgasificó bajo argón. La mezcla se calentó después a 150 °C, durante 1 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10% y el extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, luego se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc al 25-75% en ciclohexano para dar el compuesto base como una mezcla [3: 1] de isómeros E/Z y como una espuma de color amarillo (7.95 g).

LC-MS (Método 5):  $R_t = 3.87$  min,  $m/z = 554.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermedio 9

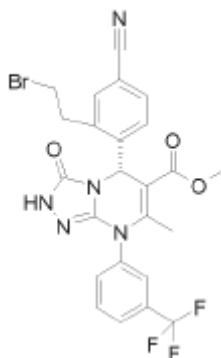


15 Éster metílico del ácido (R)-5-[4-ciano-2-(2-hidroxi-etil)-fenil]-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina-6-carboxílico

Una solución del intermedio 8 (7.87 g, 14.20 mmol) en DCM (130 mL) se enfrió a -10°C usando un baño de sal/hielo y se trató gota a gota con TFA (6.35 mL, 85.47 mmol). Después de agitar la solución a -10 °C, durante 2 h, la solución resultante se vertió en una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  enfriada con hielo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (70 mL) y el extracto combinado de DCM se devolvió al baño de sal/hielo a -5°C. Se añadió borohidruro de sodio (1.57 g, 41.42 mmol) en porciones y, después de agitar durante 15 minutos, se añadió MeOH (32 mL) a la mezcla resultante. La reacción se agitó a -5°C, durante 1.5 h, se añadió agua y la mezcla resultante se dejó agitar vigorosamente durante 15 minutos antes de la separación de la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc y dio el compuesto base en forma de un sólido de color crema (3.7 g).

LC-MS (Método 5):  $R_t = 3.17$  min,  $m/z = 500.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermedio 10



Éster metílico del ácido (R)-5-[2-(2-bromo-etil)-4-ciano-fenil]-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina-6-carboxílico

5 El intermedio 9 (23 g, 46.1 mmol) se agitó en DCM (400 mL) a RT cuando se añadió tetrabromometano (22.95 g, 69.1 mmol). Luego se añadió trifetilfosfina (18.11 g, 69.1 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió brevemente en hielo para mantener la RT (se produce una pequeña exotermia inicial). La agitación se continuó a RT durante 3 h. La mezcla se lavó con agua, la fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía, eluyendo con un gradiente de 40% a 75% de EtOAc en ciclohexano, produciendo el compuesto base como un sólido de color blanco (23.6 g).

10 LC-MS (Método 5): Rt = 3.83 min, m/z = 562.1 [ $\text{M}^{(79}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>

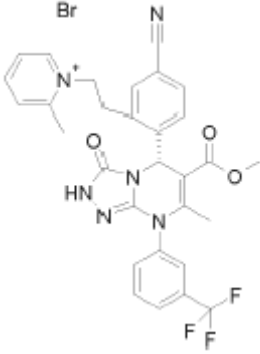
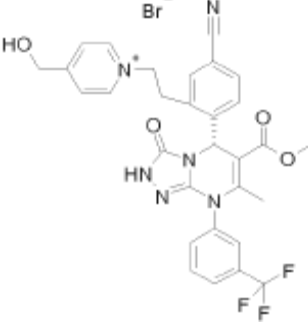
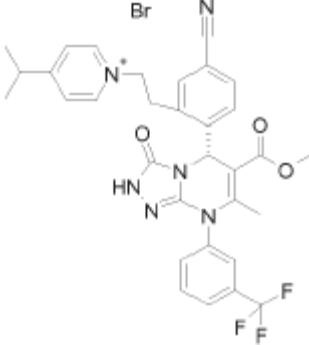
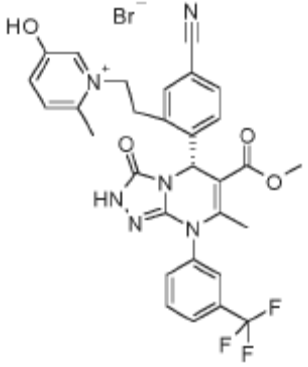
Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-metoxi-piridinio (Ejemplo 1)

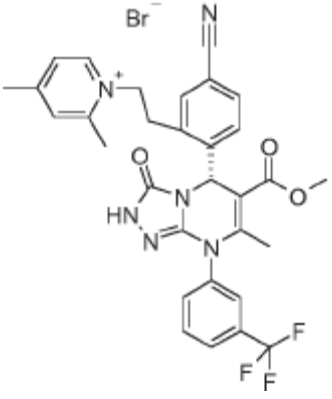
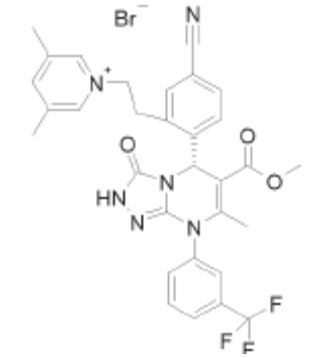
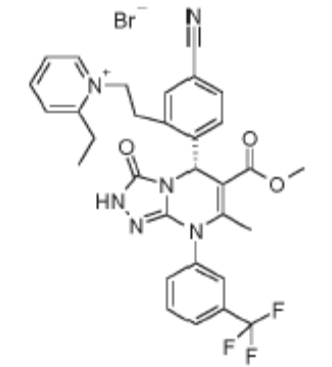
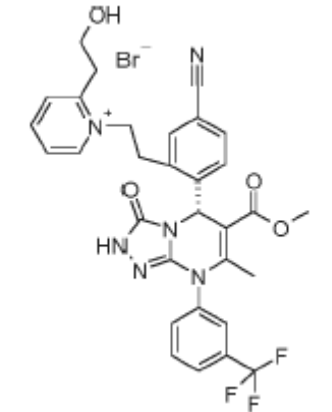
15 Una mezcla del intermedio 10 (30 mg, 53  $\mu\text{mol}$ ) y 4-metoxipiridina (17.5 mg, 160  $\mu\text{mol}$ ) en MeCN (1 mL) se calentó a 50 °C en un tubo sellado durante 18 h y luego se concentró al vacío. El producto en bruto se repartió entre agua y EtOAc y la capa acuosa se separó y se liofilizó para dar el compuesto base como un sólido electrostático de color blanco (15 mg).

LC-MS (Método 3): Rt = 3.78 min, m/z = 591.1 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>

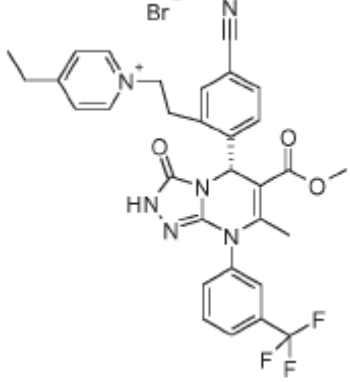
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir del intermedio 10 y los compuestos de piridina apropiadamente sustituidos usando un método análogo al usado para el ejemplo 134:

Ej.	Estructura	Nombre	LC-MS (Método 3)
2		Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-3-hidroxi-piridinio	Rt = 3.60 min, m/z = 577.1 [ $\text{M}$ ] <sup>+</sup>

3		<p>Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-metil-piridinio</p>	<p>Rt = 3.65 min, m/z = 575.1 [M]<sup>+</sup></p>
4		<p>Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-hidroxi-metil-piridinio</p>	<p>Rt = 3.51 min, m/z = 591.1 [M]<sup>+</sup></p>
5		<p>Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-isopropil-piridinio</p>	<p>Rt = 3.82 min, m/z = 603.2 [M]<sup>+</sup></p>
6		<p>Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-5-hidroxi-2-metil-piridinio</p>	<p>Rt = 3.64 min, m/z = 591.1 [M]<sup>+</sup></p>

7		<p>Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2,4-dimetil-piridinio</p>	<p>Rt = 3.69 min, m/z = 589.1 [M]<sup>+</sup></p>
8		<p>Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-3,5-dimetil-piridinio</p>	<p>Rt = 3.71 min, m/z = 589.2 [M]<sup>+</sup></p>
9		<p>Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-etilpiridinio</p>	<p>Rt = 3.74 min, m/z = 589.1 [M]<sup>+</sup></p>
10		<p>Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-(2-hidroxi-etil)-piridinio</p>	<p>Rt = 3.55 min, m/z = 605.1 [M]<sup>+</sup></p>



11		Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometil-fenil)-2,3,5,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-etilpiridinio	Rt = 3.72 min, m/z = 589.1 [M] <sup>+</sup>
----	---	---	---

### Ensayo biológico

Los compuestos de esta invención se ensayaron en cuanto a la potencia en un ensayo de actividad enzimática de la neutrófila humana (HNE).

#### 5 Ensayo enzimático de HNE

10 Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos en un volumen de ensayo total de 100  $\mu$ L. La concentración final de enzima elastasa (elastasa de leucocitos humanos, Sigma E8140) fue de 0.00072 U/mL. El sustrato peptídico (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Calbiochem # 324740) se usó a una concentración final de 100  $\mu$ M. La concentración final de DMSO fue del 1% en la solución reguladora de ensayo (Tris.HCl 0.05 M, NaCl 0.1 M, CaCl<sub>2</sub> 0.1 M, brij-35 al 0.0005%, pH 7.5). La reacción enzimática se inició mediante la adición de la enzima y se incubó a 25 °C, durante 30 minutos. Después de la incubación, la reacción se detuvo mediante la adición de inhibidor de tripsina de soja (Sigma T9003) a una concentración final de 50  $\mu$ g/pocillo. La fluorescencia se midió usando un lector de placas de fluorescencia de Molecular Devices usando una excitación de 380 nm y longitudes de onda de emisión de 460 nm.

15 Se realizó una respuesta a la dosis para cada compuesto y el efecto del compuesto en cada experimento se expresó como un porcentaje de inhibición de la fluorescencia de la enzima de control. Se trazaron las curvas de respuesta a la dosis y se determinó la potencia del compuesto (IC<sub>50</sub>). Los compuestos se probaron en al menos dos experimentos separados. Las IC<sub>50</sub> para los ejemplos probados, representativos de la invención, se muestran en la siguiente tabla:

Ejemplo	Inhibición de HNE
1-11	++++

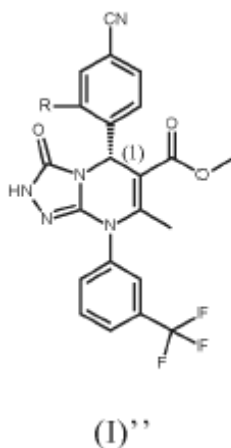
20 En la tabla anterior, la inhibición de la enzima HNE (valores IC<sub>50</sub>) se indica de la siguiente manera: > 500 nM "+"; 100-500 nM "++"; 20-100 nM "+++"; <20 nM "++++".

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-metoxi-piridinio;
- 5 Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-3-hidroxi-piridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-metilpiridinio;
- 10 Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-hidroximetil-piridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-isopropil-piridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-5-hidroxi-2-metil-piridinio;
- 15 Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2,4-dimetil-piridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-3,5-dimetil-piridinio;
- 20 Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-etilpiridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-2-(2-hidroxi-etil)-piridinio;
- Bromuro de 1-(2-{5-ciano-2-[(R)-6-metoxicarbonil-7-metil-3-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-4-etilpiridinio;
- 25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula (I)" o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en la que el grupo R se selecciona en el grupo que consiste en

- 2-(4-metoxi-piridinil)etilo;
- 30 - 2-(3-hidroxi-piridinil)etilo;
- 2-(2-metil-piridinil)etilo;
- 2-(4-hidroximetil-piridinil)etilo;

- 2-(4-isopropil-piridinil)etilo;
  - 2-(5-hidroxi-2-metil-piridinil)etilo;
  - 2-(2,4-dimetil-piridinil)etilo;
  - 2-(3,5-dimetil-piridinil)etilo;
- 5 - 2-(2-etil-piridinil)etilo;
- 2-(2-(2-hidroxi-etil)-piridinil)etilo; y
  - 2-(4-etil-piridinil)etilo.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, que está adaptada para administración oral o administración por la vía pulmonar.
5. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 para uso como medicamento.
6. Un compuesto según la reivindicación 5 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la HNE, en el que la enfermedad o afección es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquiectasia, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, enfisema inducido por fumar, fibrosis quística, asma, rinitis, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis no atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o enfermedad del intestino irritable.
- 15