Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 05-29757

54. TITULO DERIVADOS DE PIRIMIDINONA COMO AGENTES TERAPEUTICOS CONTRA PROCESOS DE REMODELACION, ISOQUEMICOS E INFLAMATORIOS AGUDOS Y CRONICOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BAYER HEALTHCARE AG.

DOMICILIO Leverkusen, República Federal de Alemania.

74. APODERADO EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : [illegible] Folios: 207 ón
Fecha (AMD): [illegible] 17:35:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: [illegible] DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

10-04-2005

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania
Dirección: D-51368 Leverkusen, República Federal de Alemania
Domicilio: Leverkusen, República Federal de Alemania

IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual_____
Número: _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@carnyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual_____
Número: 438.019 T.P. 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. Heike GIELEN – HAERTWIG
Claire-Waldoff-Str. 23,
40789 Monheim,
República Federal de Alemania

2. Volkhart MIN-JIAN LI
Im Wiesengrund 40,
42553 Velbert,
República Federal de Alemania
ver folio 211

3. Ulrich ROSENTRETER
Obere Rutenbeck 6,
42349 Wupertal,
República Federal de Alemania

4. Karl-Heinz SCHLEMMER
Wildsteig 22a,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

5. Swen ALLERHEILIGEN
Beckumsfeld 4,
45259 Essen,
República Federal de Alemania

6. Leila TELAN
Rabenweg 42,
42115 Wuppertal,
República Federal de Alemania

7. Lars BÄRFACKER
Walter-Flex-Str. 29,
46047 Oberhausen,
República Federal de Alemania

8. Jörg KELDENICH
Damaschkeweg 49,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

9. Mary F. FITZGERALD
2 Paternoster Court,
Cassington Road,
Yarnton, Oxfordshire OX5 1QB,
Reino Unido

10. Kevin NASH
7 Portland Place,
Bishops Stortford,
Herts CM23 3SH
Reino Unido

11. Barbara ALBRECHT Heidestraße 9, 42489 Wülfrath, República Federal de Alemania	**12. Dirk MEURER** Platanenweg 1a, 50259 Pulheim, República Federal de Alemania

5 **PCT (88)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/009525 Fecha: 28 de agosto de 2003

Publicación Interancional No. WO 2004/024700 A1 Fecha: 25 de marzo de 2004

6 **Título (54)**

DERIVADOS DE PIRIMIDINONA COMO AGENTES TERAPÉUTICOS CONTRA PROCESOS DE REMODELACIÓN, ISOQUÉMICOS E INFLAMATORIOS AGUDOS Y CRÓNICOS

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 239/22, 401/04, 401/12, 403/08, 403/125, 405/08, 413/04, 417/04, A61K 31/513, 31/5377, A61P 9/00

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	10 de septiembre de 2002	0220962.5
GB	14 de noviembre de 2002	0226809.6
GB	07 de julio de 2003	0315870.6

9 **Comprobante de pago No.:** 06 – 19.195 **Fecha:** 14 de marzo de 2005

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 443.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ **Declaraciones.** De acuerdo con las Reglas 4.17 Item ii y 51bis.1, párrafo a Item ii, del PCT, sobre la autorización de la compañía solicitante para solicitar y recibir una patente, como empleador de los inventores de la misma.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ **Otros: Traducción de las declaraciones contenidas en la solicitud PCT, con relación a la autorización del solicitante a solicitar y obtener una patente como empleador de los inventores. Forma PCT/IB/306 que notifica el cambio de solicitante de la compañía BAYER AKTIENGESELLSCHAFT a BAYER HEALTHCARE AG.**

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente, NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179

Nil-Apostille

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

11033
11348

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of
51368 Leverkusen, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72 35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the

04 ABR 2005
NOTARIO

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

Le A 35 361-CO

...encia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos ...dos para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o ...as, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden ...inistrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los ...unales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes ...untos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 11 .February 2004

en/in Leverkusen

por/by _____

Firma / Signature

ppa/Dr. Wolfgang Ehrenstein

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 ABR 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

...RTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

...scrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

_____

...auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de_____

de la compañía_____

_____,

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de_____

_____,

que la dirección de dicha compañía es _____

_____

_____,

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en_____

El_____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

6

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of

_____

is authentic, that the signatory currently acts in the position of___

_____

of the company _____

_____,

a company currently existing and organized under the laws of___

_____

_____,

that the address is _____

_____

_____,

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in_____

On_____

7

_____

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

.....

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
04 ABR 2005
JUAN MANUEL BOTERO ARBOLEDA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODB01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

7

N . Sectl n 259 f the document register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Wolfgang Ehrenstein

of the following business address:

Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial register of the legal court in Köln , is recorded in Section B as (jointly) authorised representative(s).

I verify that Dr. Wolfgang Ehrenstein involved in this Certification is active and exists as legal entity.

Notary Public

DIRK HEIDERHOFF
NOTAR IN LEVERKUSEN

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 ABR 2005

JUAN MANUEL ESTERO MEDINA
NOTARIO

8

URNr. 259/2004

Ich beglaubige die vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig in D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der Genannte berechtigt ist, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 11. Februar 2004

Notar

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 ABR 2005

JUAN MANUEL BOTERO ARDILA
NOTARIO

Kostenberechnung
5a 141, 134 KostO.
Wert: EUR
Geb. 5 /50 EUR 10,-
Umsatzsteuer EUR 5,22
Zus. EUR 38,28
gez.: Heiderhoff, Notar

04 ABR 2005
JUAN MANUEL BOTERO
NOTARIO

Der Präsident des Landgerichts Köln

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dirk Heiderhoff
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Dirk Heiderhoff in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln
6. am 04.03.2004
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 657/04
9. Stempel
10. Unterschrift

Caliebe

Der Präsident des Landgerichts Köln

9

URNr. 300/2004

Ich beglaubige die vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Frank Burkert, geschäftsansässig in D
51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

- ausgewiesen durch den Reisepass -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, daß der Genannte berechtigt ist, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokurist einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 18. Februar 2004

Notarvertreter
(Klaus Striewski)

CONSULADO DE COLOMBIA
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 ABR 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Notarassessor Klaus Striewski

3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Vertreter des Notars

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Dirk Helderhoff in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln
6. am 04.03.2004
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 658/04
9. Stempel
10. Unterschrift

Callebe

04 ABR 2005

JUAN MANUEL BOTERO BERDINA
NOTARIO

Kostenberechnung-

No. Sectl n 300 of the d cument register for 2004

I herewith verify the signature(s) of

Dr. Frank Burkert

of the following business address:

Bayer HealthCare AG
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

who is/are (jointly) authorised representative(s)
of Bayer HealthCare AG and is/are known personally to me

which was/were subscribed today in my presence of the previous page beneath the typewritten company name, and confirm that, having today inspected the commercial register of the legal court in Köln , is recorded in Section B as (jointly) authorised representative(s).

I verify that Dr. Frank Burkert involved in this Certification is active and exists as legal entity.

Deputy **Notary Public**

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 ABR 2005

JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCIÓN OFICIAL 077/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL **BAYER HEALTHCARE AG**, EMPRESA DOMICILIADA EN **51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA**, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. DADO Y FIRMADO HOY 11 DE FEBRERO DE 2004 EN LEVERKUSEN. FIRMADO: DR. WOLFGANG EHRENSTEIN

SECCIÓN 259 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

P r la presente certifico que las firmas del Dr. Wolfgang Ehrenstein con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía, firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionad el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 ABR 2006
JUAN MANUEL NOVOA MEDINA
NOTARIO

Verifico que el Dr. Wolfgan Ehrenstein quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)

SECCIÓN 300 DEL REGISTRO DE DOCUMENTOS PARA 2004

P r la presente certifico que las firmas del Dr. Frank Burket con la siguiente dirección:

BAYER HEALTHCARE AG

LAW AND PATENTS

PATENTS AND LICENSING

BUILDING Q 18

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

quien es conjuntamente el representante autorizado de Bayer HealthCare Agy es una persona conocida mía,

firma que fue escrita hoy en mi presencia bajo el nombre mecanografiado de la compañía y confirmo haber inspeccionado el registro comercial del juzgado de Köln, y está registrado en la Sección B como representante autorizado conjunto.

Verifico que el Dr. Frank Burkert quien participa en esta certificación se encuentra activo y existe como persona jurídica.

Firmado: (ilegible)

A continuación aparecen dos apostillas numeradas respectivamente como 658/04 y 657/04 y fechadas el 04.03.2004

COLO- 14033-841-001-6

ECN//ID-005458/WPCL002G

Bog tá, 19 de marzo de 2004.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 ABR 2005
JUAN MANUEL SOTERO MED
NOTARIO

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Nogueira
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
Res. 541 Febrero de 19..

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Eduardo Calado Paguera

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 24 MAR 2004

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

15540

Abril 06 Calado

04 ABR 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 10091

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de los sellos y autenticaciones que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 11 de febrero 2004 en Leverkusen, Alemania, por los señores Dr. Wolfgang Ehrenstein y Dr. Frank Burkert. Hay dos firmas ilegibles de los mencionados señores.

Certificación en inglés de la firma del Dr. Ehrenstein por el notario de Leverkusen, Dirk Heiderhoff.

Fdo.: firma ilegible - Sello redondo en tinta:

Dirk Heiderhoff, notario de Leverkusen

<u>Protocolo notarial 259/2004</u>

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- a quien conozco en persona -.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 ABR 2005

NOTARIA

Certifico, por haber tenido la vista el registro de comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

14

Leverkusen, 11 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible, Notario

(Hilo y oblea notarial)

Costas

Art. 141, 154 KostO

Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45	EUROS 10,-
Derechos Art. 58	EUROS 10,-
Derechos Art. 150	EUROS 13,-
IVA	EUROS 5,28
Total	EUROS 38,28

Fdo.: Heiderhoff, notario

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Dirk Heiderhoff

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. El 04.03.2004

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 657/04

9. Sello

El Presidente del

Tribunal Regional de Colonia

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Caliebe

COMO NOTARIO SEXTO ... DE BOGOTA, HAGO CONSTAR ... 04 ABR 2005 ... MANUEL BOTERO MEDINA NOTARIO

LUZ ARRIAGA DE HERRER
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 595 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

215545

Luz Amaga

CUYA FIRMA LEGALIZO EL
NOCUMENTO DESPACHADO
LAS FUNCIONES DIPLOMATICAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

02

CLIMO NOTARIO LEXTO DE
DE BOGOTA, PAGO CONTRA
FOTOCOPIA CONFORME CON
QUE HE TENIDO A LA
VISTA

04 ABR 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Protocolo notarial 300/2004

Certifico la autenticidad de la firma antecedentes puestas ante mí por el señor

2. Dr. Frank Burkert, con domicilio comercial en D-51368, Bayerwerk, Alemania,

- quien se identificó con su pasaporte -.

Certifico, por haber tenido la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894 - que el mencionado señor está facultado, en su calidad de apoderado, para representar individualmente a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 18 de febrero 2004

Fdo.: firma ilegible,
Notario suplente
(Klaus Striewski)

(Hilo y oblea notarial)

Costas
Art. 141, 154 KostO
Valor EUROS 3.000,-

Derechos Art. 32,45	EUROS 10,-
Derechos Art. 58	EUROS 10,-
Derechos Art. 150	EUROS 13,-
IVA	EUROS 5,28
Total	EUROS 38,28

Fdo.: firma ilegible
Striewski, notario suplente

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 ABR 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

LUZ ARRIAGA DE HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.549 Minjusticia

96

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario suplente Klaus Striewski
3. Actuando en calidad de notario suplente oficial del notario
4. Lleva el sello del notario Dirk Heiderhoff, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia 6. El 04.03.2004

7 por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 658/04

9. Sello 10. Firma

El Presidente del Fdo.: firma ilegible

Tribunal Regional de Colonia Callebe

ES TRADUCCIÓN FIEL COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 17 de marzo 2003.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Ministerio

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 ABR 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

C. 3445

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 24 MAR 2004

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 ABR 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

Cte Arriaga

COYA FORMA PARTE EN EL EDICTO DE LA SEÑA LAS CONDICIONADAS

PCT/EP2003/009525

Aust.-Gr.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule.92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
Germany

Bayer AG
Bayer Business Services
Law and Patents
02 März 2004
EINGANG

Date of mailing (day/month/year): 24 February 2004 (24.02.2004)	
Applicant's or agent's file reference: LeA 36248-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No.: PCT/EP2003/009525	International filing date (day/month/year): 28 August 2003 (28.08.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [X] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 51368 Leverkusen Germany	DE	DE
	Telephone No.: 0214 30 71166	
	Facsimile No.: 0214 30 53482	
	Teleprinter No.:	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BAYER HEALTHCARE AG 51368 Leverkusen Germany	DE	DE
	Telephone No.: 0214 30 71166	
	Facsimile No.: 0214 30 53482	
	Teleprinter No.:	

3. Further observations, if necessary:
Assignment. All future correspondence should be addressed as indicated in the addressee box.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer A. ZOLTANSKI (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8608

Bayer HealthCare

Telefax No.: 0 0041 22 740 14 35 **Number of pages: 1**

Bayer HealthCare AG

Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen, Germany

Tel.: +49 (0) 214 30-7 11 66
Fax: +49 (0) 214 30-5 34 82
Email:
kai.kampmann@BayerBBS.com

INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20

Switzerland

KK/Lin/al
Leverkusen,
Le A 36 248-WO

25. Feb. 2005

PCT/EP2003/009525
Bayer HealthCare AG et al

Request for correction according to rule 91 and registration of changes according to rule 92bis PCT:

The applicant/inventor GIELEN, Heike has married. Her new name is **GIELEN-HAERTWIG**, Heike and her new address is **Claire-Waldoff-Str. 23, D 40789 Monheim, Germany**

The correct name of the applicant/inventor LI, Volkhart is **MIN-JIAN LI**, Volkhart

The current address of the applicant/inventor BÄRFACKER, Lars is **Walter-Flex-Str. 29, D 46047 Oberhausen, Germany**

The current address of the applicant/inventor NASH, Kevin is **7 Portland Place, Bishops Stortford, Herts, CM23 3SH, Great Britain**

It is hereby requested to make the correction ex officio and to register the changes.

Bayer HealthCare AG

K. Kampmann
Patent Applications

BOUD 14055 W1 0149

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
25 March 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/024700 A1

not. JB

(51) International Patent Classification[7]: C07D 239/22, 401/04, 401/12, 403/08, 403/12, 405/08, 413/04, 417/04, A61K 31/513, 31/5377, A61P 9/00

(21) International Application Number: PCT/EP2003/009525

(22) International Filing Date: 28 August 2003 (28.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0220962.5	10 September 2002 (10.09.2002)	GB
0226609.6	14 November 2002 (14.11.2002)	GB
0315870.6	7 July 2003 (07.07.2003)	GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: GIELEN, Heike [DE/DE]; Am Kettnersbusch 3, 51379 Leverkusen (DE). LI, Volkhart [DE/DE]; Im Wiesengrund 40, 42553 Velbert (DE). ROSENTRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). ALLERHEILIGEN, Swen [DE/DE]; Beckumsfeld 4, 45259 Essen (DE). TELAN, Leila [US/DE]; Rabenweg 42, 42115 Wuppertal (DE). BÄRFACKER, Lars [DE/DE]; Bachstr. 98, 46149 Oberhausen (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). FITZGERALD, Mary, F. [GB/GB]; 2 Paternoster Court, Cassington Road, Yarnton, Oxfordshire OX5 1QB (GB). NASH, Kevin [GB/GB]; 136A Littlebrook Avenue, Slough, Burnham, Berkshire SL2 2NE (GB). ALBRECHT, Barbara [DE/DE]; Heidestrasse 9, 42489 Wülfrath (DE). MEURER, Dirk [DE/DE]; Platanenweg 1a, 50259 Pulheim (DE).

(74) Common Representative: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

LeA 36 248

(54) Title: PYRIMIDINONE DERIVATIVES AS THERAPEUTIC AGENTS AGAINST ACUTE AND CHRONIC INFLAMMATORY, ISCHAEMIC AND REMODELLING PROCESSES

(57) Abstract: The invention relates to novel heterocyclic derivatives, processes for their preparation, and their use in medicaments, especially for the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases.

WO 2004/024700 A1

PYRIMIDINONE DERIVATIVES AS THERAPEUTIC AGENTS AGAINST ACUTE AND CHRONIC INFLAMMATORY, ISCHAEMIC AND REMODELLING PROCESSES

The present invention relates to novel heterocyclic derivatives, processes for their preparation, and their use in medicaments, especially for the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction and heart failure development.

The fibrous protein elastin, which comprises an appreciable percentage of all protein content in some tissues, such as the arteries, some ligaments, the lungs and the heart, can be hydrolysed or otherwise destroyed by a select group of enzymes classified as elastases. Human leukocyte elastase (HLE, EC 3.4.21.37), also known as human neutrophil elastase (HNE), is a glycosylated, strongly basic serine protease and is found in the azurophilic granules of human polymorphonuclear leukocytes (PMN). HNE is released from activated PMN and has been implicated causally in the pathogenesis of acute and chronic inflammatory diseases. HNE is capable of degrading a wide range of matrix proteins including elastin and collagen, and in addition to these actions on connective tissue HNE has a broad range of inflammatory actions including upregulation of IL-8 gene expression, oedema formation, mucus gland hyperplasia and mucus hypersecretion. It also acts as a mediator of tissue injury by hydrolysing collagen structures, e.g. in the heart after acute myocardial infarction or during the development of heart failure, thus damaging endothelial cells, promoting extravasation of neutrophils adhering to the endothelium and influencing the adhesion process itself.

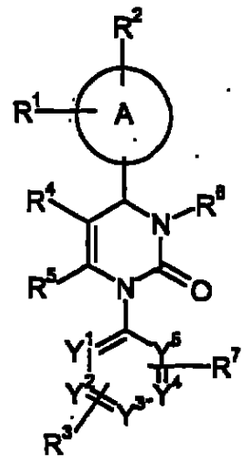
Pulmonary diseases where HNE is believed to play a role include lung fibrosis, pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), pulmonary emphysema, including smoking-induced emphysema, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and cystic fibrosis. In cardiovascular diseases, HNE is involved in the enhanced generation of ischaemic tissue injury followed by myocardial dysfunction after acute myocardial infarction and in the remodelling processes occurring during the development of heart failure. HNE has also been causally implicated in

rheumatoid arthritis, atherosclerosis, brain trauma, cancer and related conditions in which neutrophil participation is involved.

Thus, inhibitors of HLE activity can be potentially useful in the treatment of a number of inflammatory diseases, especially of chronic obstructive pulmonary diseases [R.A. Stockley, *Neutrophils and protease/antiprotease imbalance*, Am. J. Respir. Crit. Care 160, S49-S52 (1999)]. Inhibitors of HLE activity can also be potentially useful in the treatment of acute myocardial syndrome, unstable angina pectoris, acute myocardial infarction and coronary artery bypass grafts (CABG) [C.P. Tiefenbacher et al., *Inhibition of elastase improves myocardial function after repetitive ischaemia and myocardial infarction in the rat heart*, Eur. J. Physiol. 433, S563-S570 (1997); Dinerman et al., *Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction*, J. Am. Coll. Cardiol. 15, 1559-1563 (1990)], of the development of heart failure [S.J. Gilbert et al., *Increased expression of promatrix metalloproteinase-9 and neutrophil elastase in canine dilated cardiomyopathy*, Cardiov. Res. 34, S377-S383 (1997)] and of atherosclerosis [Dollery et al., *Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaque*, Circulation 107, 2829-2836 (2003)].

The synthesis of 5-ethoxycarbonyl-1-phenyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one is described in J. Heterocyclic Chem. 38, 1051 (2001). A pharmacological activity of this compound is not mentioned.

The present invention relates to compounds of the general formula (I)



(I),

wherein

A represents an aryl or heteroaryl ring,

R^1, R^2 and R^3 independently from each other represent hydrogen, halogen, nitro, cyano, C_1-C_6-alkyl, hydroxy or C_1-C_6-alkoxy, wherein C_1-C_6-alkyl and C_1-C_6-alkoxy can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy and C_1-C_4-alkoxy,

R^4 represents trifluoromethylcarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, C_1-C_6-alkenoxycarbonyl, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_6-C_{10}-arylaminocarbonyl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, heteroaryl, heterocyclyl or cyano, wherein C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of C_3-C_8-cycloalkyl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxycarbonyl, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-alkylcarbonylamino, (C_1-C_4-alkylcarbonyl)-C_1-C_4-alkylamino, cyano, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino, heteroaryl, heterocyclyl and tri-(C_1-C_6-alkyl)-silyl, and

wherein heteroarylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, heteroaryl and heterocyclyl can be further substituted with C_1-C_4-alkyl,

R^5 represents C_1-C_4-alkyl, which can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkenoxy, C_1-C_6-alkylthio, amino, mono- and di-C_1-C_6-alkylamino, arylamino, hydroxycarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl and the radical -O-C_1-C_4-alkyl-O-C_1-C_4-alkyl,

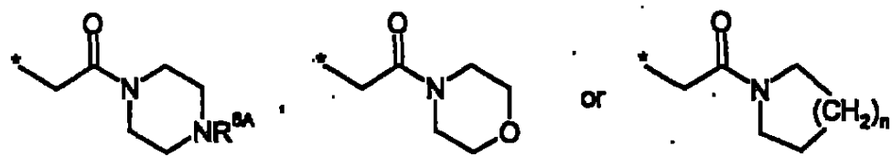
or

R^5 represents amino,

R^6 represents hydrogen, C_1-C_6-alkyl, formyl, aminocarbonyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_3-C_8-cycloalkylcarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, N-(C_1-C_4-alkylsulfonyl)-aminocarbonyl, N-(C_1-C_4-alkylsulfonyl)-N-(C_1-C_4-alkyl)-aminocarbonyl, heteroaryl, heterocyclyl, heteroarylcarbonyl or heterocyclylcarbonyl, wherein C_1-C_6-alkyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, heteroaryl and heterocyclyl can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, hydroxycarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino, C_1-C_4-alkylcarbonylamino, tri-(C_1-C_6-alkyl)-silyl, cyano, N-(mono- and di-C_1-C_4-alkylamino-C_1-C_4-alkyl)-aminocarbonyl, N-(C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl)-aminocarbonyl and halogen,

or

R^6 represents a moiety of the formula



wherein

R^{6A} is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_6-alkyl, and

n represents an integer of 1 or 2,

R^7 represents halogen, nitro, cyano, C_1-C_6-alkyl, hydroxy or C_1-C_6-alkoxy, wherein C_1-C_6-alkyl and C_1-C_6-alkoxy can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy and C_1-C_4-alkoxy,

and

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 and Y^5 independently from each other represent CH or N, wherein the ring contains either 0, 1 or 2 nitrogen atoms.

The compounds according to this invention can also be present in the form of their salts, hydrates and/or solvates.

Physiologically acceptable salts are preferred in the context of the present invention.

Physiologically acceptable salts according to the invention are non-toxic salts which in general are accessible by reaction of the compounds (I) with an inorganic or organic base or acid conventionally used for this purpose. Non-limiting examples of pharmaceutically acceptable salts of compounds (I) include the alkali metal salts, e.g. lithium, potassium and sodium salts, the alkaline earth metal salts such as magnesium and calcium salts, the quaternary ammonium salts such as, for example, triethyl ammonium salts, acetates, benzene sulphonates, benzoates, dicarbonates, disulphates,

ditartrates, borates, bromides, carbonates, chlorides, citrates, dihydrochlorides, fumarates, gluconates, glutamates, hexyl resorcinates, hydrobromides, hydrochlorides, hydroxynaphthoates, iodides, isothionates, lactates, laurates, malates, maleates, mandelates, mesylates, methylbromides, methylnitrates, methylsulphates, nitrates, oleates, oxalates, palmitates, pantothenates, phosphates, diphosphates, polygalacturonates, salicylates, stearates, sulphates, succinates, tartrates, tosylates, valerates, and other salts used for medicinal purposes.

Hydrates of the compounds of the invention or their salts are stoichiometric compositions of the compounds with water, such as for example hemi-, mono-, or dihydrates.

Solvates of the compounds of the invention or their salts are stoichiometric compositions of the compounds with solvents.

The present invention includes both the individual enantiomers or diastereomers and the corresponding racemates or diastereomeric mixtures of the compounds according to the invention and their respective salts. In addition, all possible tautomeric forms of the compounds described above are included according to the present invention. The diastereomeric mixtures can be separated into the individual isomers by chromatographic processes. The racemates can be resolved into the respective enantiomers either by chromatographic processes on chiral phases or by resolution.

In the context of the present invention, the substituents, if not stated otherwise, in general have the following meaning:

Alkyl in general represents a straight-chain or branched hydrocarbon radical having 1 to 6, preferably 1 to 4 carbon atoms. Non-limiting examples include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl. The same applies to radicals such as alkoxy, alkylamino, alkoxycarbonyl and alkoxycarbonylamino.

Alkoxy illustratively and preferably represents methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, tert.-butoxy, n-pentoxy and n-hexoxy.

Alkylcarbonyl in general represents a straight-chain or branched hydrocarbon radical having 1 to 6, preferably 1 to 4 carbon atoms which has a carbonyl function at the position of attachment. Non-limiting examples include formyl, acetyl, n-propionyl, n-butyryl, isobutyryl, pivaloyl, n-hexanoyl.

Alkoxycarbonyl illustratively and preferably represents methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, tert.-butoxycarbonyl, n-pentoxycarbonyl and n-hexoxycarbonyl.

Alkylamino represents an alkylamino radical having one or two (independently selected) alkyl substituents, illustratively and preferably representing methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, tert.-butylamino, n-pentylamino, n-hexylamino, *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino, *N*-methyl-*N*-n-propylamino, *N*-isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-butyl-*N*-methylamino, *N*-ethyl-*N*-n-pentylamino and *N*-n-hexyl-*N*-methylamino.

Alkylaminocarbonyl represents an alkylaminocarbonyl radical having one or two (independently selected) alkyl substituents, illustratively and preferably representing methylaminocarbonyl, ethylaminocarbonyl, n-propylaminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, tert.-butylaminocarbonyl, n-pentylaminocarbonyl, n-hexylaminocarbonyl, *N,N*-dimethylaminocarbonyl, *N,N*-diethylaminocarbonyl, *N*-ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-tert.-butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-ethyl-*N*-n-pentylamino-carbonyl and *N*-n-hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.

Alkylsulfonyl in general represents a straight-chain or branched hydrocarbon radical having 1 to 6, preferably 1 to 4 carbon atoms which has a sulfonyl function at the

position of attachment. Non-limiting examples include methylsulfonyl, ethylsulfonyl, n-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, tert.-butylsulfonyl.

Cycloalkyl in general represents a cyclic saturated hydrocarbon radical having 3 to 8, preferably 3 to 6 carbon atoms. Non-limiting examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

Aryl per se and in arylcarbonyl represents a mono- to tricyclic aromatic carbocyclic radical having generally 6 to 14 carbon atoms, illustratively and preferably representing phenyl, naphthyl and phenanthrenyl.

Arylcarbonyl illustratively and preferably represents benzoyl and naphthoyl.

Heteroaryl per se and in heteroarylcarbonyl represents an aromatic mono- or bicyclic radical having generally 5 to 10 and preferably 5 or 6 ring atoms and up to 5 and preferably up to 4 heteroatoms selected from the group consisting of S, O and N, illustratively and preferably representing thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl.

Heteroarylcarbonyl illustratively and preferably represents thienylcarbonyl, furylcarbonyl, pyrrolylcarbonyl, thiazolylcarbonyl, oxazolylcarbonyl, imidazolylcarbonyl, pyridylcarbonyl, pyrimidylcarbonyl, pyridazinylcarbonyl, indolylcarbonyl, indazolylcarbonyl, benzofuranylcarbonyl, benzothiophenylcarbonyl, quinolinylcarbonyl, isoquinolinylcarbonyl.

Heterocyclyl per se and in heterocyclylcarbonyl represents a mono- or polycyclic, preferably mono- or bicyclic, nonaromatic heterocyclic radical having generally 4 to 10 and preferably 5 to 8 ring atoms and up to 3 and preferably up to 2 heteroatoms and/or hetero groups selected from the group consisting of N, O, S, SO and SO_2. The heterocyclyl radicals can be saturated or partially unsaturated. Preference is given to

5- to 8-membered monocyclic saturated heterocyclyl radicals having up to two heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, such as illustratively and preferably tetrahydrofuran-2-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolinyl, piperidinyl, morphblinyl, perhydroazepinyl.

Heterocyclylcarbonyl illustratively and preferably represents tetrahydrofuran-2-carbonyl, pyrrolidine-1-carbonyl, pyrrolidine-2-carbonyl, pyrrolidine-3-carbonyl, pyrrolinecarbonyl, piperidinecarbonyl, morpholinecarbonyl, perhydroazepine-carbonyl.

Halogen represents fluorine, chlorine, bromine and iodine.

When stated, that Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 and Y^5 represent CH or N, CH shall also stand for a ring carbon atom, which is substituted with a substituent R^3 or R^7.

A * symbol next to a bond denotes the point of attachment in the molecule.

In another embodiment, the present invention relates to compounds of general formula (I), wherein

A represents an aryl or heteroaryl ring,

R^1, R^2 and R^3 independently from each other represent hydrogen, halogen, nitro, cyano, C_1-C_6-alkyl, hydroxy or C_1-C_6-alkoxy, wherein C_1-C_6-alkyl and C_1-C_6-alkoxy can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy and C_1-C_4-alkoxy,

R^4 represents C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, C_1-C_6-alkenoxy-carbonyl, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylamino-carbonyl, C_6-C_{10}-arylaminocarbonyl, heteroarylcarbonyl, heterocyclyl-

carbonyl, heteroaryl, heterocyclyl or cyano, wherein C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of C_3-C_8-cycloalkyl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxycarbonyl, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-alkylcarbonylamino, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino, heteroaryl, heterocyclyl and tri-(C_1-C_6-alkyl)-silyl,

R^5 represents C_1-C_4-alkyl, which can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkenoxy, C_1-C_6-alkylthio, amino, mono- and di-C_1-C_6-alkylamino, arylamino, hydroxycarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl and the radical -O-C_1-C_4-alkyl-O-C_1-C_4-alkyl,

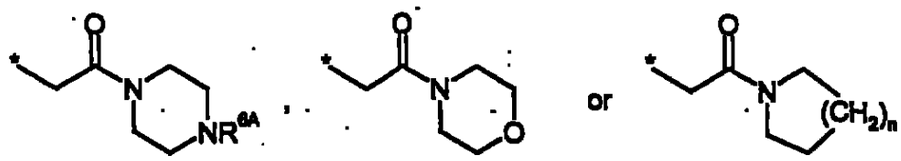
or

R^5 represents amino,

R^6 represents hydrogen, C_1-C_6-alkyl, formyl, aminocarbonyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_3-C_8-cycloalkylcarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, N-(C_1-C_4-alkylsulfonyl)-aminocarbonyl, N-(C_1-C_4-alkylsulfonyl)-N-(C_1-C_4-alkyl)-aminocarbonyl, heteroaryl, heterocyclyl, heteroarylcarbonyl or heterocyclylcarbonyl, wherein C_1-C_6-alkyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, heteroaryl and heterocyclyl can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, hydroxycarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino, C_1-C_4-alkylcarbonylamino, tri-(C_1-C_6-alkyl)-silyl, cyano, N-(mono- and di-C_1-C_4-alkylamino-C_1-C_4-alkyl)-aminocarbonyl, N-(C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl)-aminocarbonyl and halogen,

or

R^6 represents a moiety of the formula



wherein

R^{6A} is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_6-alkyl, and

n represents an integer of 1 or 2,

R^7 represents halogen, nitro, cyano, C_1-C_6-alkyl, hydroxy or C_1-C_6-alkoxy, wherein C_1-C_6-alkyl and C_1-C_6-alkoxy can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy and C_1-C_4-alkoxy,

and

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 and Y^5 independently from each other represent CH or N, wherein the ring contains either 0, 1 or 2 nitrogen atoms.

In another embodiment, the present invention relates to compounds of general formula (I), wherein

A represents a phenyl, naphthyl or pyridyl ring,

R^1, R^2 and R^3 independently from each other represent hydrogen, fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, methyl, ethyl, trifluoromethyl or trifluoromethoxy,

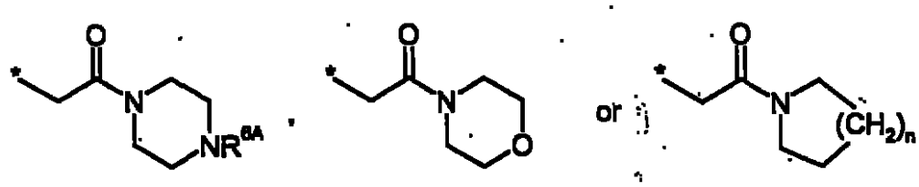
R^4 represents C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl or cyano, wherein C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl and mono-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of C_3-C_8-cycloalkyl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxycarbonyl, amino, mono- or di-C_1-C_4-alkylamino, heteroaryl and heterocyclyl,

R^5 represents methyl or ethyl,

R^6 represents hydrogen, C_1-C_6-alkyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl or heterocyclylcarbonyl, wherein C_1-C_6-alkyl and C_1-C_6-alkoxycarbonyl can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of heteroaryl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, hydroxycarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, cyano, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino,

or

R^6 represents a moiety of the formula



wherein

R^{6A} is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_4-alkyl, and

n represents an integer of 1 or 2,

R^7 represents halogen, nitro, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl or ethyl,

and

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 and Y^5 each represent CH.

In another embodiment, the present invention relates to compounds of general formula (I), wherein

A represents a phenyl or a pyridyl ring,

R^1 and R^3 each represent hydrogen,

R^2 represents fluoro, chloro, bromo, nitro or cyano,

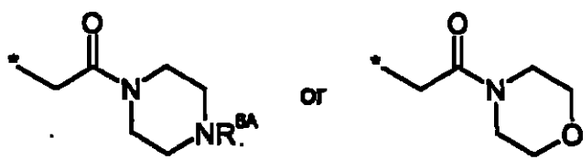
R^4 represents cyano, C_1-C_4-alkylcarbonyl or C_1-C_4-alkoxycarbonyl, wherein C_1-C_4-alkoxycarbonyl can be substituted with a radical selected from the group consisting of hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxycarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino, heteroaryl and heterocyclyl,

R^5 represents methyl,

R^6 represents hydrogen, C_1-C_4-alkyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-alkylcarbonyl or C_1-C_4-alkoxycarbonyl, wherein C_1-C_4-alkyl and C_1-C_4-alkoxycarbonyl can be substituted with a radical selected from the group consisting of heteroaryl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino,

or

R^6 represents a moiety of the formula



wherein

R^{6A} is selected from the group consisting of hydrogen and methyl,

R^7 represents trifluoromethyl or nitro,

and

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 and Y^5 each represent CH.

In another embodiment, the present invention relates to compounds according to general formula (I), wherein A is phenyl or pyridyl.

In another embodiment, the present invention relates to compounds according to general formula (I), wherein R^1 is hydrogen.

In another embodiment, the present invention relates to compounds according to general formula (I), wherein R^2 is cyano, especially wherein A is phenyl or pyridyl and R^2 is cyano located in para-position relative to the central dihydropyrimidinone ring.

In another embodiment, the present invention relates to compounds according to general formula (I), wherein R^3 is hydrogen.

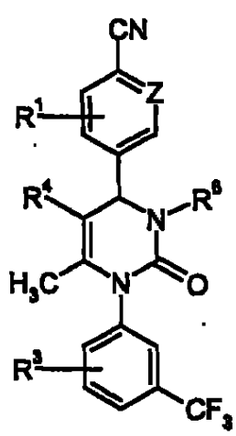
In another embodiment, the present invention relates to compounds according to general formula (I), wherein R^4 is C_1-C_4-alkoxycarbonyl optionally substituted by hydroxy, especially 2-hydroxyethoxycarbonyl, or wherein R^4 is C_1-C_4-alkylcarbonyl, especially methylcarbonyl.

In another embodiment, the present invention relates to compounds according to general formula (I), wherein R^5 is methyl.

In another embodiment, the present invention relates to compounds according to general formula (I), wherein R^6 is hydrogen.

In another embodiment, the present invention relates to compounds according to general formula (I), wherein R^7 is trifluoromethyl or nitro, especially wherein R^7 is trifluoromethyl located in meta-position relative to the central dihydropyrimidinone ring.

In another embodiment, the present invention relates to compounds of general formula (IA)



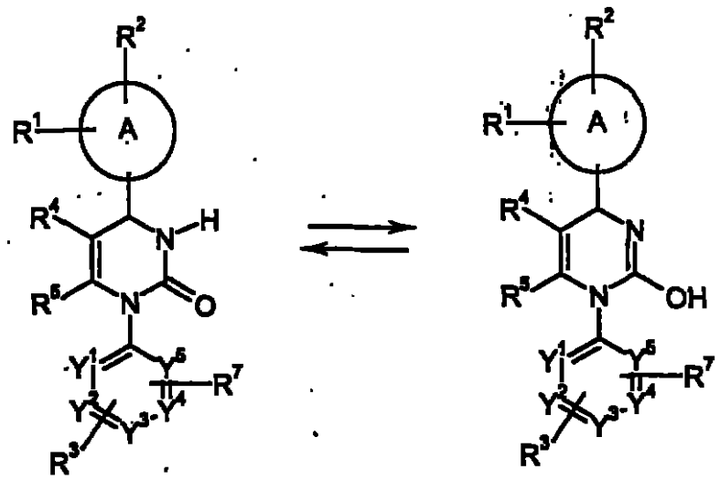
(IA),

wherein

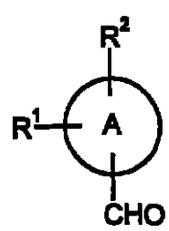
Z represents CH or N, and

R^1, R^3, R^4 and R^6 have the meaning indicated above.

The compounds of the present invention, wherein R^6 is hydrogen, can enolize into the corresponding hydroxyamidines:



The compounds of general formula (I) can be synthesized by condensing compounds of general formula (II)

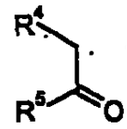


(II),

wherein

A, R^1 and R^2 have the meaning indicated above,

with compounds of general formula (III)

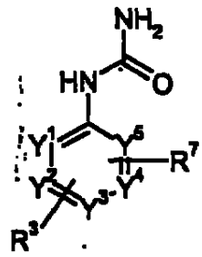


(III),

wherein

R^4 and R^5 have the meaning indicated above,

and compounds of general formula (IV)

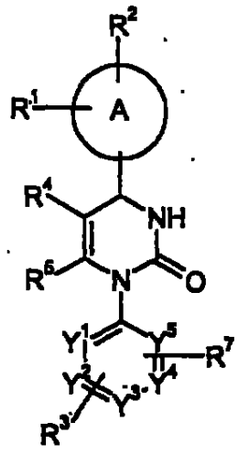


(IV),

wherein

R^3, R^7, and Y^1 to Y^5 have the meaning indicated above,

in the presence of an acid either in a three-component / one-step reaction or sequentially to give compounds of the general formula (IB)



(IB),

wherein

A, R^1 to R^5, R^7, and Y^1 to Y^5 have the meaning indicated above,

optionally followed by reaction of the compounds of general formula (IB) with compounds of the general formula (V)

$$R^{6*}-X \qquad (V),$$

wherein

R^{6*} has the meaning of R^6 as indicated above, but does not represent hydrogen, and

X represents a leaving group, such as halogen, tosylate, mesylate or sulfate,

in the presence of a base.

The compounds of general formula (I), wherein R^4 represents cyano, R^5 represents amino and R^6 represents hydrogen, can alternatively be prepared by condensing compounds of general formula (II) with compounds of general formula (IV) and a compound of formula (VI)

$$NC-CH_2-CN \qquad (VI)$$

in the presence of an acid either in a three-component / one-step reaction or sequentially.

Suitable solvents for the process (II) + (III)/(VI) + (IV) → (IB) are generally customary organic solvents which do not change under the reaction conditions. These include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, 1,2-dimethoxyethane, dioxan or tetrahydrofuran, ethyl acetate, acetone, acetonitrile, dimethylsulfoxide, dimethyl-

formamide, or alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol or t-butanol, or hydrocarbons such as pentane, hexane, cyclohexane, benzene, toluene or xylene, or halogeno-hydrocarbons such as dichloromethane, dichloroethane, trichloromethane or chlorobenzene. It is also possible to use mixtures of the above-mentioned solvents. Preferred for the process is tetrahydrofuran.

Suitable acids for the process (II) + (III)/(VI) + (IV) → (IB) are generally inorganic or organic acids. These preferably include carboxylic acids, such as, for example, acetic acid or trifluoroacetic acid, sulfonic acids, such as, for example, methanesulfonic acid or p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid or phosphoric acids such as polyphosphoric acids. Preference is given to polyphosphoric acid ethyl ester. The acid is employed in an amount from 0.25 mol to 100 mol, relative to 1 mol of the compound of the general formula (III).

The process is in general carried out in a temperature range from +20°C to +150°C, preferably from +60°C to +100°C.

The process is generally carried out at normal pressure. However, it is also possible to carry it out at elevated pressure or at reduced pressure (for example in a range from 0.5 to 5 bar).

Suitable solvents for the process (IB) + (V) → (I) are generally customary organic solvents which do not change under the reaction conditions. These include ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, 1,2-dimethoxyethane, dioxan or tetrahydrofuran, ethyl acetate, acetone, acetonitrile, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, or hydrocarbons such as pentane, hexane, cyclohexane, benzene, toluene or xylene, or halogeno-hydrocarbons such as dichloromethane, dichloroethane, trichloromethane or chlorobenzene. It is also possible to use mixtures of the above-mentioned solvents. Preferred for the process is tetrahydrofuran.

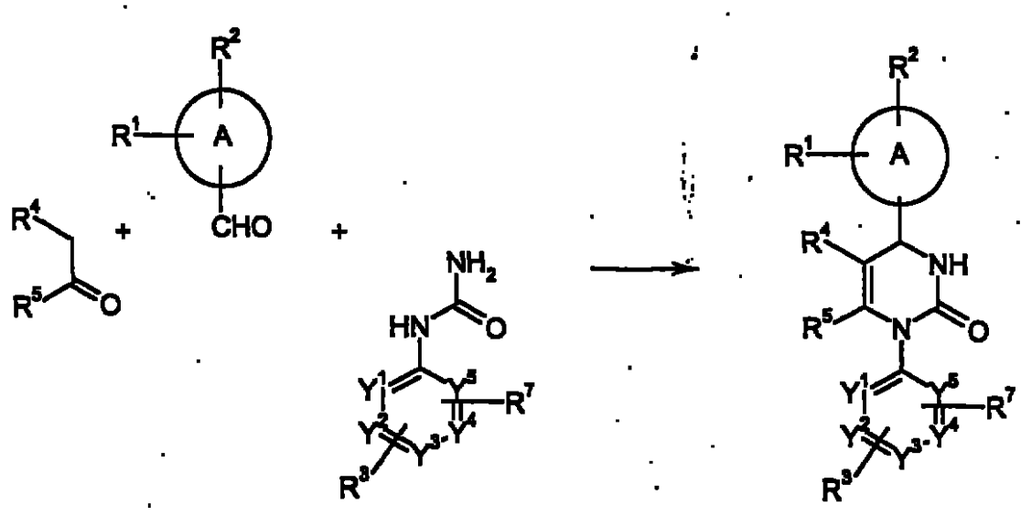
Suitable bases for the process (IB) + (V) → (I) are generally inorganic or organic bases. These preferably include cyclic amines, such as, for example, piperidine or 4-N,N-dimethylaminopyridine, or (C_1-C_4)-trialkylamines, such as, for example, triethylamine or diisopropylethylamine, or hydrides such as sodium hydride. Preference is given to sodium hydride. The base is employed in an amount from 0.1 mol to 10 mol, preferably from 1 mol to 3 mol, relative to 1 mol of the compound of general formula (IV).

The process is in general carried out in a temperature range from 0°C to +150°C, preferably from +20°C to +80°C, especially at room temperature.

The process is generally carried out at normal pressure. However, it is also possible to carry it out at elevated pressure or at reduced pressure (for example in a range from 0.5 to 5 bar).

The compounds of the general formulas (II), (III), (IV), (V) and (VI) are known per se, or they can be prepared by customary methods.

The above-mentioned method can be illustrated by the following scheme:



The compounds according to the invention exhibit an unforeseeable, useful pharmacological and pharmacokinetic activity spectrum. They are therefore suitable for use as medicaments for the treatment and/or prophylaxis of disorders in humans and animals.

Surprisingly, the compounds of the present invention show human neutrophil elastase (HNE) inhibitory activity and are therefore suitable for the preparation of medicaments for the treatment of diseases associated with HNE activity. They may thus provide an effective treatment of acute and chronic inflammatory processes, such as rheumatoid arthritis, atherosclerosis, and especially of acute and chronic pulmonary diseases, such as lung fibrosis, cystic fibrosis, pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), in particular pulmonary emphysema, including smoking-induced emphysema, and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), chronic bronchitis and bronchiectasis. The compounds of the present invention may further provide an effective treatment for cardiovascular ischaemic diseases such as acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, unstable and stable angina pectoris, coronary artery bypass grafts (CABG) and heart failure development, for atherosclerosis, mitral valvular disease, atrial septal defects, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), inflammation after open heart surgery and for pulmonary hypertension. They may also prove useful for an effective treatment of rheumatoid arthritis, acute inflammatory arthritis, cancer, acute pancreatitis, ulcerative colitis, periodontal disease, Chury-Strauss syndrome, acute and chronic atopic dermatitis, psoriasis, systemic lupus erythematosus, bullous pemphigus, sepsis, alcoholic hepatitis, liver fibrosis, Behcet's disease, allergic fungal sinusitis, allergic sinusitis, Crohn's disease, Kawasaki disease, glomerulonephritis, acute pyelonephritis, colorectal diseases, chronic suppurative otitis media, chronic venous leg ulcers, inflammatory bowel disease, bacterial and viral infections, brain trauma, stroke and other conditions in which neutrophil participation is involved.

The present invention further provides medicaments containing at least one compound according to the invention, preferably together with one or more pharma-

cologically safe excipient or carrier substances, and also their use for the above-mentioned purposes.

The active component can act systemically and/or locally. For this purpose, it can be applied in a suitable manner, for example orally, parenterally, pulmonally, nasally, sublingually, lingually, buccally, rectally, transdermally, conjunctivally, otically or as an implant.

For these application routes, the active component can be administered in suitable application forms.

Useful oral application forms include application forms which release the active component rapidly and/or in modified form, such as for example tablets (non-coated and coated tablets, for example with an enteric coating), capsules, sugar-coated tablets, granules, pellets, powders, emulsions, suspensions, solutions and aerosols.

Parenteral application can be carried out with avoidance of an absorption step (intravenously, intraarterially, intracardially, intraspinally or intralumbarly) or with inclusion of an absorption (intramuscularly, subcutaneously, intracutaneously, percutaneously or intraperitoneally). Useful parenteral application forms include injection and infusion preparations in the form of solutions, suspensions, emulsions, lyophilisates and sterile powders.

Forms suitable for other application routes include for example inhalatory pharmaceutical forms (including powder inhalers, nebulizers), nasal drops/solutions, sprays; tablets or capsules to be administered lingually, sublingually or buccally, suppositories, ear and eye preparations, vaginal capsules, aqueous suspensions (lotions, shake mixtures), lipophilic suspensions, ointments, creams, milk, pastes, dusting powders or implants.

The active components can be converted into the recited application forms in a manner known per se. This is carried out using inert non-toxic, pharmaceutically suitable excipients. These include inter alia carriers (for example microcrystalline cellulose), solvents (for example liquid polyethylene glycols), emulsifiers (for example sodium dodecyl sulphate), dispersing agents (for example polyvinylpyrrolidone), synthetic and natural biopolymers (for example albumin), stabilizers (for example antioxidants such as ascorbic acid), colorants (for example inorganic pigments such as iron oxides) or taste and/or odor corrigents.

For human use, in the case of oral administration, it is recommendable to administer doses of from 0.001 to 50 mg/kg, preferably of 0.01 mg/kg to 20 mg/kg. In the case of parenteral administration, such as, for example, intravenously or via mucous membranes nasally, buccally or inhalationally, it is recommendable to use doses of 0.001 mg/kg to 0.5 mg/kg.

In spite of this, it can be necessary in certain circumstances to depart from the amounts mentioned, namely as a function of body weight, application route, individual behaviour towards the active component, manner of preparation and time or interval at which application takes place. It can for instance be sufficient in some cases to use less than the aforementioned minimum amount, while in other cases the upper limit mentioned will have to be exceeded. In the case of the application of larger amounts, it can be advisable to divide them into a plurality of individual doses spread through the day.

The percentages in the tests and examples which follows are, unless otherwise stated, by weight; parts are by weight. Solvent ratios, dilution ratios and concentrations reported for liquid/liquid solutions are each based on the volume.

A. Evaluation of physiological activity

The potential of the compounds of the invention to inhibit neutrophil elastase activity may be demonstrated, for example, using the following assays:

I. *In vitro* enzyme assays of human neutrophil elastase (HNE)

Assay contents

assay buffer: 0.1 M HEPES-NaOH buffer pH 7.4, 0.5 M NaCl, 0.1% (w/v) bovine serum albumin;

suitable concentration (see below) of HNE (18 U/mg lyophil., #20927.01, SERVA Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Germany) in assay buffer;

suitable concentration (see below) of substrate in assay buffer;

suitable concentration of test compounds diluted with assay buffer from a 10 mM stock solution in DMSO.

Example A

***In vitro* inhibition of HNE using a fluorogenic peptide substrate (continuous read-out signal, 384 MTP assay format):**

In this protocol, the elastase substrate MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (#324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) is used. The test solution is prepared by mixing 10 µl of test compound dilution, 20 µl of HNE enzyme dilution (final concentration 8 - 0.4 µU/ml, routinely 2.1 µU/ml) and 20 µl of substrate dilution (final concentration 1 mM - 1 µM, routinely 20 µM), respectively. The solution is incubated for 0 - 2 hrs at 37°C (routinely one hour). The

fluorescence of the liberated AMC due to the enzymatic reaction is measured at 37°C (TECAN spectra fluor plus plate reader). The rate of increase of the fluorescence (ex. 395 nm, em. 460 nm) is proportional to elastase activity. IC_{50} values are determined by RFU-versus-[I] plots. K_m and $K_{m(app.)}$ values are determined by Lineweaver-Burk plots and converted to K_i values by Dixon plots.

The preparation examples had IC_{50} values within the range of 5 nM - 5 µM in this assay. Representative data are given in Table 1:

Table 1

Example No.	IC_{50} [nM]
1	8
9	40
14	5
15	8
16	10
20	700
24	13
26	10
28	50
58	1100
60	5
72	6
73	60
74	20
103	60
109	15
110	50

Example B

***In vitro* inhibition of HNE using a fluorogenic, unsoluble elastin substrate (discontinuous read-out signal, 96 MTP assay format):**

In this protocol the elastase substrate elastin-fluorescein (#100620, ICN Biomedicals GmbH, Eschwege, Germany) is used. The test solution is prepared by mixing 3 µl of test compound dilution, 77 µl of HNE enzyme dilution (final concentration 0.22 U/ml - 2.2 mU/ml, routinely 21.7 µU/ml) and 80 µl substrate suspension (final concentration 2 mg/ml). The suspension is incubated for 0 - 16 hrs at 37°C (routinely four hours) under slightly shaking conditions. To stop the enzymatic reaction, 160 µl of 0.1 M acetic acid are added to the test solution (final concentration 50 mM). The polymeric elastin-fluorescein is pulled down by centrifugation (Eppendorf 5804 centrifuge, 3.000 rpm, 10 min). The supernatant is transferred into a new MTP and the fluorescence of the liberated peptide fluorescein due to the enzymatic reaction is measured (BMG Fluostar plate reader). The rate of fluorescence (ex. 490 nm, em. 520 nm) is proportional to elastase activity. IC_{50} values are determined by RFU-versus-[I] plots.

II. *In vitro* human neutrophil assays

Example A

***In vitro* PMN elastolysis assay:**

This assay is used to determine the elastolytic potential of human polymorphonuclear cells (PMNs) and assess the proportion of degradation due to neutrophil elastase [cf. Z.W. She et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 9, 386-392 (1993)].

Tritiated elastin, in suspension, is coated on to a 96 well plate at 10 µg per well. Test and reference [ZD-0892 (J. Med. Chem. 40, 1876-1885, 3173-3181 (1997), WO

95/21855) and α1 protease inhibitor (α1PI)] compounds are added to the wells at the appropriate concentrations. Human PMNs are separated from peripheral venous blood of healthy donors and resuspended in culture media. The neutrophils are added to the coated wells at concentrations ranging between 1 x 10^6 to 1 x 10^5 cells per well. Porcine pancreatic elastase (1.3 μM) is used as a positive control for the assay, and α1PI (1.2 μM) is used as the positive inhibitor of neutrophil elastase. The cellular control is PMNs without compound at each appropriate cell density. The cells plus compounds are incubated in a humidified incubator at 37°C for 4 hours. The plates are centrifuged to allow the harvest of cell supernatant only. The supernatant is transferred in 75 μl volumes to corresponding wells of a 96 well Lumaplate™ (solid scintillant containing plates). The plates are dried until no liquid is visible in the wells and read in a beta counter for 3 minutes per well.

Elastolysis of the ^{3}H-elastin results in an increase in counts in the supernatant. An inhibition of this elastolysis shows a decrease, from the cellular control, of tritium in the supernatant. α1PI gave 83.46 ± 3.97% (mean ± s.e.m.) inhibition at 1.2 μM (n = 3 different donors at 3.6 x 10^5 cells per well). IC_{50} values were obtained for the reference compound ZD-0892 of 45.50 ± 7.75 nM (mean ± s.e.m.) (n = 2 different donors at 3.6 x 10^5 cells per well).

Given that ZD-0892 is a selective inhibitor of PMN elastase along with the data from α1PI inhibition, these results indicate that the majority of elastin degradation by PMNs is due to the release of neutrophil elastase, and not to another elastolytic enzyme such as matrix metalloproteases (MMPs). The compounds of this invention are evaluated for their inhibitory activity in this HNE-dependent model of neutrophil elastolysis.

Example B

***In vitro* inhibition of membrane bound elastase:**

Measurement of the inhibition of elastase bound to neutrophil membranes is performed using a human neutrophil assay. Neutrophils are stimulated with LPS at 37°C for 35 min and then spun at 1600 rpm. Subsequently, the membrane bound elastase is fixed to the neutrophils with 3% paraformaldehyde and 0.25% glutaraldehyde for 3 min at 4°C. The neutrophils are then spun, and vehicle and the compound under evaluation are added, followed by addition of the substrate MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (#324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) at 200 µM. Following a 25 min incubation at 37°C, the reaction is terminated with PMSF (phenylmethanesulfonyl fluoride), and the fluorescence is read at ex: 400 nm and em: 505 nm. IC_{50} values are determined by interpolation from plots of relative fluorescence vs. inhibitor concentration.

III. *In vivo* models

Example A

***In vivo* model of acute lung injury in the rat:**

Instillation of human neutrophil elastase (HNE) into rat lung causes acute lung damage. The extent of this injury can be assessed by measuring lung haemorrhage.

Rats are anaesthetised with Hypnorm/Hypnovel/water and instilled with HNE or saline delivered by microsprayer into the lungs. Test compounds are administered by intravenous injection, by oral gavage or by inhalation at set times prior to the administration of HNE. Sixty minutes after the administration of elastase animals are killed by an anaesthetic overdose (sodium pentobarbitone) and the lungs lavaged with 2 ml heparinised phosphate buffered saline (PBS). Bronchoalveolar lavage

(BAL) volume is recorded and the samples kept on ice. Each BAL sample is centrifuged at 900 r.p.m. for 10 minutes at 4-10°C. The supernatant is discarded and the cell pellet resuspended in PBS and the sample spun down again. The supernatant is again discarded and the cell pellet resuspended in 1 ml 0.1% cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) / PBS to lyse the cells. Samples are frozen until blood content is assayed. Prior to the haemorrhage assay the samples are defrosted and mixed. 100 µl of each sample are placed into a separate well of a 96 well flat-bottomed plate. All samples are tested in duplicate. 100 µl 0.1% CTAB/PBS is included as a blank. The absorbance of the well contents is measured at 415 nm using a spectrophotometer. A standard curve is constructed by measuring the OD at 415 nm of different concentrations of blood in 0.1% CTAB/PBS. Blood content values are calculated by comparison to the standard curve (included in each plate) and normalised for the volume of BAL fluid retrieved.

The compounds of this invention are evaluated intravenously, orally or by inhalation for their inhibitory activity in this model of HNE-induced haemorrhage in the rat.

Example B

***In vivo* model of acute myocardial infarction in the rat:**

Elastase inhibitors are tested in a rat thread infarct model. Male Wistar rats (weighing >300 g) receive 10 mg/kg aspirin 30 min prior to surgery. They are anaesthetized by isofluran and ventilated (120-130 strokes/min, 200-250 µl stroke volume; MiniVent Type 845, Hugo Sachs Elektronik, Germany) during the whole surgery. Following a left thoracotomy at the fourth intercostal space, the pericardium is opened and the heart briefly exteriorized. A thread is turned around the left coronary artery (LAD) without occluding the artery. The thread is passed under the skin to the neck of the animal. The thorax is closed and the animal is allowed to recover for 4 days. At the fifth day, rats are anaesthetized with ether for 3 min, and the thread is tied and the LAD occluded under ECG control. Test compounds are administered before or after

LAD occlusion per os, intraperitoneally or intravenously (bolus or permanent infusion). After 1 hr occlusion, the thread is reopened to allow reperfusion. Hearts are excised, and infarct sizes are determined 48 hours later by staining of the re-occluded hearts with Evans blue, followed by TTC (triphenyltetrazolium chloride) staining of 2 mm heart sections. Normoxic (not occluded tissue) areas stain blue, ischemic (occluded but surviving tissue) areas stain red and necrotic (occluded dead tissue) areas remain white. Each tissue section is scanned and infarct sizes are determined by computer planimetry.

B. Examples

Abbreviations:

aq.	aqueous
conc.	concentrated
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EI	electron impact ionisation (for MS)
ESI	electro-spray ionisation (for MS)
HPLC	high pressure liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography coupled with mass spectroscopy
Mp.	melting point
MS	mass spectroscopy
NMR	nuclear magnetic resonance spectroscopy
of th.	of theoretical (yield)
R_t	retention time (for HPLC)
THF	tetrahydrofuran

General methods:

All reactions are carried out under an argon atmosphere unless otherwise noted. Solvents are used as purchased from Aldrich without further purification. 'Silica gel' or 'Silica' refers to Silica gel 60 (0.040 mm-0.063 mm) from Merck KGaA company. Melting points were obtained with a Büchi 512 or similar melting point device and are uncorrected.

Compounds purified by preparative HPLC are purified over a RP18-column with acetonitrile and water as the eluent, using a 1:9 to 9:1 gradient.

LC-MS / HPLC methods:

LC-MS method 1

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; column: Uptisphere HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; eluent A: water + 0.05% formic acid, eluent B: acetonitrile + 0.05% formic acid; gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; oven: 55°C; flow: 0.8 ml/min; UV-detection: 208-400 nm.

LC-MS method 2

Instrument: Waters Alliance 2790 LC; column: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; eluent A: water + 0.1% formic acid, eluent B: acetonitrile + 0.1% formic acid; gradient: 0.0 min 5% B → 5.0 min 10% B → 6.0 min 10% B; temperature: 50°C; flow: 1.0 ml/min; UV-detection: 210 nm.

LC-MS method 3

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; column: Aquasil C-18, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; eluent A: water + 0.05% formic acid, eluent B: acetonitrile + 0.05% formic acid; gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1

min 10% A → 4.5 min 10% A; oven: 55°C; flow: 0.8 ml/min; UV-detection: 208-400 nm.

HPLC method 4

Instrument: HP 1100 with DAD-detection; column: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; eluent: A = 5 ml $HClO_4$/l H_2O, B = acetonitrile; gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; flow: 0.75 ml/min; temperature: 30°C; UV-detection: 210 nm.

LC-MS method 5

Instrument: Micromass TOF-MUX-Interface 4-fold parallel injection, with HPLC Waters 600; column: Uptisphere HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; eluent A: 1 l water + 1 ml 50% formic acid, eluent B: 1 l acetonitrile + 1 ml 50% formic acid; gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A → 4.6 min 100% A → 6.5 min 100% A; oven: room temperature; flow: 0.8 ml/min; UV-detection: 210 nm.

LC-MS method 6

Instrument: Micromass Platform LCZ with HPLC Agilent Serie 1100; column: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; eluent A: 1 l water + 1 ml 50% formic acid, eluent B: 1 l acetonitrile + 1 ml 50% formic acid; gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; oven: 55°C; flow: 0.8 ml/min; UV-detection: 208-400 nm.

LC-MS method 7

Instrument: Micromass Quattro LCZ with HPLC Agilent Serie 1100; column: Uptisphere HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; eluent A: 1 l water + 1 ml 50% formic acid, eluent B: 1 l acetonitrile + 1 ml 50% formic acid; gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; oven: 55°C; flow: 0.8 ml/min; UV-detection: 208-400 nm.

Starting Materials:

Example 1A

2-Bromo-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridine

6-Bromo-3-pyridinecarbaldehyde (500 mg, 2.7 mmol) and 1,2-ethanediol (200 mg, 3.2 mmol) are dissolved in toluene (50 ml) together with Amberlyst 15 (100 mg) in a round bottom flask equipped with a reflux condenser and a Dean-Stark trap. The solution is stirred at reflux overnight, then cooled to room temperature, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product is chromatographed over silica gel with cyclohexane and ethyl acetate as the eluent to afford the title compound as a colorless oil.

Yield: 0.489 g (79% of th.)

HPLC (method 4): 3.46 min.

MS (ESIpos): m/z = 231 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.46 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 4H) ppm.

Example 2A

5-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-pyridinecarbonitrile

Example 1A (2.8 g, 12.5 mmol), zinc cyanide (1.6 g, 13.8 mmol) and tetrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) (1.4 g, 1.3 mmol) are dissolved in dimethylformamide (100 ml) and stirred overnight (18 h) at 80°C. Additional tetrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) (0.1 g) is added and the reaction is stirred again overnight (18 h) at 80°C, then allowed to stand at room temperature for 2 days (48 hours). The solvent is removed *in vacuo*, to the residue is given water (100 ml) and the product is extracted with ethyl acetate (1 l). The organic phase is washed with brine (200 ml), dried with magnesium sulphate monohydrate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product is chromatographed over silica gel with cyclohexane and ethyl acetate as the eluent to afford the title compound as a white amorphous solid.

Yield: 0.94 g (42% of th.)

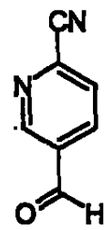
HPLC (method 4): 3.21 min.

MS (ESIpos): m/z = 177 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.81 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.13-3.94 (m, 4 H) ppm.

Example 3A

5-Formyl-2-pyridinecarbonitrile



Method a):

Prepared in analogy to the procedure of Dodd, D. *et al.* [*J.Org.Chem.* 1992, *57*, 7226-7234]: To a stirred solution of 5-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-pyridinecarbonitrile (Example 2A; 850 mg, 4.8 mmol) in acetone/water 85:15 (59.5 ml) is given *p*-toluenesulphonic acid (102 mg, 0.59 mmol). The reaction is stirred at reflux overnight (18 h), then additional *p*-toluenesulphonic acid (50 mg) and water (5 ml) are added. The reaction is stirred at reflux for an additional 48 h. The solution is cooled to room temperature and quenched with saturated sodium bicarbonate solution. The product is extracted with ethyl acetate (3 x 100 ml), dried over magnesium sulphate monohydrate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product is purified by preparative HPLC to afford a pale yellow solid.

Yield: 0.66 g (93% of th.)

Mp.: 80-82°C

HPLC (method 4): 2.13 min.

MS (ESIpos): m/z = 133 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.18 (s, 1H), 9.21 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.27 (m, 1H) ppm.

Method b):

1.04 g (8.2 mmol) oxalylchloride are dissolved in 8 ml dichloromethane. At -78°C, 1.28 g (16.4 mmol) dimethylsulfoxide are added dropwise. The solution is stirred at -78°C for 20 minutes, then 1 g (7.46 mmol) of the compound of Example 5A,

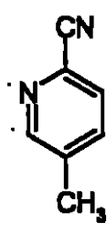
dissolved in 7 ml dichloromethane, is added, and stirring at -78°C is continued for another 2 hours. 3.4 g (33.6 mmol) triethylamine are then added dropwise, and after warming up to room temperature, the mixture is purified by column chromatography (silica, eluent cyclohexane to cyclohexane/ethyl acetate 2:1).

Yield: 0.76 g (77% of th.)

Analytical data: see above.

Example 4A

5-Methyl-2-pyridinecarbonitrile



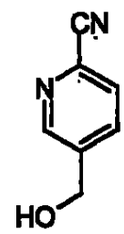
36 g (209 mmol) 2-bromo-5-methylpyridine and 37.5 g (418 mmol) copper cyanide are refluxed for two hours in 500 ml dimethylformamide. After cooling down to 50°C, 10% aqueous ammonia solution (500 ml) is added with stirring. The product is extracted with dichloromethane, the organic phase is dried over magnesium sulfate, and the solvent is removed *in vacuo*. The product is purified by column chromatography (silica, eluent cyclohexane/ethyl acetate 9:1).

Yield: 18 g (73% of th.)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.4 (s, 3H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (s, 1H) ppm.

Example 5A

5-(Hydroxymethyl)-2-pyridinecarbonitrile



The compound of Example 4A (13 g, 110 mmol) is dissolved in 400 ml tetrachloromethane, and 29.4 g (165 mmol) N-bromosuccinimide and 0.4 g (1.6 mmol) dibenzoylperoxide are added. The reaction reaction mixture is refluxed for three hours, cooled down to room temperature and filtered. The solution is washed with aqueous sodium thiosulfate, dried over magnesium sulfate, and the solvent is removed *in vacuo*. The residue is dissolved in 200 ml dioxane and 200 ml water, calciumcarbonate (44 g, 440 mmol) is added, and the mixture is stirred at reflux for 2 hours. After cooling down to room temperature, the mixture is filtered, and dichloromethane is added. After phase separation, the organic phase is dried over magnesium sulfate, and the solvent is removed *in vacuo*. The product is purified by chromatography (silica, eluent cyclohexane/ethyl acetate 2:1).

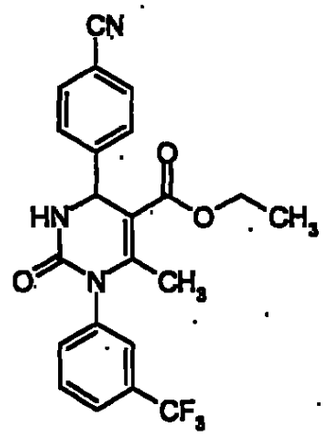
Yield: 5.2 g (35% of th.)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.7 (d, 2H), 5.6 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (s, 1H) ppm.

Preparation Examples:

Example 1

Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



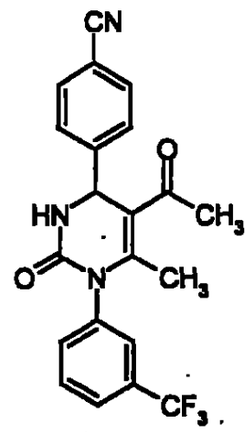
7.0 g (34.29 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 8.99 g (68.58 mmol) 4-cyanobenzaldehyde, 8.92 g (68.58 mmol) ethyl 3-oxobutanoate and 20 g polyphosphoric acid ethyl ester are suspended in 250 ml of THF. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

Yield: 13.4 g (91%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 3H); 7.9 (m, 2H); 8.4 (d, 1H) ppm.

Example 2

4-{5-Acetyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-pyrimidinyl}benzonitrile



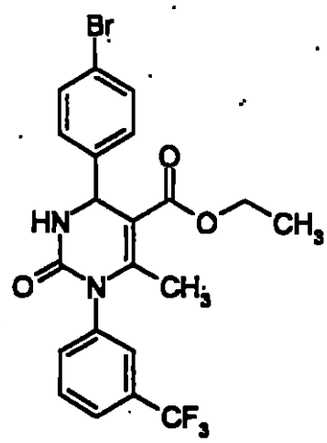
265 mg (1.3 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 131 mg (1.0 mmol) 4-cyanobenzaldehyde, and 100 mg (1.0 mmol) 2,4-pentanedione are suspended in 2 ml of THF, and catalytic amounts of concentrated hydrochloric acid are added. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

Yield: 29 mg (7%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.0 (s, 3H); 2.2 (s, 3H); 5.5 (d, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

Example 3

Ethyl 4-(4-bromophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



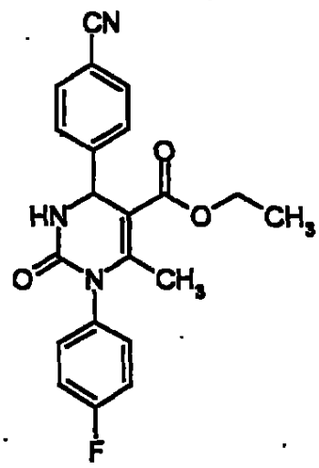
204 mg (1.0 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 142 mg (0.77 mmol) 4-bromobenzaldehyde, and 100 mg (0.77 mmol) ethyl 3-oxobutanoate are suspended in 2 ml of THF, and catalytic amounts of concentrated hydrochloric acid are added. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

Yield: 23 mg (6%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H); 7.4 (m, 2H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m. 3H); 8.3 (d, 1H) ppm.

Example 4

Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[4-fluorophenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



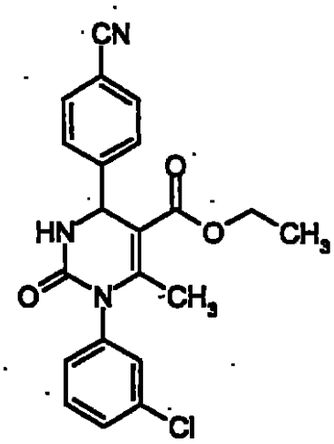
154 mg (1.0 mmol) N-[4-fluorophenyl]urea, 101 mg (0.77 mmol) 4-cyanobenzaldehyde, and 100 mg (0.77 mmol) ethyl 3-oxobutanoate are suspended in 2 ml of THF, and catalytic amounts of concentrated hydrochloric acid are added. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

Yield: 40 mg (14%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H); 7.3 (m, 4H); 7.5 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.3 (d, 1H) ppm.

Example 5

Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-chlorophenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



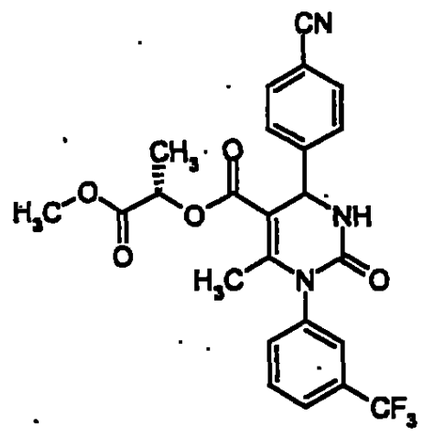
170 mg (1.0 mmol) N-[3-chlorophenyl]urea, 100 mg (0.77 mmol) 4-cyanobenzaldehyde and 100 mg (0.77 mmol) ethyl 3-oxobutanoate are suspended in 2 ml of THF, and catalytic amounts of concentrated hydrochloric acid are added. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

Yield: 13 mg (4%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H); 7.2 (m, 1H); 7.4 (m, 3H); 7.5 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.3 (d, 1H) ppm.

Example 6

(1S)-2-Methoxy-1-methyl-2-oxoethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



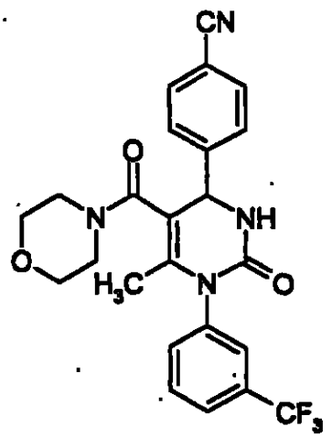
200 mg (0.98 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 129 mg (0.98 mmol) 4-cyanobenzaldehyde, 92 mg (0.49 mmol) (1S)-2-methoxy-1-methyl-2-oxoethyl 3-oxobutanoate, and 295 mg polyphosphoric acid ethyl ester are suspended in 3 ml of THF. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent. A mixture of diastereoisomers is obtained.

Yield: 96 mg (40%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.3 (d, 3H); 1.4 (d, 3H); 2.0 (s, 3H+3H); 3.6 (s, 3H); 3.6 (s, 3H); 5.0 (m, 1H+1H); 5.4 (m, 1H+1H); 7.6-7.9 (m, 8H+8H); 8.4 (m, 1H+1H) ppm.

Example 7

4-{6-Methyl-5-(4-morpholinylcarbonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-pyrimidinyl}benzonitrile



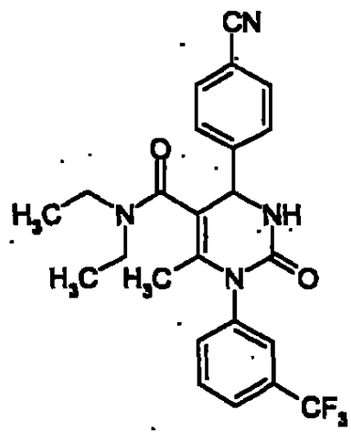
150 mg (0.73 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 96 mg (0.73 mmol) 4-cyanobenzaldehyde, 63 mg (0.37 mmol) 4-(4-morpholinyl)-4-oxo-2-butanone and 220 mg polyphosphoric acid ethyl ester are suspended in 3 ml of THF. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with dichloromethane/methanol as eluent.

Yield: 28 mg (16%)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.5 (s, 3H); 3.1 (m, 4H); 3.6 (m, 4H); 5.3 (br.s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.0 (br.s, 1H) ppm.

Example 8

4-(4-Cyanophenyl)-N,N-diethyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxamide



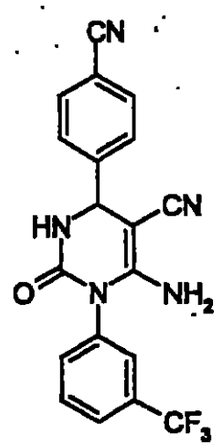
200 mg (0.98 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 128 mg (0.98 mmol) 4-cyanobenzaldehyde, 77 mg (0.49 mmol) 4-(4-diethylamino)-4-oxo-2-butanone and 295 mg polyphosphoric acid ethyl ester are suspended in 3 ml of THF. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with dichloromethane/methanol as eluent.

Yield: 106 mg (47%)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.9 (m, 6H); 3.1 (m, 4H); 5.2 (br.s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.0 (brs, 1H) ppm.

Example 9

6-Amino-4-(4-cyanophenyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarbonitrile



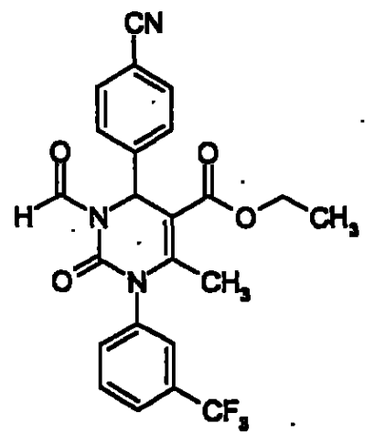
400 mg (1.97 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 199 mg (1.51 mmol) 4-cyanobenzaldehyde and 100 mg (1.51 mmol) malononitrile are suspended in 2 ml of THF, and catalytic amounts of concentrated hydrochloric acid are added. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with dichloromethane/methanol as eluent.

Yield: 4 mg (1%)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.2 (d, 1H); 6.0 (s, 2H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) 8.4 (d, 1H) ppm.

Example 10

Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-3-formyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



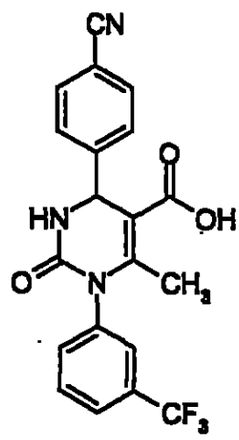
100 mg (0.23 mmol) of Example 1 are dissolved in 1 ml dimethylformamide, and 35.7 mg (0.23 mmol) phosphorylchloride are added. The reaction mixture is stirred at 70°C for two hours. After cooling down to room temperature, the product is isolated by preparative HPLC.

Yield: 43 mg (41%)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.1 (q, 2H); 6.4 (s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 4H); 9.2 (s, 1H) ppm.

Example 11

4-(4-Cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylic acid



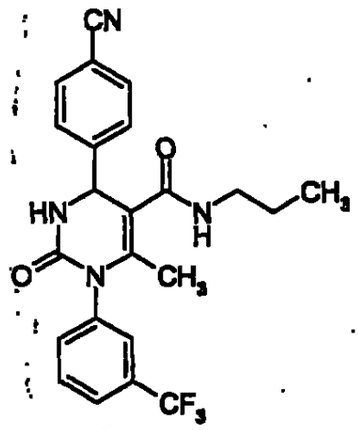
3 g (7 mmol) of Example 1 are dissolved in a mixture of 50 ml water and 100 ml 5% KOH in ethanol. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with dichloromethane/methanol as eluent.

Yield: 1.27 g (45%)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.0 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 3H); 8.3 (d, 1H); 12.5 (s, 1H) ppm.

Example 12

4-(4-Cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-N-propyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxamide



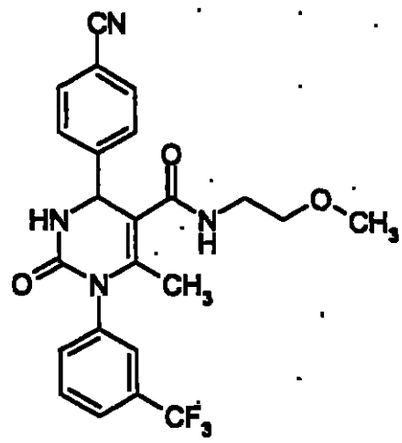
40 mg (0.1 mmol) of Example 11 are dissolved in 2 ml dimethylformamide, 7 mg (0.11 mmol) n-propylamine, 15 mg (0.11 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazole hydrate and 12 mg (0.1 mmol) 4-dimethylaminopyridine are added. The reaction mixture is stirred at 0°C, then 21 mg (0.11 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours, then water and ethyl acetate are added. The organic phase is washed with saturated aqueous $KHSO_4$, water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. If necessary, the product is further purified by column chromatography or preparative HPLC.

Yield: 29 mg (66%)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.7 (t, 3H); 1.3 (sext, 2H); 1.7 (s, 3H); 3.0 (q, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 1H); 8.1 (d, 1H) ppm.

Example 13

4-(4-Cyanophenyl)-N-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxamide



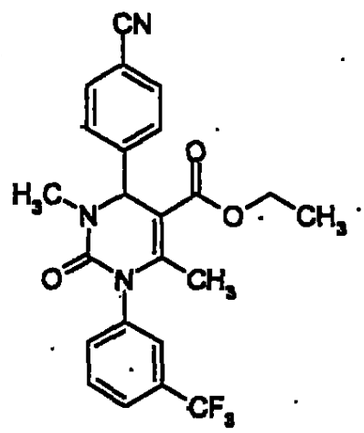
48 mg (0.12 mmol) of Example 11 are dissolved in 2 ml dimethylformamide, 10 mg (0.13 mmol) 2-methoxyethylamine, 18 mg (0.13 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazole hydrate and 15 mg (0.12 mmol) 4-dimethylaminopyridine are added. The reaction mixture is stirred at 0°C, then 25 mg (0.13 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours, then water and ethyl acetate are added. The organic phase is washed with saturated aqueous $KHSO_4$, water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. If necessary, the product is further purified by column chromatography or preparative HPLC.

Yield: 22 mg (40%)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.7 (s, 3H); 3.2 (s, 3H); 3.3 (m, 4H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 3H); 7.9 (m, 2H); 8.1 (m, 1H) ppm.

Example 14

Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-3,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



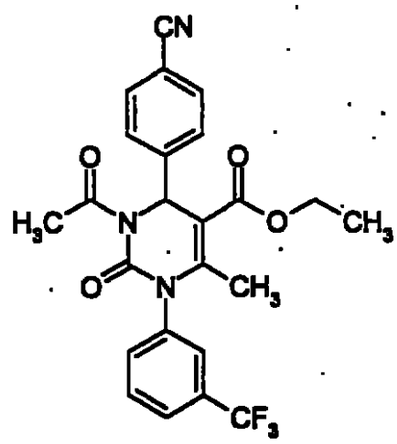
89 mg (0.21 mmol) of Example 1 are added to a suspension of 12.4 mg (0.31 mmol) 60% sodium hydride (in mineral oil) in 2 ml THF. The mixture is stirred at room temperature for two hours. Then 26 mg (0.21 mmol) dimethylsulfate are added, and the mixture is stirred at room temperature for another 2 hours. Then water and ethyl acetate are added, and the organic phase is washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. If necessary, the product is further purified by column chromatography or preparative HPLC.

Yield: 85 mg (93%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.5 (s, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H) ppm.

Example 15

Ethyl 3-acetyl-4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



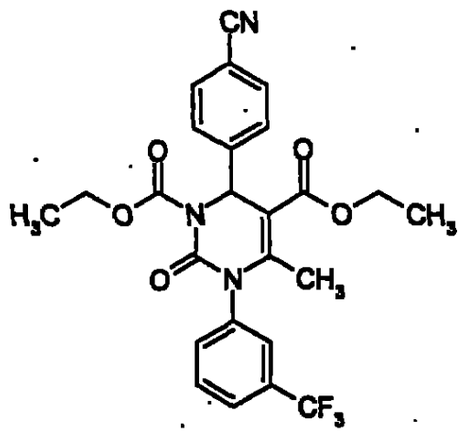
100 mg (0.23 mmol) of Example 1 are added to a suspension of 12 mg (0.28 mmol) 60% sodium hydride (in mineral oil) in 2 ml THF. The mixture is stirred at room temperature for two hours. Then 91 mg (1.16 mmol) acetylchloride are added, and the mixture is stirred at room temperature for another 2 hours. Then water and ethyl acetate are added, and the organic phase is washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. If necessary, the product is further purified by column chromatography or preparative HPLC.

Yield: 93 mg (85%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.2 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 4.2 (m, 2H); 6.7 (s, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.6 (m, 1H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

Example 16

Diethyl 6-(4-cyanophenyl)-4-methyl-2-oxo-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-dihydro-1,5(2H)-pyrimidinedicarboxylate



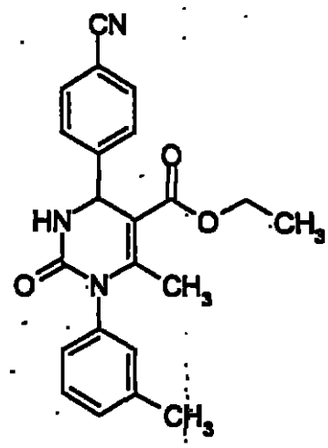
100 mg (0.23 mmol) of Example 1 are added to a suspension of 12 mg (0.28 mmol) 60% sodium hydride (in mineral oil) in 2 ml THF. The mixture is stirred at room temperature for two hours. Then 126 mg (1.16 mmol) ethyl chloridocarbonate are added, and the mixture is stirred at room temperature for another 2 hours. Then water and ethyl acetate are added, and the organic phase is washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. If necessary, the product is further purified by column chromatography or preparative HPLC.

Yield: 92 mg (79%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.2 (t, 3H; t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.2 (m, 2H); 4.3 (q, 2H); 6.4 (s, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

Example 17

Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-1-(3-methylphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



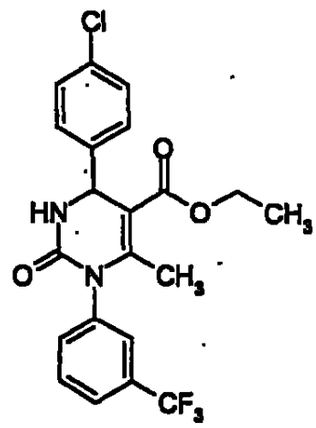
150 mg (1.0 mmol) N-[3-methylphenyl]urea, 101 mg (0.77 mmol) 4-cyanobenzaldehyde and 100 mg (0.77 mmol) ethyl 3-oxobutanoate are suspended in 2 ml of THF, and catalytic amounts of concentrated hydrochloric acid are added. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

Yield: 8 mg (3%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H); 7.0 (m, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.2 (d, 1H) ppm.

Example 18

Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



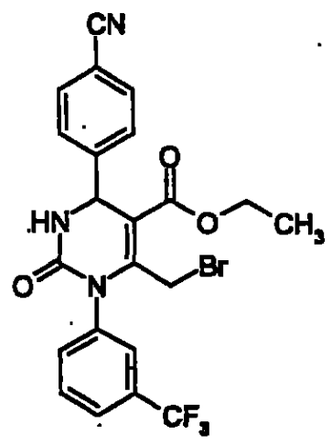
204 mg (1.0 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 108 mg (0.77 mmol) 4-chlorobenzaldehyde and 100 mg (0.77 mmol) ethyl 3-oxobutanoate are suspended in 2 ml of THF, and catalytic amounts of concentrated hydrochloric acid are added. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

Yield: 29 mg (9%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H); 7.5 (m, 5H); 7.6 (m, 1H); 7.7 (m, 2H); 8.3 (d, 1H) ppm.

Example 19

Ethyl 6-(bromomethyl)-4-(4-cyanophenyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



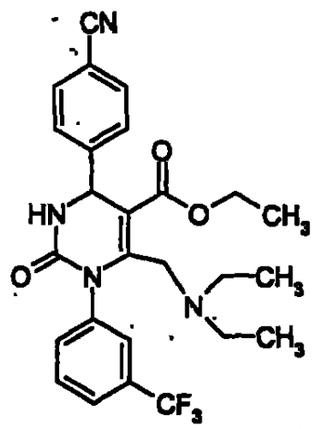
3 g (7 mmol) of Example 1 are dissolved in 100 ml chloroform. At 0°C, 558 mg (3.48 mmol) bromine are added dropwise. The mixture is stirred at room temperature for two hours, then the solvent is removed *in vacuo*. The residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

Yield: 3.2 g (90%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 4.0 (q, 2H, d, 1H); 4.6 (br d, 1H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.6 (d, 1H) ppm.

Example 20

Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-[(diethylamino)methyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



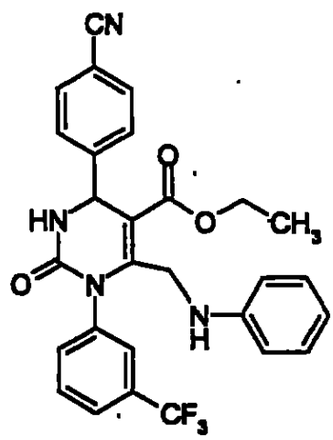
20 mg (0.04 mmol) of Example 19 are dissolved in 2 ml acetone, and 8 mg (0.10 mmol) diethylamine are added. The mixture is stirred at room temperature for 18 hours, then the solvent is removed *in vacuo*. The residue is purified by preparative HPLC.

Yield: 15 mg (75%)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.6 (t, 6H); 1.1 (t, 3H); 2.0 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 3.1 (br d, 1H); 3.9 (br d, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.6 (m, 4H); 7.7 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

Example 21

Ethyl 6-(anilinomethyl)-4-(4-cyanophenyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



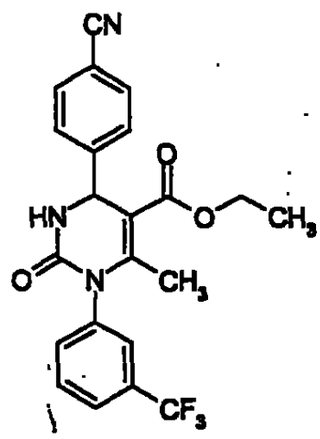
50 mg (0.10 mmol) of Example 19 are dissolved in 2 ml acetone, and 18 mg (0.20 mmol) aniline are added. The mixture is stirred at room temperature for 18 hours, then the solvent is removed *in vacuo*. The residue is purified by preparative HPLC.

Yield: 28 mg (55%)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 3.6 (d/d, 1H); 4.1 (q, 2H); 4.4 (d/d, 1H); 5.4 (m, 2H); 6.2 (m, 2H); 6.5 (m, 1H); 6.9 (m, 2H); 7.6 (m, 6H); 7.9 (m, 2H); 8.4 (d, 1H) ppm.

Example 22

(+)-Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



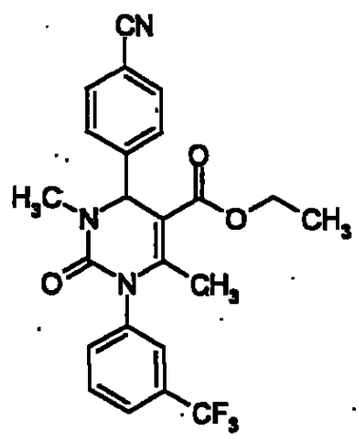
The enantiomers of Example 1 are separated by preparative HPLC on a chiral phase: 100 mg compound dissolved in 1.5 ml ethyl acetate, column KBD 8361 (chiral silica gel selector based on monomer *N*-methacryloyl-L-leucine-l-menthylamide, *cf.* EP-A-379 917), 250 mm x 20 mm, eluent ethyl acetate, flow 25 ml/min, temperature 23°C, injection volume 2500 µl, detection 254 nm.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.4 (d, 1H) ppm.

$[\alpha]^{20}$ = +3.3° (λ = 589 nm, dichloromethane, c = 535.0 mg / 100 ml)

Example 23

(-)-Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-3,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



100 mg (0.23 mmol) of Example 22 are added to a suspension of 14 mg (0.35 mmol) 60% sodium hydride (in mineral oil) in 2 ml THF. The mixture is stirred at room temperature for two hours. Then 29 mg (0.23 mmol) dimethylsulfate are added, and the mixture is stirred at room temperature for another 2 hours. Then water and ethyl acetate are added, the organic phase is washed with water and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. The product is purified by column chromatography on silica with cylohexane/ethyl acetate as eluent.

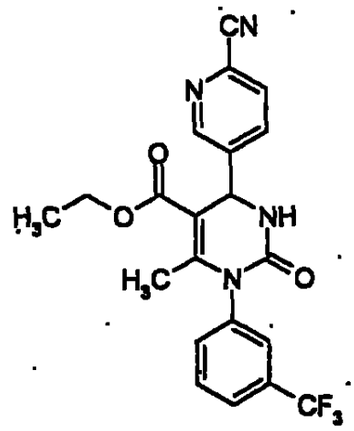
Yield: 76 mg (74%)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.5 (s, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H) ppm.

$[\alpha]^{20}$ = -18.1° (λ = 589 nm, dichloromethane, c = 530.0 mg / 100 ml)

Example 24

Ethyl 4-(6-cyano-3-pyridinyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



To a stirred solution of Example 3A (76 mg, 0.58 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) is given ethyl 3-oxobutanoate (75 mg, 0.58 mmol), N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea (118 mg, 0.58 mmol) and polyphosphoric acid ethyl ester (200 mg; freshly prepared according to the procedure of Cava *et al.*, J. Org. Chem. 1969, *34*, 2665). The reaction mixture is refluxed for two days (48 hours) after which time the solution is diluted with DMSO (2 ml) and purified by preparative HPLC. The product fractions are concentrated *in vacuo* and chromatographed again over silica with cyclohexane and ethyl acetate as eluent.

Yield: 92 mg (35% of th.)

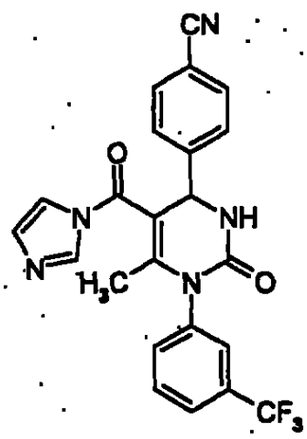
MS (ESIpos): m/z = 431 $(M+H)^+$

HPLC (method 4) = 4.63 min

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.16-8.00 (m, 2H), 7.83-7-74 (m, 2H), 7.75-7.58 (m, 2H); 5.47 (d, 1H), 4.03 (quartet, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.08 (t, 3H) ppm.

Example 25

4-{5-(1H-Imidazol-1-ylcarbonyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-pyrimidinyl}benzonitrile



To a solution of 501 mg (1.25 mmol) of the compound of Example 11 in 5 ml dry dimethylformamide are added 567 mg (3.5 mmol) N,N-carbonyldiimidazole. After allowing the reaction mixture to stand overnight, the solvent is evaporated off *in vacuo*. The residue is taken up in ethyl acetate and washed with water and brine. After drying with magnesium sulfate the solvent is evaporated off *in vacuo*.

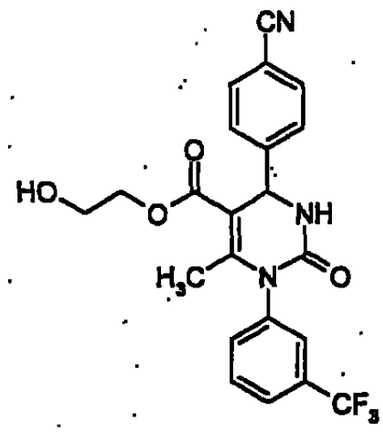
Yield: 500 mg (88.6% of th.)

MS (EI): m/z = 452 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.40 (d, 3H), 5.5 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.55-8.0 (m, 9H), 8.4 (s, 1H), 8.45 (d, 1H) ppm.

Example 26

2-Hydroxyethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



45.1 mg (0.1 mmol) of the compound of Example 25 are added to 0.5 ml ethylene glycol. The reaction mixture is stirred at approx. 100°C for 1 hour. After cooling the reaction mixture is purified by preparative HPLC (column: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm, 5 µm; solvent A: acetonitrile, solvent B: water + 0.1% conc. ammonia; gradient: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7.1 min 10% A, 8 min 10% A; wavelength: 220 nm; injection volume: approx. 500 µl; number of injections: 1). The product containing fractions are combined and concentrated *in vacuo*.

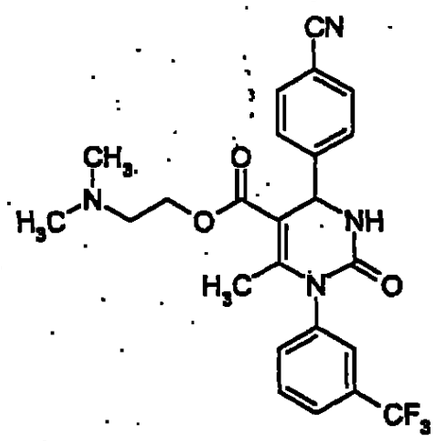
Yield: 22 mg (49.4% of th.)

MS (EI): m/z = 446 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.05 (d, 3H), 3.5 (quartet, 2H), 3.95-4.15 (m, 2H), 4.75 (tr, 1H), 5.45 (d, 1H), 7.55-7.75 (m, 5H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.35 (d, 1H) ppm.

Example 27

2-(Dimethylamino)ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



45.1 mg (0.1 mmol) of the compound of Example 25 are added to 0.5 ml 2-(dimethylamino)ethanol. The reaction mixture is stirred at approx. 100°C for 1 hour. After cooling the reaction mixture is purified by preparative HPLC (column: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm, 5 µm; solvent A: acetonitrile, solvent B: water + 0.1% conc. ammonia; gradient: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7.1 min 10% A, 8 min 10% A; wavelength: 220 nm; injection volume: approx. 500 µl; number of injections: 1). The product containing fractions are combined and concentrated *in vacuo*.

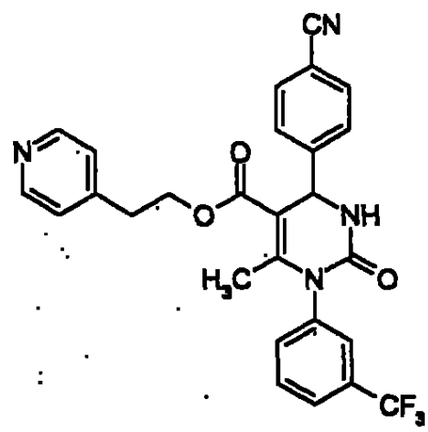
Yield: 24 mg (50.8% of th.)

MS (EI): m/z = 473 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.05 (d, 3H), 2.1 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.35 (d, 1H) ppm.

Example 28

2-(4-Pyridinyl)ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate.



45.1 mg (0.1 mmol) of the compound of Example 25 are added to 0.5 ml 2-(4-pyridinyl)ethanol. The reaction mixture is stirred at approx. 100°C for 1 hour. After cooling the reaction mixture is purified by preparative HPLC (column: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm, 5 µm; solvent A: acetonitrile, solvent B: water + 0.1% conc. ammonia; gradient: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7.1 min 10% A, 8 min 10% A; wavelength: 220 nm; injection volume: approx. 500 µl; number of injections: 1). The product containing fractions are combined and concentrated *in vacuo*.

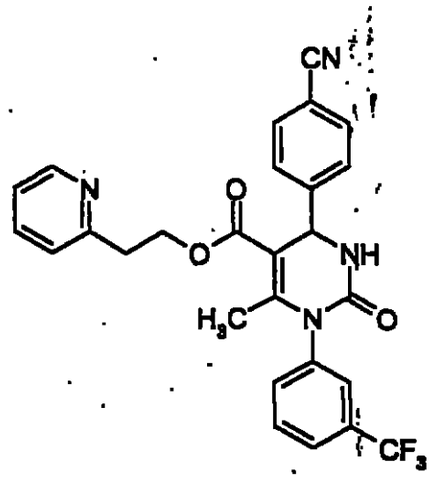
Yield: 17 mg (33.5% of th.)

MS (EI): m/z = 507 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.0 (d, 3H), 2.9 (tr, 2H), 4.3 (tr, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.65 (tr, 2H), 7.8 (m, 3H), 8.35 (d, 1H), 8.4 (d, 2H) ppm.

Example 29

2-(2-Pyridinyl)ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



45.1 mg (0.1 mmol) of the compound of Example 25 are added to 0.5 ml 2-(2-pyridinyl)ethanol. The reaction mixture is stirred at approx. 100°C for 1 hour. After cooling the reaction mixture is purified by preparative HPLC (column: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm, 5 µm; solvent A: acetonitrile, solvent B: water + 0.1% conc. ammonia; gradient: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7.1 min 10% A, 8 min 10% A; wavelength: 220 nm; injection volume: approx. 500 µl; number of injections: 1). The product containing fractions are combined and concentrated *in vacuo*.

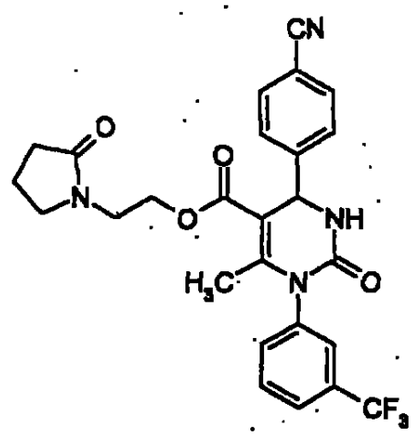
Yield: 22 mg (43.4% of th.)

MS (EI): m/z = 507 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.0 (d, 3H), 3.0 (tr, 2H), 4.4 (tr, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.6-7.75 (m, 3H), 7.8 (m, 3H), 8.3 (d, 1H), 8.45 (d, 1H) ppm.

Example 30

2-(2-Oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



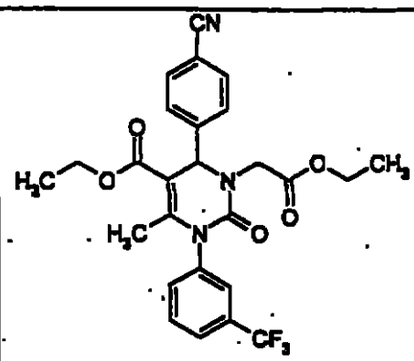
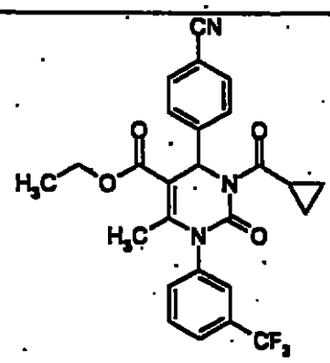
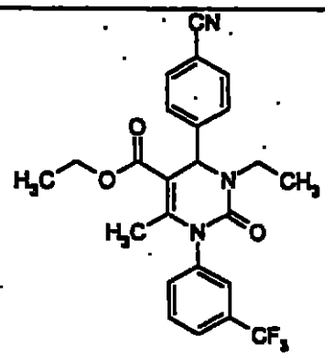
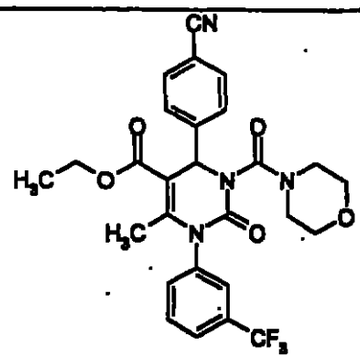
45.1 mg (0.1 mmol) of the compound of Example 25 are added to 0.5 ml 1-(2-hydroxyethyl)-2-pyrrolidinone. The reaction mixture is stirred at approx. 100°C for 1 hour. After cooling the reaction mixture is purified by preparative HPLC (column: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm, 5 µm; solvent A: acetonitrile, solvent B: water + 0.1% conc. ammonia; gradient: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7.1 min 10% A, 8 min 10% A; wavelength: 220 nm; injection volume: approx. 500 µl; number of injections: 1). The product containing fractions are combined and concentrated *in vacuo*.

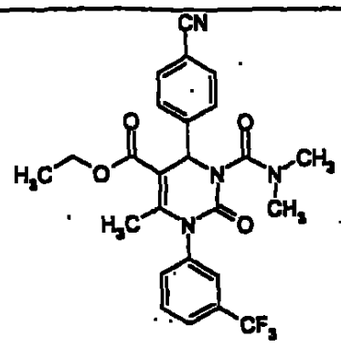
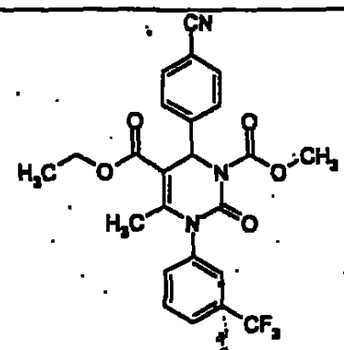
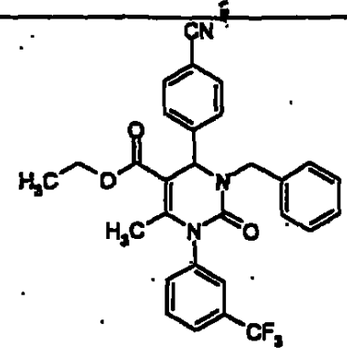
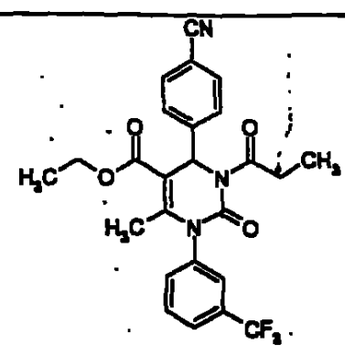
Yield: 25 mg (48.8% of th.)

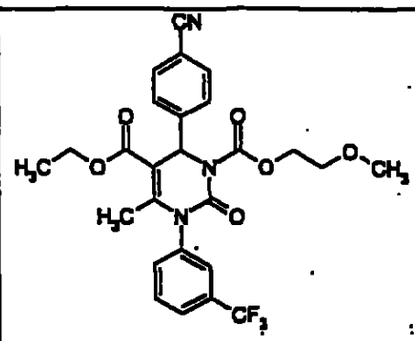
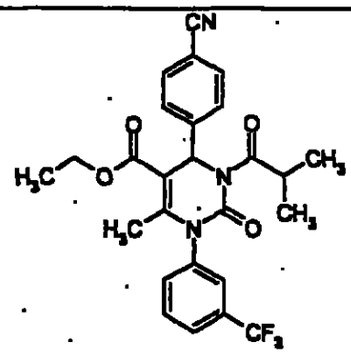
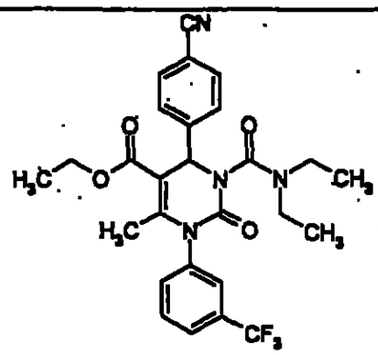
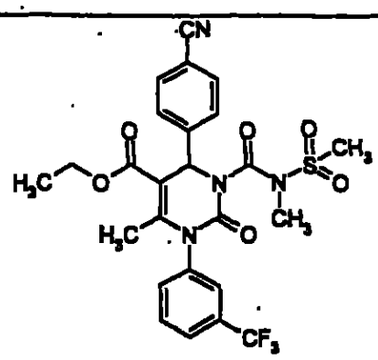
MS (EI): m/z = 513 $(M+H)^+$

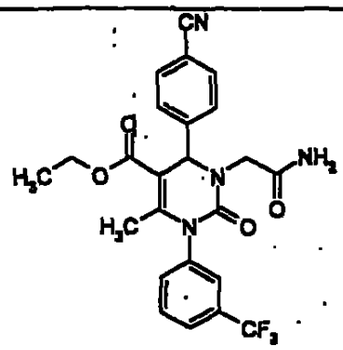
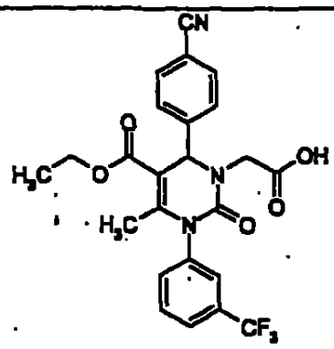
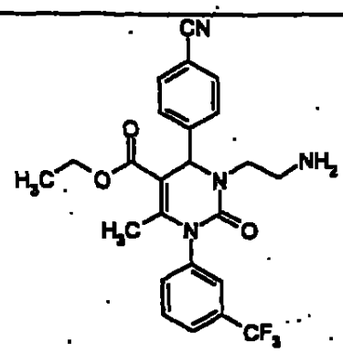
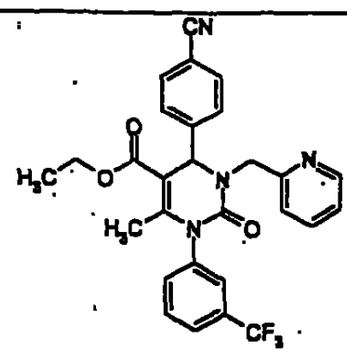
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.8 (quintet, 2H), 2.0 (d, 3H), 2.1 (tr, 2H), 3.2 (tr, 2H), 3.4 (tr, 2H), 4.0-4.2 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.7 (tr, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.4 (d, 1H) ppm.

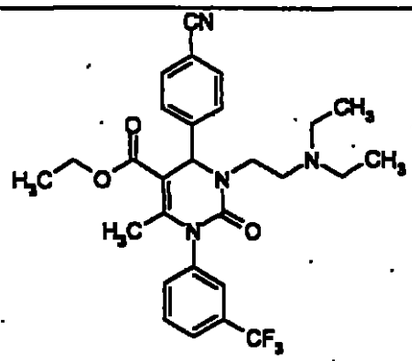
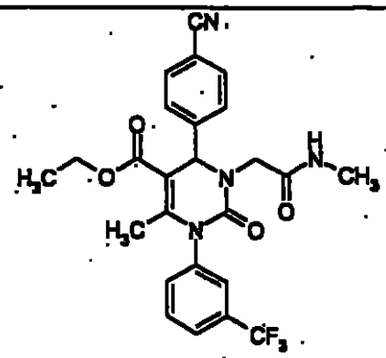
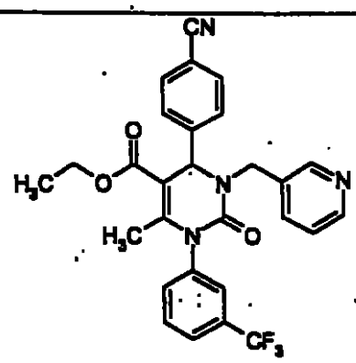
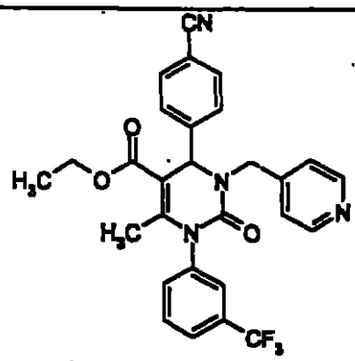
In analogy to the procedures for Examples 14-16, the following compounds are prepared:

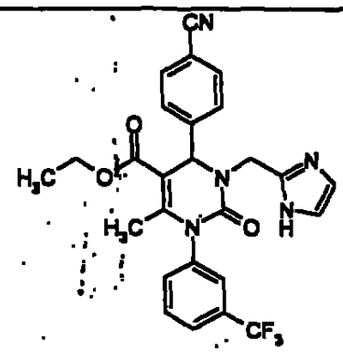
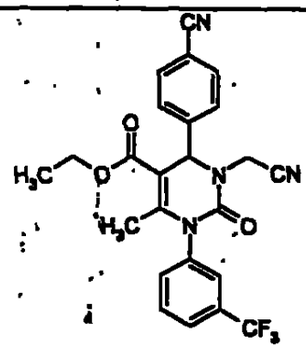
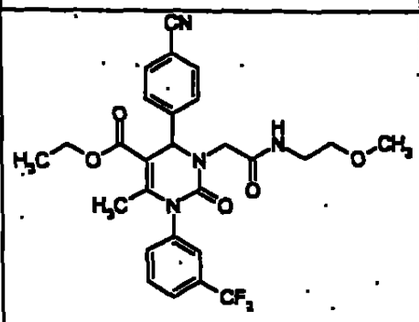
Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
31		Example 1; ethyl bromoacetate	85	4.01 (1)	516
32		Example 1; cyclopropane-carbonyl chloride	79	4.09 (1)	498
33		Example 1; bromoethane	15	4.28 (2)	458
34		Example 1; 4-morpholine-carbonyl chloride	97	3.97 (2)	543

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
35		Example 1; dimethyl-carbamic chloride	98	4.00 (2)	523 $[M+Na]^+$
36		Example 1; methyl chlorido-carbonate	96	4.10 (2)	488
37		Example 1; benzylbromide	58	4.59 (2)	520
38		Example 1; propanoyl chloride	43	4.42 (2)	486

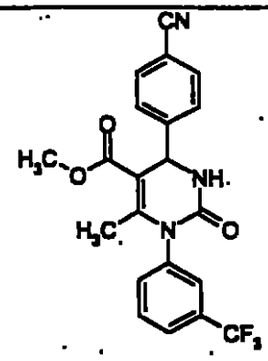
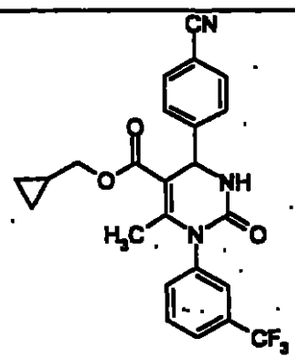
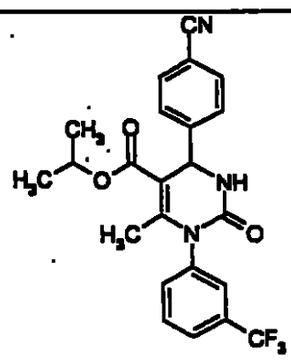
Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
39		Example 1; 2-methoxyethyl chlorido-carbonate	95	4.12 (2)	532
40		Example 1; isopropyl chlorido-carbonate	67	4.55 (2)	500
41		Example 1; diethylcarbamic chloride	18	4.25 (2)	529
42		Example 1; methyl (methyl-sulfonyl)-carbamic chloride	40	4.10 (2)	565

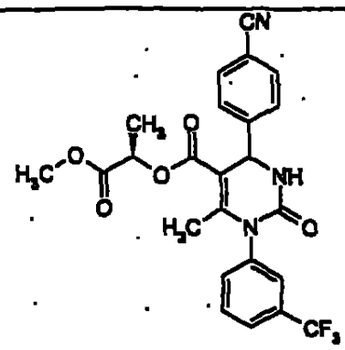
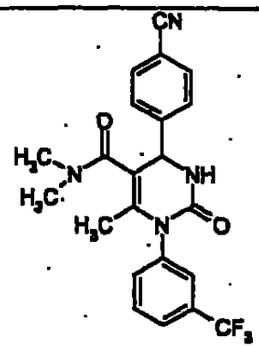
Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
43		Example 1; 2-bromo-acetamide; 2.5 equiv. NaH	54	3.7 (3)	487
44		Example 1; 2-bromoacetic acid; 2.5 equiv. NaH	67	3.8 (3)	488
45		Example 1; 2-bromo-ethanamine hydrobromide; 2.5 equiv. NaH	28	2.9 (2)	473
46		Example 1; 2-(chloro-methyl)pyridine hydrochloride; 2.5 equiv. NaH	37	4.0 (3)	521

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
47		Example 1; N-(2-bromo-ethyl)-N,N-diethylamine hydrobromide; 2.5 equiv. NaH	82	2.98 (2)	529
48		Example 1; 2-bromo-N-methyl-acetamide; 2.5 equiv. NaH	65	3.70 (2)	501
49		Example 1; 3-(chloro-methyl)pyridine hydrochloride; 2.5 equiv. NaH	15	3.68 (2)	521
50		Example 1; 4-(chloro-methyl)pyridine hydrochloride; 2.5 equiv. NaH	21	3.47 (2)	521

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
51		Example 1; 2-(bromo-methyl)-1H-imidazole hydrobromide; 2.5 equiv. NaH	6	2.97 (2)	510
52		Example 1; 3-(chloro-methyl)-1,2,4-oxadiazole	37	4.0 (3)	469
53		Example 1; 2-bromo-N-(2-methoxyethyl)-acetamide	91	3.77 (2)	545

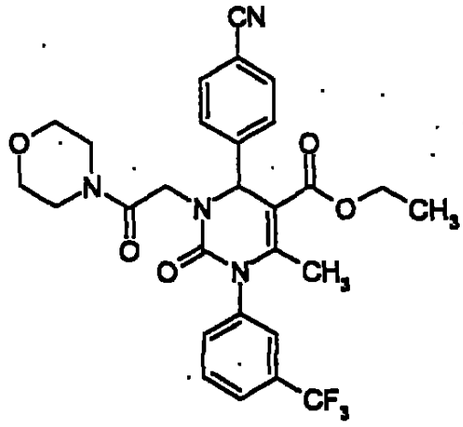
In analogy to the procedures for Examples 6-8, the following compounds are prepared:

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
54		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; methyl 3-oxobutanoate	79	3.68 (2)	416
55		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; cyclopropylmethyl 3-oxobutanoate	58	4.09 (2)	456
56		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; isopropyl 3-oxobutanoate	85	4.03 (2)	444

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
57		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; (1R)-2-methoxy-1-methyl-2-oxo-ethyl 3-oxobutanoate	73	3.82 (2)	488
58		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; N,N-dimethyl-3-oxobutanamide	9	3.22 (2)	429

Example 59

Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-3-[2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate

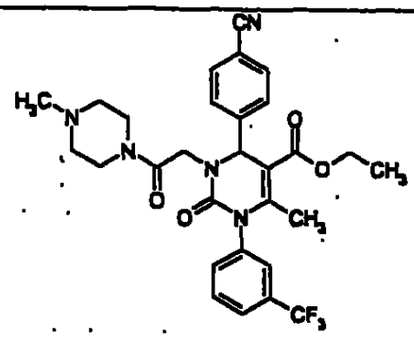
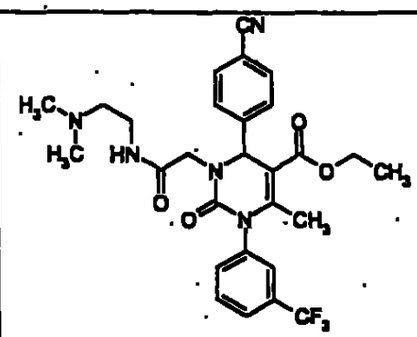
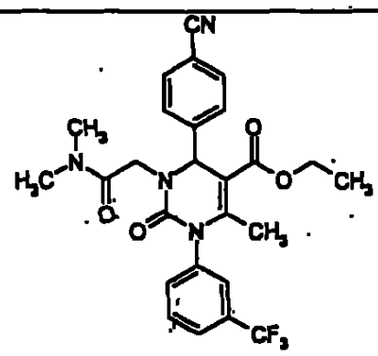


80 mg (0.16 mmol) of Example 44 are dissolved in 2 ml dimethylformamide, 16 mg (0.18 mmol) morpholine, 24 mg (0.18 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazole hydrate and 20 mg (0.16 mmol) 4-dimethylaminopyridine are added. The reaction mixture is stirred at 0°C, then 35 mg (0.18 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours, then water and ethyl acetate are added. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. If necessary, the product is further purified by column chromatography or preparative HPLC.

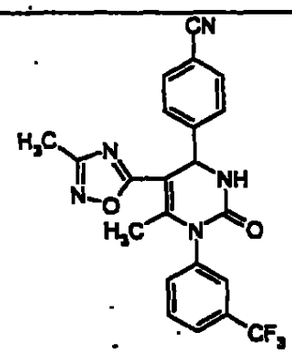
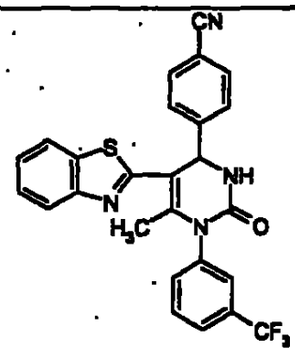
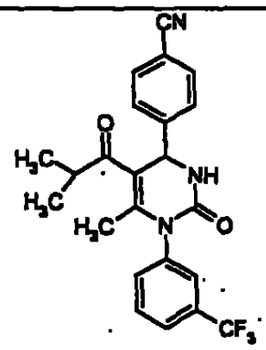
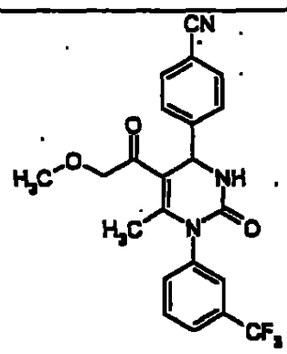
Yield: 78 mg (85%)

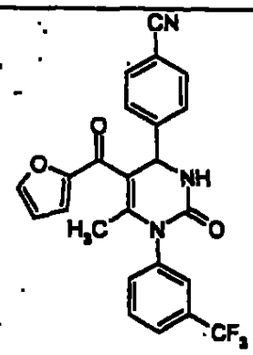
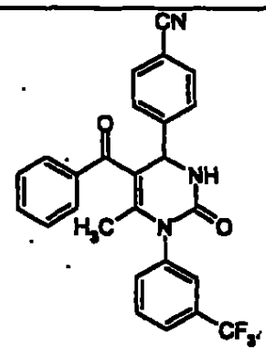
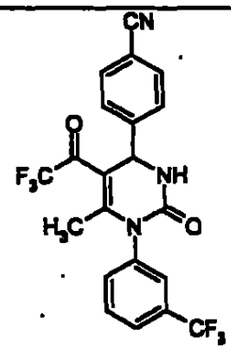
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 3.4 (m, 4H); 3.6 (m, 4H); 3.7 (d, 1H); 4.1 (m, 2H); 4.5 (d, 1H); 5.5 (s, 1H); 7.6 (m, 5H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

In analogy to the procedure for Example 59, the following compounds are prepared:

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
60		Example 44; N-methyl-piperazine	90	2.93 (2)	570
61		Example 44; N-(2-amino-ethyl)-N,N-dimethyl-amine	87	2.93 (2)	558
62		Example 44; dimethyl-amine (2 M in THF)	83	3.84 (2)	515

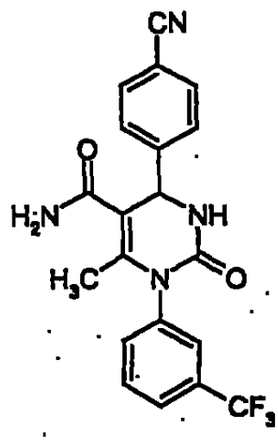
In analogy to the procedures for Examples 6-8, the following compounds are prepared:

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
63		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; 1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetone	23	3.80 (3)	440
64		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; 1-(1,3-benzo-thiazol-2-yl)-acetone	23	4.42 (2)	491
65		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; 5-methyl-2,4-hexanedione	33	4.3 (1)	428
66		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; 1-methoxy-2,4-pentanedione	3	3.47 (2)	430

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
67		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; 1-(2-furyl)-1,3-butanedione	13	3.70 (2)	452
68		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; 1-phenyl-1,3-butanedione	14	4.03 (2)	462
69		N-[3-(trifluoro-methyl)phenyl]-urea; 4-cyano-benzaldehyde; 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanedione	5	3.9 (3)	454

Example 70

4-(4-Cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxamide



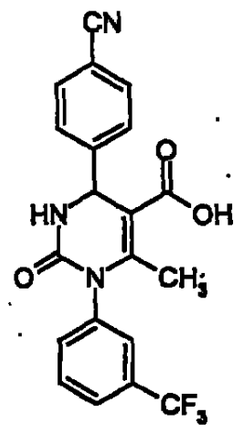
200 mg (0.5 mmol) of Example 11 are dissolved in 5 ml tetrahydrofuran and 6 mg (0.05 mmol) 4-N,N-dimethylaminopyridine, 77 mg (0.6 mmol) N,N-diisopropyl-ethylamine and 115 mg (0.6 mmol) benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 15 minutes, then 5 ml (2.5 mmol) ammonia (as 0.5 M solution in dioxane) are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 hour, then water and ethyl acetate are added. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated to dryness *in vacuo*. The product is further purified by preparative HPLC.

Yield: 55 mg (28% of th.)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.8 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.2 (br. s, 1H); 7.4 (br. s, 1H); 7.6 (m, 5H); 7.7 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.1 (d, 1H) ppm.

Example 71

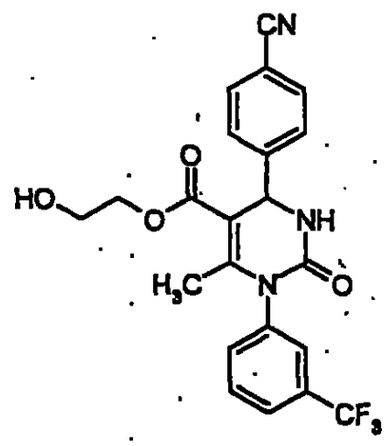
(+)-4-(4-Cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylic acid



The enantiomers of Example 11 are separated by preparative HPLC on a chiral phase [column KBD 8361 (chiral silica gel selector based on monomer *N*-methacryloyl-L-leucine-l-menthylamide, *cf.* EP-A-379 917), 250 mm x 20 mm, eluent: ethyl acetate → methanol → ethyl acetate, flow 25 ml/min, temperature 23°C, detection 254 nm].
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.0 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 3H); 8.3 (d, 1H); 12.5 (s, 1H) ppm.
$[\alpha]^{20}$ = +2.5° (λ = 589 nm, methanol, c = 505 mg / 100 ml).

Example 72

(+)-2-Hydroxyethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



Under argon, 1560 mg (3.89 mmol) of the compound of Example 71 are added to 19.6 ml DMF. After addition of 1.095 ml (7.86 mmol) triethylamine and 1.11 ml (15.7 mmol) 2-bromoethanol, the reaction mixture is stirred at ca. 70°C for 8 hours. After cooling, the reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is taken up in ethyl acetate and washed with water. After drying with magnesium sulfate, the organic phase is evaporated *in vacuo*. The residue is taken up in 8 ml methanol and purified by preparative HPLC (column: Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus, 20 x 50 mm, 5 µm; solvent A: acetonitrile, solvent B: water + 0.3% formic acid; gradient: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7.1 min 10% A, 8 min 10% A; wavelength: 220 nm; injection volume: ca. 500 µl; number of injections: 18). The product containing fractions are combined and lyophilized.

Yield: 1290 mg (74.5% of th.)

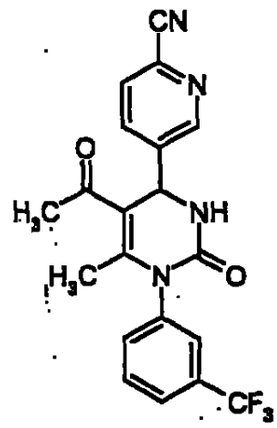
MS (EI): m/z = 446 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.05 (d, 3H); 3.5 (quartett, 2H); 3.95-4.15 (m, 2H); 4.75 (tr, 1H); 5.45 (d, 1H); 7.55-7.75 (m, 5H); 7.75 (d, 1H); 7.85 (d, 2H); 8.35 (d, 1H) ppm.

$[\alpha]^{20}$ = +14.3° (λ = 589 nm, methanol, c = 455 mg / 100 ml).

Example 73

5-{5-Acetyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-pyrimidinyl}-2-pyridinecarbonitrile



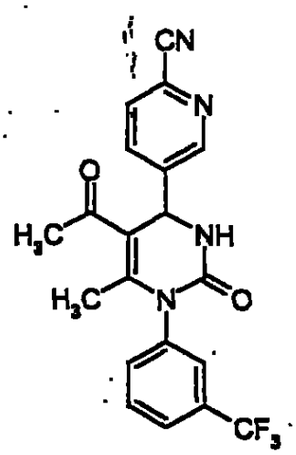
To a stirred solution of Example 3A (75 mg, 0.57 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) is given 2,4-pentandione (57 mg, 0.57 mmol), N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea (116 mg, 0.57 mmol) and polyphosphoric acid ethyl ester (200 mg) [freshly prepared according to the procedure of Cava *et al.*, J. Org. Chem. 34, 2665 (1969)]. The reaction mixture is refluxed for 24 hours after which time the solution is diluted with DMSO (2 ml) and purified by preparative HPLC.

Yield: 101 mg (44% of th.)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.02 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 5.54 (d, 1H); 7.52-7.90 (m, 4H); 8.08 (d, 2H); 8.50 (d, 1H); 8.81 (s, 1H) ppm.

Example 74

(+)-5-{5-Acetyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-pyrimidinyl}-2-pyridinecarbonitrile



The enantiomers of Example 73 are separated by preparative HPLC on a chiral phase [column KBD 8361 (chiral silica gel selector based on monomer *N*-methacryloyl-L-leucine-1-menthylamide, *cf.* EP-A-379 917), 250 mm x 20 mm, eluent: ethyl acetate → methanol → ethyl acetate, flow 25 ml/min, temperature 23°C, detection 254 nm].

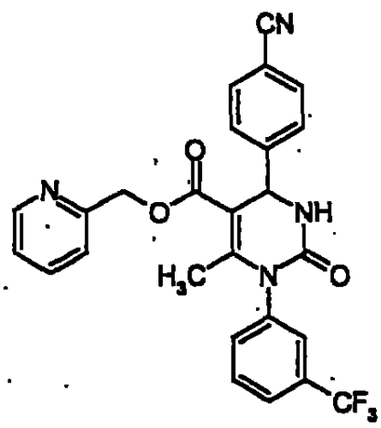
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.06 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 5.69 (d, 1H); 6.02 (d, 1H); 7.29-7.50 (m, 2H); 7.57-7.75 (m, 3H); 7.83 (dd, 1H); 8.74 (d, 1H) ppm.

MS (ESIpos): m/z = 401 $(M+H)^+$

$[\alpha]^{20}$ = +25.1° (δ = 589 nm, methanol, c = 505 mg / 100 ml).

Example 75

2-(2-Pyridinyl)methyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



To a solution of 40.1 mg (0.1 mmol) of the compound of Example 11 in 0.4 ml dry dimethylformamide are added 48.6 mg (0.3 mmol) N,N-carbonyldiimidazole. After allowing the reaction mixture to stand for one hour, the reaction mixture is diluted with water and extracted with dichloromethane. After drying with magnesium sulfate, the solvent is evaporated off *in vacuo*. To the residue are added to 0.5 ml (2-pyridinyl)methanol. The reaction mixture is stirred at approx. 100°C for 1 hour. After cooling, the reaction mixture is purified by preparative HPLC (column: Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 µm; solvent A: acetonitrile, solvent B: water + 0.1% formic acid; gradient: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7.1 min 10% A, 8 min 10% A; flow rate 25 ml/min; wavelength: 220 nm; injection volume: approx. 550 µl; number of injections: 1). The product containing fractions are combined and concentrated *in vacuo*.

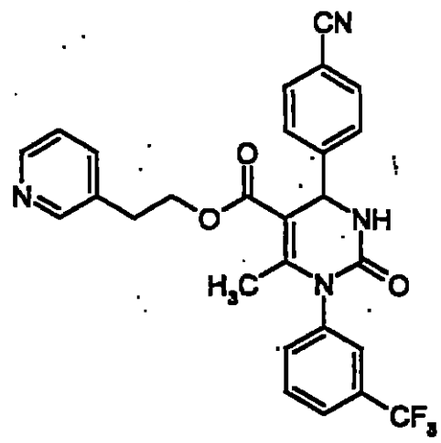
Yield: 17 mg (34.5% of th.)

MS (EI): m/z = 493 $(M+H)^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.1 (d, 3H); 5.15 (dd, 2H); 5.45 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.3 (dd, 1H); 7.5-7.85 (m, 9H); 8.35 (d, 1H); 8.5 (d, 2H) ppm.

Example 76

2-(3-Pyridinyl)ethyl 4-(4-cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



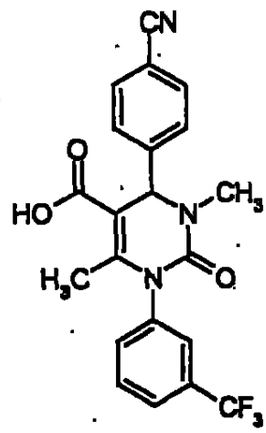
To a solution of 60.2 mg (0.15 mmol) of the compound of Example 11 in 0.57 ml dry dimethylformamide are added 72.9 mg (0.45 mmol) N,N-carbonyldiimidazole. After allowing the reaction mixture to stand for one hour, the reaction mixture is diluted with water and extracted with ethylacetate. After drying with magnesium sulfate, the solvent is evaporated off *in vacuo*. To the residue are added 185 mg (1.5 mmol) 2-(3-pyridyl)ethanol and 20 µl (0.27 mmol) triethylamine. The reaction mixture is stirred for one hour at 100°C. Then the reaction mixture is diluted with 0.4 ml methanol, filtered and purified by preparative HPLC (column: Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 µm; solvent A: acetonitrile, solvent B: water + 0.1% formic acid; gradient: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7.1 min 10% A, 8 min 10% A; flow rate 25 ml/min; wavelength: 220 nm; injection volume: approx. 550 µl; number of injections: 1). The product containing fractions are combined and concentrated *in vacuo*.

Yield: 44 mg (57.9% of th.)

LC-MS (EI, method 5): m/z = 507 $(M+H)^+$, R_t = 3.19 min.

Example 77

4-(4-Cyanophenyl)-3,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylic acid



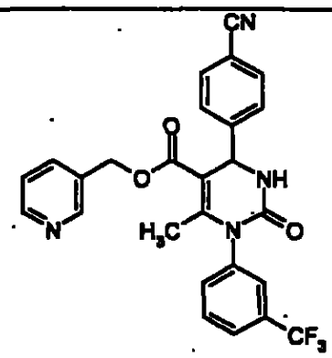
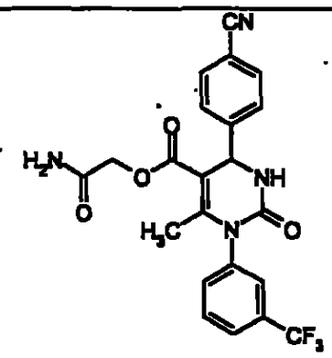
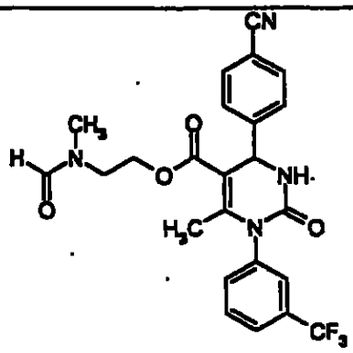
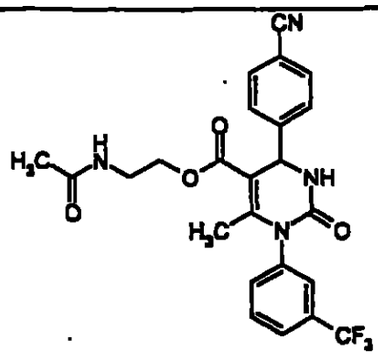
4.1 g (9.25 mmol) of Example 14 are dissolved in 100 ml ethanol. To this solution 6.2 ml (27.6 mmol) of a solution of potassium hydroxide in water (25% by weight) are added. The reaction mixture is allowed to stand at room temperature for 18 hours. Then further 12.4 ml (55.2 mmol) of a solution of potassium hydroxide in water (25% by weight) are added and the reaction mixture is stirred for 2 hours. The reaction mixture is diluted with water and extracted three times with ethyl acetate. The aqueous phase is acidified with 1 N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. This last extract is dried over magnesium sulfate and evaporated off *in vacuo*. The residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

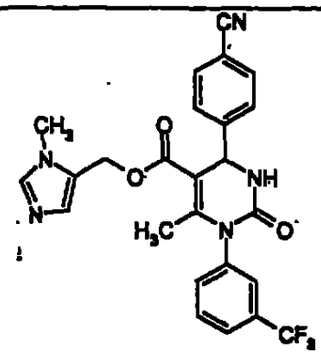
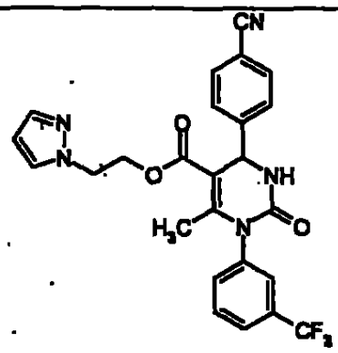
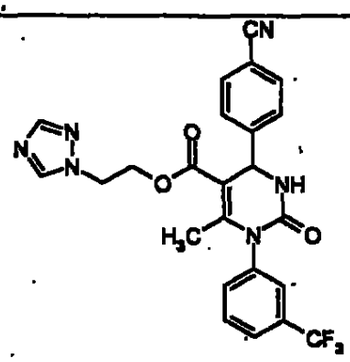
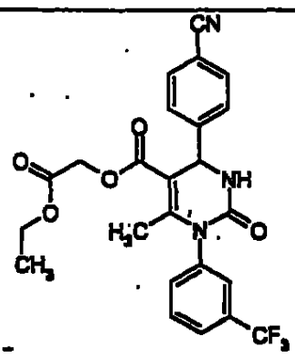
Yield: 1.5 g (39% of th.)

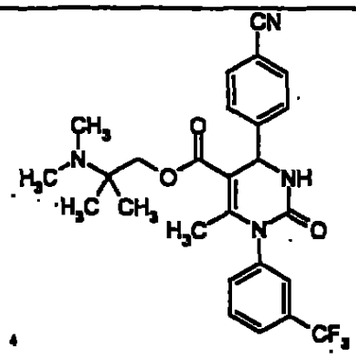
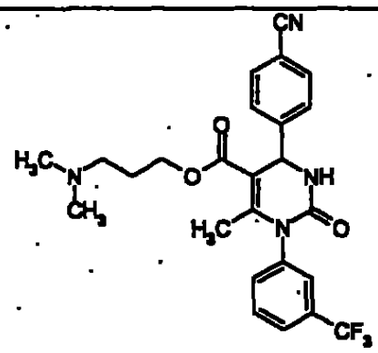
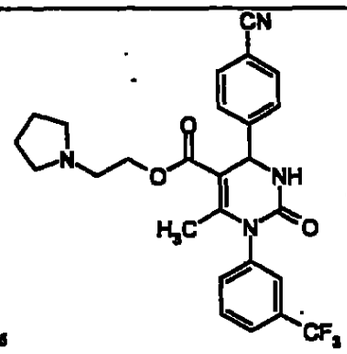
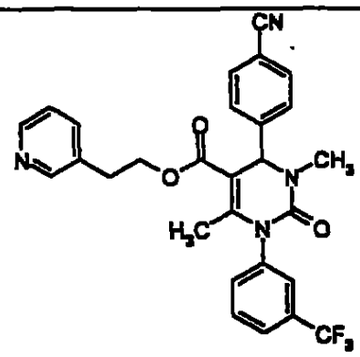
MS (EI): m/z = 416 $(M+H)^+$

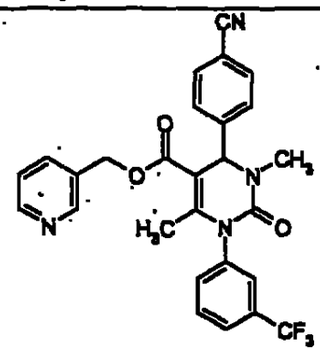
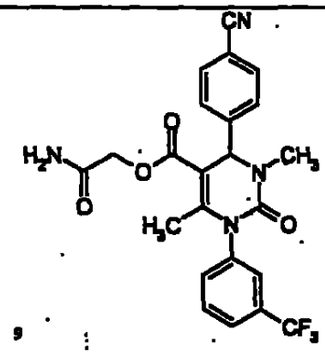
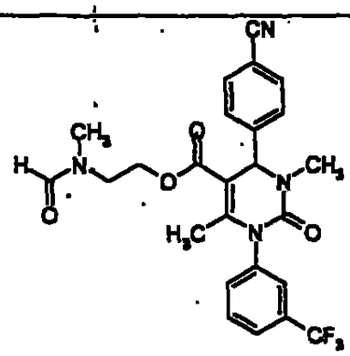
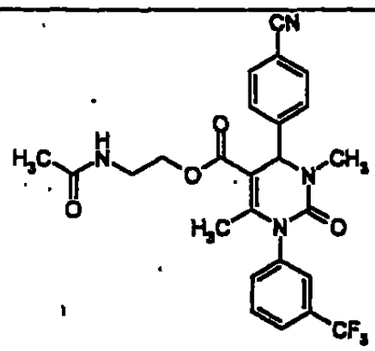
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.0 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 5.5 (d, 1H); 7.6-7.8 (m, 6H); 7.9(d, 2H); 12.6 (s, 1H) ppm.

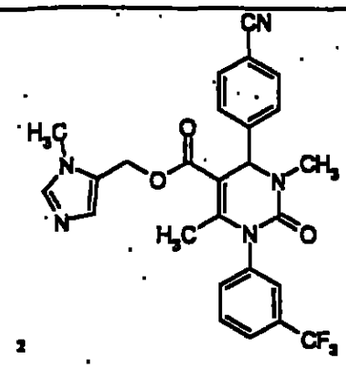
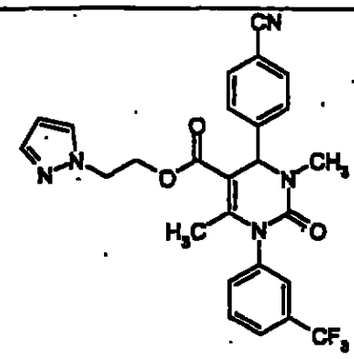
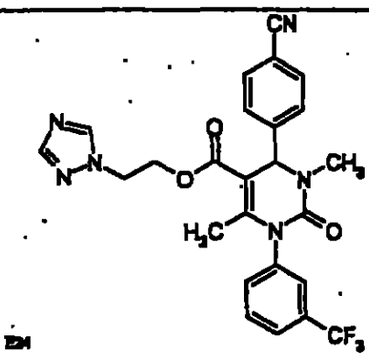
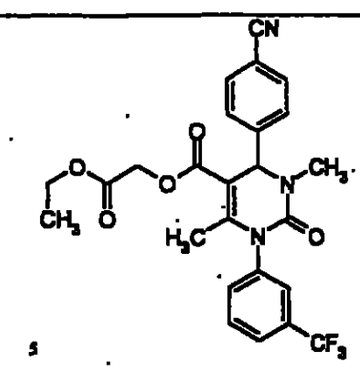
In analogy to the procedure for Example 76, the following compounds are prepared:

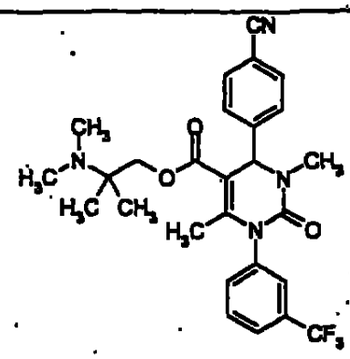
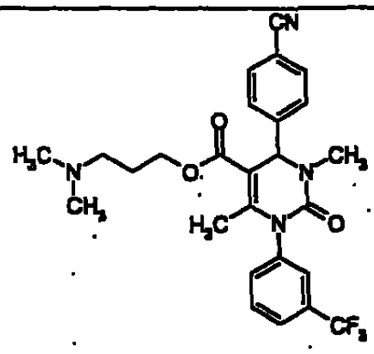
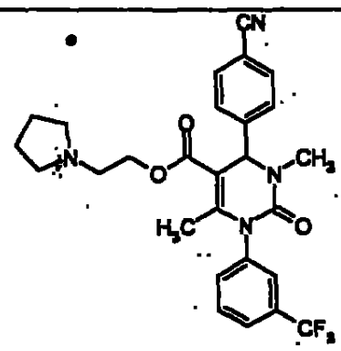
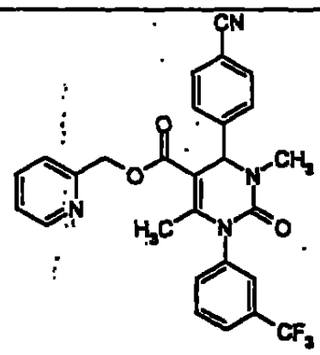
Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
78		Example 11; 3-pyridinyl-methanol	56.9	3.45 (5)	493
79		Example 11; 2-hydroxy-acetamide[1)]	61.1	3.38 (5)	459
80		Example 11; 2-hydroxyethyl-(methyl)form-amide	80.9	3.5 (5)	487
81		Example 11; 2-hydroxyethyl-acetamide	56.2	3.44 (5)	487

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
82		Example 11; (1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-methanol[1)]	45.8	2.87 (5)	496
83		Example 11; 2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanol	60.6	3.7 (5)	496
84		Example 11; 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-ethanol[1)]	67.1	3.48 (5)	497
85		Example 11; 2-hydroxyethyl acetate	56.1	3.98 (5)	488

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
86		Example 11; 2-(dimethyl-amino)-2-methyl-1-propanol	34.6	2.9 (5)	502
87		Example 11; 3-(dimethyl-amino)propanol	54.8	2.86 (5)	487
88		Example 11; 2-(1-pyrrolidinyl)-ethanol	56.2	2.86 (5)	500
89		Example 77; 2-(3-pyridinyl)-ethanol	58.9	3.36 (5)	522

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
90		Example 77; (3-pyridinyl)-methanol	61.9	3.64 (5)	507
91		Example 77; 2-hydroxy-acetamide[1)]	53.6	3.54 (5)	473
92		Example 77; 2-hydroxyethyl-(methyl)form-amide	54.6	3.68 (5)	501
93		Example 77; 2-hydroxyethyl-acetamide	66.6	3.59 (5)	501

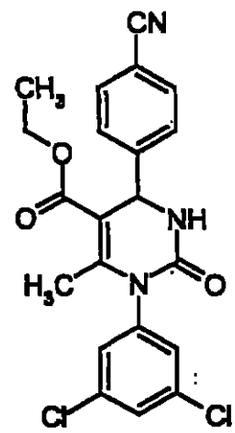
Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
94		Example 77; (1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-methanol[1)]	34.0	3.02 (5)	510
95		Example 77; 2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanol	61.5	3.91 (5)	510
96		Example 77; 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-ethanol[1)]	71.8	3.64 (5)	511
97		Example 77; 2-hydroxyethyl acetate	53.2	4.12 (5)	502

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
98		Example 77; 2-(dimethyl-amino)-2-methyl-1-propanol	25.9	3.02 (5)	516
99		Example 77; 3-(dimethyl-amino)propanol	54.6	2.98 (5)	502
100		Example 77; 2-(1-pyrrolidinyl)-ethanol	55.9	2.98 (5)	514
101		Example 77; (2-pyridinyl)-methanol	67.1	3.91 (5)	507

[1)] in this case the alcohol used is a solid and the reaction is conducted in the presence of 0.4 ml DMF

Example 102

Ethyl 4-(4-cyanophenyl)-1-(3,5-dichlorophenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate



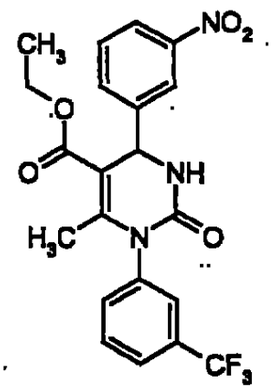
Under argon, 30.8 mg (0.15 mmol) N-(3,5-dichlorophenyl)urea are stirred together with 39.3 mg (0.3 mmol) 4-formylbenzonitrile, 39 mg (0.3 mmol) ethyl 3-oxobutanoate and 90 mg trimethylsilylpolyphosphate in 0.5 ml dioxan at 80°C for 4 hours. After adding a small amount of DMSO, the reaction mixture is filtered and purified by preparative HPLC (column: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm, 5 µm; solvent A: acetonitrile, solvent B: water + 0.1% conc. aq. ammonia; gradient: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7.1 min 10% A, 8 min 10% A; flow rate 25 ml/min; wavelength: 220 nm; injection volume: approx. 500 µl; number of injections: 1). The product containing fractions are combined and concentrated *in vacuo*.

Yield: 38.1 mg (59% of th.)

LC-MS (EI, method 7): m/z = 431 $(M+H)^+$, R_t = 4.14 min.

Example 103

Ethyl 6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate

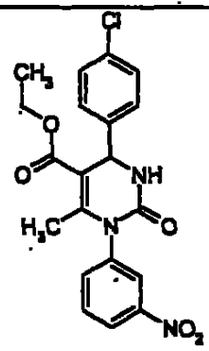
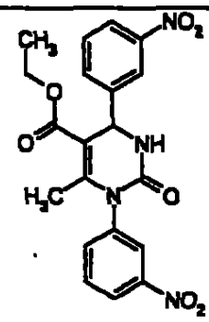
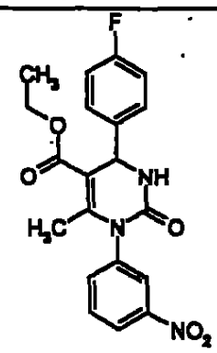
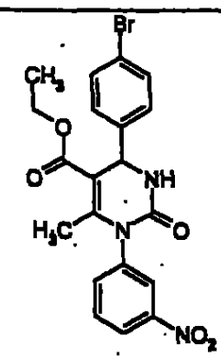


30.6 mg (0.15 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea are shaken together with 45.3 mg (0.3 mmol) 3-nitrobenzaldehyde, 39 mg (0.3 mmol) ethyl 3-oxobutanoate and 90 mg polyphosphoric acid ethyl ester [freshly prepared according to the procedure of Cava *et al.*, J. Org. Chem. 34, 2665 (1969)] in 0.5 ml dioxan and 0.1 ml DMF at 80°C for 18 hours. After adding 200 µl DMF, the reaction mixture is filtered and purified by preparative HPLC (column: Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 µm; solvent A: acetonitrile, solvent B: water + 0.1% formic acid; gradient: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7.1 min 10% A, 8 min 10% A; flow rate 25 ml/min; wavelength: 220 nm; injection volume: approx. 800 µl; number of injections: 1). The product containing fractions are combined and concentrated *in vacuo*.

Yield: 34 mg (50.4% of th.)

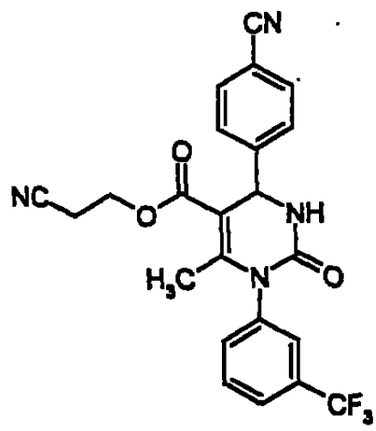
LC-MS (EI, method 6): m/z = 450 $(M+H)^+$, R_t = 3.94 min.

In analogy to the procedure for Example 102, the following compounds are prepared:

Example No.	Structure	Starting materials	Yield [%]	R_t [min] (method)	Mass $[M+H]^+$
104		N-(3-nitro-phenyl)urea; 4-chlorobenz-aldehyde; ethyl 3-oxobutanoate	70.5	3.65 (6)	417
105		N-(3-nitro-phenyl)urea; 3-nitrobenz-aldehyde; ethyl 3-oxobutanoate	81.3	3.61 (6)	427
106		N-(3-nitro-phenyl)urea; 4-fluorobenz-aldehyde; ethyl 3-oxobutanoate	56.8	3.63 (6)	400
107		N-(3-nitro-phenyl)urea; 4-bromobenz-aldehyde; ethyl 3-oxobutanoate	69.5	4.02 (5)	461

Example 108

4-(4-Cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carboxylic acid 2-cyanoethyl ester



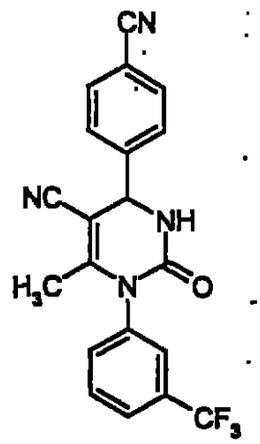
9.87 g (48.3 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 12.68 g (96.68 mmol) 4-cyanobenzaldehyde, 15 g (96.68 mmol) (2-cyanoethyl) 3-oxobutanoate and 37.5 g polyphosphoric acid ethyl ester are suspended in 250 ml of THF. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

Yield: 25 g (100% of th.)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.1 (s, 3H); 2.8 (m, 2H); 4.2 (m, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 4H); 7.7 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

Example 109

4-(4-Cyanophenyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carbonitrile



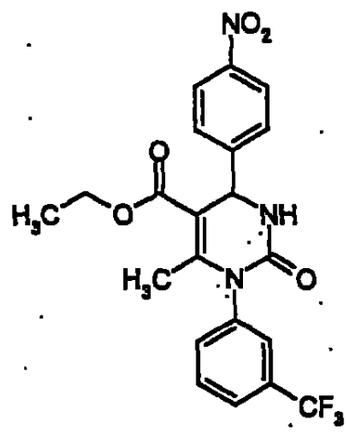
0.609 g (1.52 mmol) of Example 70 are dissolved in 60 ml THF and 1.24 g (12.93 mmol) (methoxycarbonylsulfamoyl)-triethylammonium-N-betaine are added. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 hour, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with dichloromethane/methanol mixtures as eluent.

Yield: 249 mg (43% of th.)

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.8 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.7 (m, 4H); 7.8 (m, 2H); 8.0 (m, 2H), 8.4 (d, 1H) ppm.

Example 110

Ethyl 6-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate



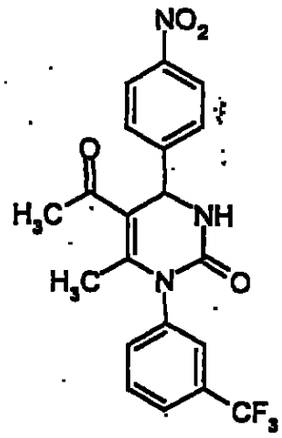
7.84 g (38.4 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 5.81 g (38.4 mmol) 4-nitrobenzaldehyde, 5.0 g (38.4 mmol) ethyl 3-oxobutanoate and 15 g polyphosphoric acid ethyl ester are suspended in 100 ml of THF. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with toluene/ethyl acetate as eluent.

Yield: 8.75 g (51% of th.)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.1 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.0 (m, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.5-7.8 (m, 6H); 8.3 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

Example 111

5-Acetyl-6-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine



0.407 g (2.0 mmol) N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea, 0.302 g (2.0 mmol) 4-nitrobenzaldehyde, 0.2 g (2.0 mmol) 2,4-pentanedione and 0.4 g polyphosphoric acid ethyl ester are suspended in 20 ml of THF. The mixture is stirred at reflux for 18 hours. After cooling down to room temperature, the solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by column chromatography on silica with cyclohexane/ethyl acetate as eluent.

Yield: 0.302 g (36% of th.)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.0 (s, 3H); 2.2 (s, 3H); 5.5 (d, 1H); 7.5-7.8 (m, 6H); 8.3 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

C. Operative examples relating to pharmaceutical compositions

The compounds according to the invention can be converted into pharmaceutical preparations as follows:

Tablet

Composition

100 mg of the compound of Example 1, 50 mg of lactose (monohydrate), 50 mg of maize starch (native), 10 mg of polyvinylpyrrolidone (PVP 25) (from BASF, Ludwigshafen, Germany) and 2 mg of magnesium stearate.
Tablet weight 212 mg, diameter 8 mm, curvature radius 12 mm.

Preparation

The mixture of active component, lactose and starch is granulated with a 5% solution (m/m) of the PVP in water. After drying, the granules are mixed with magnesium stearate for 5 min. This mixture is moulded using a customary tablet press (tablet format, see above). The moulding force applied is typically 15 kN.

Orally administrable suspension

Composition

1000 mg of the compound of Example 1, 1000 mg of ethanol (96%), 400 mg of Rhodigel (xanthan gum from FMC, Pennsylvania, USA) and 99 g of water.

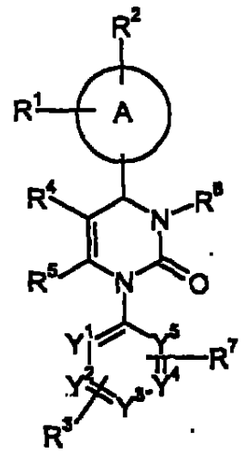
A single dose of 100 mg of the compound according to the invention is provided by 10 ml of oral suspension.

Preparation

The Rhodigel is suspended in ethanol and the active component is added to the suspension. The water is added with stirring. Stirring is continued for about 6h until the swelling of the Rhodigel is complete.

We claim

1. Compounds of the general formula (I)



(I),

wherein

A represents an aryl or heteroaryl ring,

R^1, R^2 and R^3 independently from each other represent hydrogen, halogen, nitro, cyano, C_1-C_6-alkyl, hydroxy or C_1-C_6-alkoxy, wherein C_1-C_6-alkyl and C_1-C_6-alkoxy can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy and C_1-C_4-alkoxy,

R^4 represents trifluoromethylcarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, C_1-C_6-alkenoxycarbonyl, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_6-C_{10}-arylaminocarbonyl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, heteroaryl, heterocyclyl or cyano, wherein C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of C_3-C_8-cycloalkyl, hydroxy,

C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxycarbonyl, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-alkylcarbonylamino, (C_1-C_4-alkylcarbonyl)-C_1-C_4-alkylamino, cyano, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino, heteroaryl, heterocyclyl and tri-(C_1-C_6-alkyl)-silyl, and wherein heteroarylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, heteroaryl and heterocyclyl can be further substituted with C_1-C_4-alkyl,

R^5 represents C_1-C_4-alkyl, which can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkenoxy, C_1-C_6-alkylthio, amino, mono- and di-C_1-C_6-alkylamino, arylamino, hydroxycarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl and the radical -O-C_1-C_4-alkyl-O-C_1-C_4-alkyl,

or

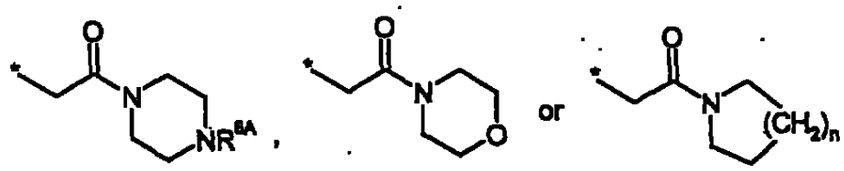
R^5 represents amino,

R^6 represents hydrogen, C_1-C_6-alkyl, formyl, aminocarbonyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_3-C_8-cycloalkylcarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, N-(C_1-C_4-alkylsulfonyl)-aminocarbonyl, N-(C_1-C_4-alkylsulfonyl)-N-(C_1-C_4-alkyl)-aminocarbonyl, heteroaryl, heterocyclyl, heteroarylcarbonyl or heterocyclylcarbonyl, wherein C_1-C_6-alkyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, heteroaryl and heterocyclyl can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, hydroxycarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino, C_1-C_4-alkylcarbonylamino, tri-(C_1-C_6-alkyl)-silyl, cyano,

mono- and di-C_1-C_4-alkylamino-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl and halogen,

or

R^6 represents a moiety of the formula



wherein

R^{6A} is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_6-alkyl, and

n represents an integer of 1 or 2,

R^7 represents halogen, nitro, cyano, C_1-C_6-alkyl, hydroxy or C_1-C_6-alkoxy, wherein C_1-C_6-alkyl and C_1-C_6-alkoxy can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy and C_1-C_4-alkoxy,

and

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 and Y^5 independently from each other represent CH or N, wherein the ring contains either 0, 1 or 2 nitrogen atoms,

and their salts, hydrates and/or solvates and their tautomeric forms.

2. Compounds of general formula (I) according to Claim 1, wherein

A represents an aryl or heteroaryl ring,

R^1, R^2 and R^3 independently from each other represent hydrogen, halogen, nitro, cyano, C_1-C_6-alkyl, hydroxy or C_1-C_6-alkoxy, wherein C_1-C_6-alkyl and C_1-C_6-alkoxy can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy and C_1-C_4-alkoxy,

R^4 represents C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, C_1-C_6-alkenoxycarbonyl, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_6-C_{10}-arylaminocarbonyl, heteroarylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, heteroaryl, heterocyclyl or cyano, wherein C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of C_3-C_8-cycloalkyl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxycarbonyl, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-alkylcarbonylamino, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino, heteroaryl, heterocyclyl and tri-(C_1-C_6-alkyl)-silyl,

R^5 represents C_1-C_4-alkyl, which can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkenoxy, C_1-C_6-alkylthio, amino, mono- and di-C_1-C_6-alkylamino, arylamino, hydroxycarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl and the radical -O-C_1-C_4-alkyl-O-C_1-C_4-alkyl,

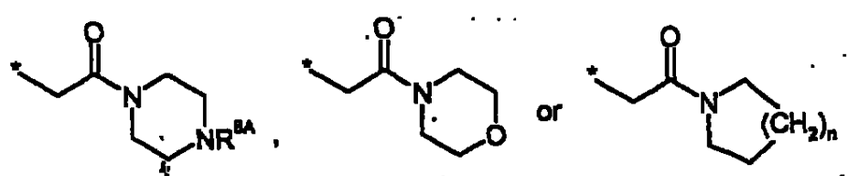
or

R^5 represents amino,

R^6 represents hydrogen, C_1-C_6-alkyl, formyl, aminocarbonyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_3-C_8-cycloalkylcarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, N-(C_1-C_4-alkylsulfonyl)-aminocarbonyl, N-(C_1-C_4-alkylsulfonyl)-N-(C_1-C_4-alkyl)-aminocarbonyl, heteroaryl, heterocyclyl, heteroarylcarbonyl or heterocyclylcarbonyl, wherein C_1-C_6-alkyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, heteroaryl and heterocyclyl can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, hydroxycarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino, C_1-C_4-alkylcarbonylamino, tri-(C_1-C_6-alkyl)-silyl, cyano, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl and halogen,

or

R^6 represents a moiety of the formula



wherein

R^{6A} is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_6-alkyl, and

n represents an integer of 1 or 2,

R^7 represents halogen, nitro, cyano, C_1-C_6-alkyl, hydroxy or C_1-C_6-alkoxy, wherein C_1-C_6-alkyl and C_1-C_6-alkoxy can be further substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of halogen, hydroxy and C_1-C_4-alkoxy,

and

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 and Y^5 independently from each other represent CH or N, wherein the ring contains either 0, 1 or 2 nitrogen atoms.

3. Compounds of general formula (I) according to Claim 1 or 2, wherein

A represents a phenyl, naphthyl or pyridyl ring,

R^1, R^2 and R^3 independently from each other represent hydrogen, fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, methyl, ethyl, trifluoromethyl or trifluoromethoxy,

R^4 represents C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl or cyano, wherein C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl and mono-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl can be substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of C_3-C_8-cycloalkyl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxycarbonyl, amino, mono- or di-C_1-C_4-alkylamino, heteroaryl and heterocyclyl,

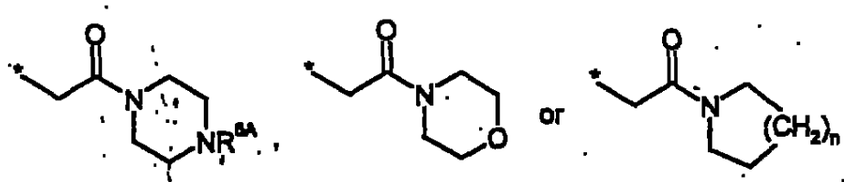
R^5 represents methyl or ethyl,

R^6 represents hydrogen, C_1-C_6-alkyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, C_1-C_6-alkylcarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl or heterocyclylcarbonyl, wherein C_1-C_6-alkyl and C_1-C_6-alkoxycarbonyl can be

- substituted with one to three identical or different radicals selected from the group consisting of heteroaryl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, hydroxycarbonyl, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, cyano, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino,

or

R^6 represents a moiety of the formula



wherein

R^{6A} is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_4-alkyl, and

n represents an integer of 1 or 2,

R^7 represents halogen, nitro, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methyl or ethyl,

and

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 and Y^5 each represent CH.

4. Compounds of general formula (I) according to Claim 1, 2 or 3, wherein

A represents a phenyl or a pyridyl ring,

R^1 and R^3 each represent hydrogen,

R^2 represents fluoro, chloro, bromo, nitro or cyano,

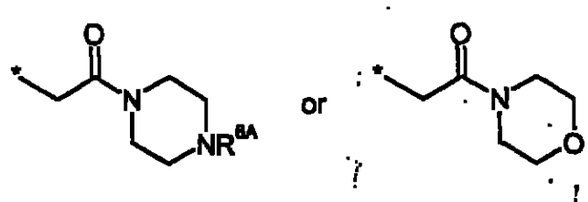
R^4 represents cyano, C_1-C_4-alkylcarbonyl or C_1-C_4-alkoxycarbonyl, wherein C_1-C_4-alkoxycarbonyl can be substituted with a radical selected from the group consisting of hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxycarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino, heteroaryl and heterocyclyl,

R^5 represents methyl,

R^6 represents hydrogen, C_1-C_4-alkyl, mono- or di-C_1-C_4-alkylamino-carbonyl, C_1-C_4-alkylcarbonyl or C_1-C_4-alkoxycarbonyl, wherein C_1-C_4-alkyl and C_1-C_4-alkoxycarbonyl can be substituted with a radical selected from the group consisting of heteroaryl, hydroxy, C_1-C_4-alkoxy, hydroxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- and di-C_1-C_4-alkylaminocarbonyl, amino, mono- and di-C_1-C_4-alkylamino,

or

R^6 represents a moiety of the formula



wherein

R^{6A} is selected from the group consisting of hydrogen and methyl,

R^7 represents trifluoromethyl or nitro,

and

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 and Y^5 each represent CH.

5. Compounds of general formula (I) according to at least one of Claims 1 to 4, wherein A is phenyl or pyridyl.

6. Compounds of general formula (I) according to at least one of Claims 1 to 5, wherein R^1 is hydrogen.

7. Compounds of general formula (I) according to at least one of Claims 1 to 6, wherein R^2 is cyano.

8. Compounds of general formula (I) according to at least one of Claims 1 to 7, wherein R^3 is hydrogen.

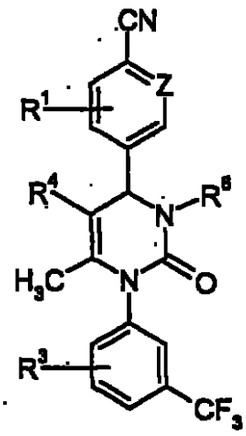
9. Compounds of general formula (I) according to at least one of Claims 1 to 8, wherein R^4 is C_1-C_4-alkoxycarbonyl optionally substituted by hydroxy or wherein R^4 is C_1-C_4-alkylcarbonyl.

10. Compounds of general formula (I) according to at least one of Claims 1 to 9, wherein R^5 is methyl.

11. Compounds of general formula (I) according to at least one of Claims 1 to 10, wherein R^6 is hydrogen.

12. Compounds of general formula (I) according to at least one of Claims 1 to 11, wherein R^7 is trifluoromethyl or nitro.

13. Compounds of general formula (IA)



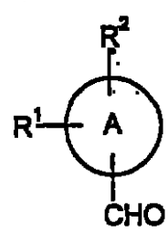
(IA),

wherein

Z represents CH or N, and

R^1, R^3, R^4 and R^6 have the meaning indicated in Claims 1 to 12.

14. Process for synthesizing the compounds of general formula (I) or (IA), respectively, as defined in Claims 1 to 13 by condensing compounds of general formula (II)

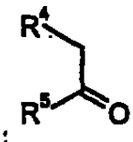


(II),

wherein

A, R^1 and R^2 have the meaning indicated in Claims 1 to 13,

with compounds of general formula (III)

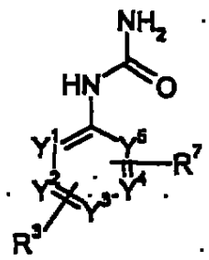


(III),

wherein

R^4 and R^5 have the meaning indicated in Claims 1 to 13,

and compounds of general formula (IV)

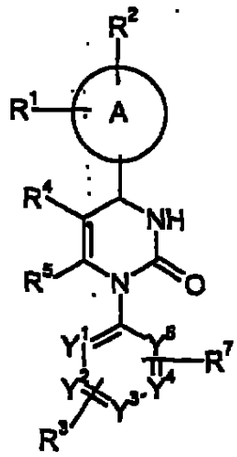


(IV),

wherein

R^3, R^7, and Y^1 to Y^5 have the meaning indicated in Claims 1 to 13,

in the presence of an acid either in a three-component / one-step reaction or sequentially to give compounds of the general formula (IB)



(IB),

wherein

A, R^1 to R^5, R^7, and Y^1 to Y^5 have the meaning indicated in Claims 1 to 13,

optionally followed by reaction of the compounds of general formula (IB) with compounds of the general formula (V)

$$R^{6*}-X \qquad (V),$$

wherein

R^{6*} has the meaning of R^6 as indicated in Claims 1 to 13, but does not represent hydrogen, and

X represents a leaving group, such as halogen, tosylate, mesylate or sulfate,

in the presence of a base.

15. The composition containing at least one compound of general formula (I) or (IA) as defined in Claims 1 to 13 and a pharmacologically acceptable diluent.

16. A composition according to Claim 15 for the treatment of acute and chronic inflammatory, ischaemic and/or remodelling processes.

17. The process for the preparation of compositions according to Claim 15 and 16 characterized in that the compounds of general formula (I) or (IA) as defined in Claims 1 to 13 together with customary auxiliaries are brought into a suitable application form.

18. Use of the compounds of general formula (I) or (IA) as defined in Claims 1 to 13 for the preparation of medicaments.

19. Use according to Claim 18 for the preparation of medicaments for the treatment of acute and chronic inflammatory, ischaemic and/or remodelling processes.

20. Use according to Claim 19, wherein the process is chronic obstructive pulmonary disease, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction or development of heart failure.

21. Process for controlling chronic obstructive pulmonary disease, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction or development of heart failure in humans and animals by administration of a neutrophil elastase inhibitory amount of at least one compound according to any of Claims 1 to 13.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/22 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/08 C07D403/12
C07D405/08 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/513 A61K31/5377
A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRECHET J M J ET AL: "A Combinatorial Approach to Recognition of Chirality: Preparation of Highly Enantioselective Aryl-Dihydropyrimidine Selectors for Chiral HPLC" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 1, no. 1, 1999, pages 105-112, XP002267474 ISSN: 1520-4766 Scheme 1, entry 27 of table 1, page 110, column 2, paragraph 2	1-3,6, 9-11,14, 15
A	EP 0 528 633 A (ICI PLC) 24 February 1993 (1993-02-24) page 2, line 1 - line 18; claims 1,13	1-21

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 January 2004	12/02/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hanisch, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09525

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 37837 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;UNDERWOOD DAVID C (US); ADAMS JERRY L (US) 31 May 2001 (2001-05-31) page 16, line 24 -page 18, line 23; claims 1,12; examples 13,14	1-21
A	US 5 532 366 A (WARNER PETER ET AL) 2 July 1996 (1996-07-02) column 1, line 4 - line 31; claim 1	1-21

International application No.
PCT/EP 03/09525

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 21 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/09525

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 0528633	A	24-02-1993	AT	197043	T	15-11-2000
			AU	658426	B2	13-04-1995
			AU	2101692	A	18-02-1993
			CA	2076226	A1	16-02-1993
			CZ	9202517	A3	17-02-1993
			DE	69231513	D1	23-11-2000
			DE	69231513	T2	01-03-2001
			EP	0528633	A1	24-02-1993
			FI	923661	A	16-02-1993
			HU	61732	A2	01-03-1993
			IE	922586	A1	24-02-1993
			JP	5286946	A	02-11-1993
			MX	9204712	A1	01-06-1993
			NO	923197	A	16-02-1993
			NZ	243950	A	26-05-1995
			US	5254558	A	19-10-1993
			ZA	9206147	A	28-04-1993
			ZW	13292	A1	05-05-1993
WO 0137837	A	31-05-2001	AU	1626001	A	04-06-2001
			EP	1248624	A1	16-10-2002
			JP	2003517471	T	27-05-2003
			WO	0137837	A1	31-05-2001
US 5532366	A	02-07-1996	AT	171191	T	15-10-1998
			AU	669545	B2	13-06-1996
			AU	4507893	A	31-01-1994
			CA	2139421	A1	20-01-1994
			DE	69321121	D1	22-10-1998
			DE	69321121	T2	04-03-1999
			EP	0649432	A1	26-04-1995
			FI	946202	A	26-01-1995
			WO	9401455	A1	20-01-1994
			HU	68543	A2	28-06-1995
			JP	7508748	T	28-09-1995
			NO	945091	A	16-02-1995

81

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference Le A 36 248 WO Lin	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP03/09525	International filing date (day/month/year) 28/08/2003	Priority date (day/month/year) 10/09/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D239/22		
Applicant BAYER HEALTHCARE AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   I ☒ Basis of the report

   II ☐ Priority

   III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

   IV ☐ Lack of unity of invention

   V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

   VI ☐ Certain documents cited

   VII ☐ Certain defects in the international application

   VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 03/03/2004	Date of completion of this report 02/06/2004
Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

Europäisches Patentamt · Office européen des brevets

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP03/09525

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

83

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante LE A 36 248-WO LIN	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/09525	Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*) 28 de agosto de 2003	Fecha de prioridad (*día/mes/año*) 10 de septiembre de 2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 239/22		
Solicitante BAYER HEALTHCARE AG et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de __2__ hojas, incluyendo la portada

   ☐ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

   Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

   I ☒ Fundamentos del informe
   II ☐ Prioridad
   III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
   IV ☐ Carencia de unidad de la invención
   V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
   VI ☐ Ciertos documentos citados
   VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
   VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 03 de marzo de 2004	Fecha de terminación de este reporte 02 de junio de 2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399*-0, tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario Autorizado GELLIE B R Teléfono No. (+49-89) 2399-2828

I. Base del Informe

La base de este informe de examen preliminar Internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

III. No establecimiento de concepto con relación a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La pregunta si la invención que se reivindica parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo, o tener aplicación industrial no ha sido el objeto del examen preliminar internacional con relación a las reivindicaciones que no han sido buscadas (articulo 17(2)(a) ó (3) y regla 66.1(e) del PCT; ver también informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada según la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial

Al alcance que se ha llevado a cabo el examen preliminar internacional (ver ítem III arriba), se resalta lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera, que la invención, como se define en al menos algunas de las reivindicaciones, las cuales han sido objeto de un informe de búsqueda internacional, no parece cumplir con los criterios mencionados en el artículo 33(1) del PCT, es decir, parece ser novedosa –y/o comprender un nivel inventivo (ver informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados con X y/o Y y los correspondientes números de reivindicaciones).

VIII-2-1	**Declaración: Autorización para solicitar y obtener una patente** Declaración con relación a la autorización del solicitante, de solicitar y obtener en el momento de la fecha de solicitud internacional una patente (reglas 4.17 ítem ii y 51bis. 1 párrafo a ítem ii), para el caso, que una declaración de acuerdo con la regla 4.17 ítem iv no sea apropiada: Nombre:	con relación a esta solicitud internacional BAYER AKTIENGESELLSCHAFT esta autorizado para solicitar y obtener una patente en virtud de lo citado a continuacion:
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, GIELEN, Heike
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, LI, Volkart, Min-Jian
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, ROSENTRETER, Ulrich
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, SCHLEMMER, Kart-Heinz
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, ALLERHEILIGEN, Swen
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, TELAN, Leila
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, BÅRFACKER, Lars
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, KELDENICH, Jörg
VIII-2-1 (vii)		traspaso de autorización de FITZGERALD, Mary a BAYER AKTIENGESELLSCHAFT mediante un acuerdo entre Bayer AG y Bayer UK, de fecha 01 de abril de 1989 (01.04.1989)

VIII-2-1 (vii)		traspaso de autorización de NASH, Kevin a BAYER AKTIENGESELLSCHAFT mediante un acuerdo entre Bayer AG y Bayer UK, de fecha 01 de abril de 1989 (01.04.1989)
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, ALBRECHT, Barbara
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT está autorizado como empleador del inventor, MEURER, Dirk
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración se emite en vista de:	todos los estados designados (a excepción de los Estados Unidos de América)

COLO 14053 841 0194 87

1/9

PCT REQUEST LeA 36248-WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 15.08.2003 01:58:48 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	LeA 36248-WO
I	Title of Invention	HETEROCYCLIC DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Address:	D-51368 Leverkusen Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	0214 30 71166
II-9	Facsimile No.	0214 30 53482
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	~~GIELEN~~, Heike GIELEN-HAERTWIG, Heike
III-1-5	Address:	~~Am Kettnersbusch 3~~ Claire-Waldoff -Str. 23 ~~D-51379 Leverkusen~~ 40789 Monheim Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	~~LI~~, Volkhart MIN-JIAN LI, Volkhart
III-2-5	Address:	Im Wiesengrund 40 D-42553 Velbert Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	ROSENTRETER, Ulrich
III-3-5	Address:	Obere Rutenback 6 D-42349 Wuppertal Germany
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	SCHLEMMER, Karl-Heinz
III-4-5	Address:	Wildsteig 22a D-42113 Wuppertal Germany
III-4-6	State of nationality	DE
III-4-7	State of residence	DE
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	ALLERHEILIGEN, Swen
III-5-5	Address:	Beckumsfeld 4 D-45259 Essen Germany
III-5-6	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	DE
III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	TELAN, Leila
III-6-5	Address:	Rabenweg 42 D-42115 Wuppertal Germany
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	DE

III-7	Applicant and/or Inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	BÄRFACKER, Lars
III-7-5	Address:	~~Bachstr. 98~~ ~~D-46149 Oberhausen~~ Germany Walter-Flex-Str. 29 46047 Oberhausen
III-7-6	State of nationality	DE
III-7-7	State of residence	DE
III-8	Applicant and/or Inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	KELDENICH, Jörg
III-8-5	Address:	Damaschkeweg 49 D-42113 Wuppertal Germany
III-8-6	State of nationality	DE
III-8-7	State of residence	DE
III-9	Applicant and/or Inventor	
III-9-1	This person is:	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	FITZGERALD, Mary, F.
III-9-5	Address:	2 Paternoster Court Cassington Road Yarnton, Oxfordshire OX5 1QB United Kingdom
III-9-6	State of nationality	GB
III-9-7	State of residence	GB
III-10	Applicant and/or Inventor	
III-10-1	This person is:	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	NASH, Kevin
III-10-5	Address:	~~136A Littlebrook Avenue~~ ~~Slough~~ ~~Burnham, Berkshire SL2 2NB~~ United Kingdom 7 Portland Place Bishops Stortford Herts CM23 3SH
III-10-6	State of nationality	GB
III-10-7	State of residence	GB

III-11	Applicant and/or Inventor	
III-11-1	This person is:	applicant and inventor
III-11-2	Applicant for	US only
III-11-4	Name (LAST, First)	ALBRECHT, Barbara
III-11-5	Address:	Heidestraße 9 D-42489 Wülfrath Germany
III-11-6	State of nationality	DE
III-11-7	State of residence	DE
III-12	Applicant and/or Inventor	
III-12-1	This person is:	applicant and inventor
III-12-2	Applicant for	US only
III-12-4	Name (LAST, First)	MEURER, Dirk
III-12-5	Address:	Platanenweg 1a D-50259 Pulheim Germany
III-12-6	State of nationality	DE
III-12-7	State of residence	DE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Address:	D-51368 Leverkusen Germany
IV-1-3	Telephone No.	0214 30 71166
IV-1-4	Facsimile No.	0214 30 53482
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

V-2	*National Patent* (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	National Patent (States which have become party to the PCT after the issuance of this version of EASY)	And all countries which acceded to the PCT on the date of filing.
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	10 September 2002 (10.09.2002)
VI-1-2	Number	0220962.5
VI-1-3	Country	GB
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	14 November 2002 (14.11.2002)
VI-2-2	Number	0226609.6
VI-2-3	Country	GB
VI-3	Priority claim of earlier national application	
VI-3-1	Filing date	07 July 2003 (07.07.2003)
VI-3-2	Number	0315870.6
VI-3-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	–	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	–	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	–	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	–	

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(iii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, GIELEN, Heike
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, LI, Volkhart, Min-Jian
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, ROSENTRETER, Ulrich
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, SCHLEMMER, Karl-Heinz
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, ALLERHEILIGEN, Swen
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, TELAN, Leila
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, BÄRFACKER, Lars
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, KELDENICH, Jörg
VIII-2-1 (vii)		transfer of entitlement from FITZGERALD, Mary to BAYER AKTIENGESELLSCHAFT by way of an agreement between Bayer AG and Bayer UK, dated 01 April 1989 (01.04.1989)
VIII-2-1 (vii)		transfer of entitlement from NASH, Kevin to BAYER AKTIENGESELLSCHAFT by way of an agreement between Bayer AG and Bayer UK, dated 01 April 1989 (01.04.1989)

VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, ALBRECHT, Barbara
VIII-2-1 (ii)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, MEURER, Dirk
VIII-2-1 (bc)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	9	-
IX-2	Description	102	-
IX-3	Claims	13	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	125	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney		-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1, VI-2, VI-3	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	i.V.	
X-1-1	Name (LAST, First)	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	

ppa.Dr.Wolfgang Ehrenstein,i.V.Dr. Alan Graff

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

DERIVADOS DE PIRIMIDINONA COMO AGENTES TERAPEUTICOS CONTRA PROCESOS DE REMODELACIÓN, ISQUÉMICOS E INFLAMATORIOS AGUDOS Y CRÓNICOS

La presente invención trata de derivados heterocíclicos nuevos, procedimientos para su preparación, y su uso en medicamentos, especialmente para el tratamiento de enfermedades obstructivas pulmonares crónicas, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio y desarrollo de insuficiencia cardiaca.

La proteína fibrosa elastina, que comprende un porcentaje apreciable del contenido proteico total de algunos tejidos, tales como arterias, algunos ligamentos, los pulmones y el corazón, puede ser hidrolizada o destruida de otras formas por un grupo seleccionado de enzimas clasificadas como elastasas. La elastasa leucocítica humana (ELH, EC 3.4.21.37), también conocida como elastasa neutrofílica humana (ENH), es una serinproteasa fuertemente básica, glicosilada, y se encuentra en los gránulos azurofílicos de los lecucocitos polimorfonucleares humanos (PMN). La ENH, liberada por los PMN activados, ha sido implicada como causa de la patogénesis de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. La ENH es capaz de degradar un amplio conjunto de proteínas de la matriz, incluyendo la elastina y el colágeno y, además de estas acciones sobre el tejido conjuntivo, la ENH ejerce numerosas acciones sobre procedimientos inflamatorios, incluyendo la regulación por aumento de la expresión del gen de la IL-8, formación de edemas, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco. También actúa como mediador en las lesiones tisulares hidrolizando las estructuras de colágeno, por ejemplo en el corazón tras un infarto agudo de miocardio o durante el desarrollo de insuficiencia cardiaca, dañando así las células endoteliales, induciendo la extravasación de neutrófilos que se adhieren al

endotelio e influyendo sobre el mismo procedimiento de adhesión.

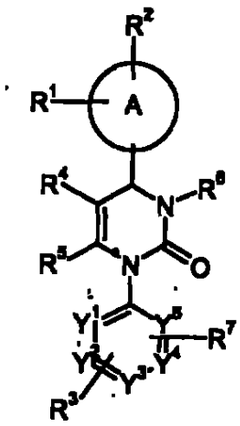
Entre las enfermedades pulmonares en las que se cree que la ENH desempeña un papel activo se incluyen fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA), enfisema pulmonar incluyendo el enfisema inducido por tabaquismo, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y fibrosis quísticas. En enfermedades cardiovasculares, la ENH está implicada en el aumento de generación de la lesión tisular isquémica seguido por disfunción miocárdica después de un infarto agudo de miocardio y en los procedimientos de remodelación que se producen durante el desarrollo de insuficiencia cardiaca. La ENH también se ha implicado como causa en enfermedades como artritis reumatoide, ateroesclerosis, traumatismo cerebral, cáncer y trastornos relacionados en los que participan los neutrófilos.

Por tanto, los inhibidores de la actividad de la ELH pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de una serie de enfermedades inflamatorias, especialmente en las enfermedades obstructivas crónicas pulmonares [R.A. Stockley, Neutrophils and protease/antiprotease imbalance, Am. J. Respir. Crit. Care 160, S49-S52 (1999)]. Los inhibidores de la actividad de la ELH pueden ser asimismo potencialmente útiles en el tratamiento del síndrome miocárdico agudo, la angina de pecho inestable, el infarto agudo de miocardio y derivaciones aortocoronarias (CABG) [C.P. Tiefenbacher y col. *Inhibition of elastase improves myocardial function after repetitive ischaemia and myocardial infarction in the rat heart*, Eur. J. Physiol. 433, S563-570 (1997); Dinerman y col. *Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction*, J. Am. Coll. Cardiol. 15, 1559-1563 (1990)], en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca [S.J. Gilbert y col. *Increased expression of promatrix metalloproteinase-9 and neutrophil elastase in canine dilated cardiomyopathy*, Cardiov.

Res. 34, S377-S383 (1997)] y en la ateroesclerosis [Dollery y col., *Neutrophil elastase in human atheroesclerotic plaque*, Circulation 107, 2829-2836 (2003)].

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

La presente invención trata de compuestos que responden a la fórmula general (I)



(I),

en la que

A representa un anillo arilo o heteroarilo,

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

R^4 representa trifluorometilcarbonilo, alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, alquenoxicarbonilo-C_1-C_6, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, arilaminocarbonilo-C_6-C_{10}, arilcarbonilo, heteroarilocarbonilo, heterociclilcarbonilo, heteroarilo, heterociclilo o ciano,

en los que el alquilcarbonilo-C_1-C_6, el alcoxicarbonilo-C_1-C_6, el mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4 pueden estar además sustituidos con de uno a tres radicales, idénticos o distintos, seleccionados entre el grupo formado por cicloalquilo-C_3-C_8, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, alcoxicarbonilo-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alquilcarbonilamino-C_1-C_4, (alquilcarbonilo-C_1-C_4)alquilamino-C_1-C_4, ciano, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_4, heteroarilo, heterociclilo y tri-(alquilo-C_1-C_6)-sililo, y en los que el heteroarilocarbonilo, el heterociclilcarbonilo, el heteroarilo y el heterociclilo pueden además estar sustituidos con alquilo-C_1-C_4,

R^5 representa un alquilo-C_1-C_4, que puede estar sustituido con uno a tres radicales idénticos o distintos, seleccionado de entre el grupo compuesto por halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_6, alquenoxi-C_1-C_6, alquiltio-C_1-C_6-, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_6, arilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_6- y el radical –O-alquilo-C_1-C_4-O-alquilo-C_1-C_4.

o

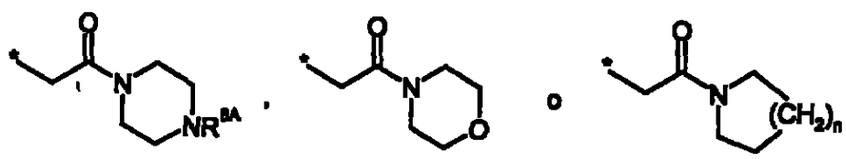
R^5 *representa amino*

R^6 representa hidrógeno, alquilo-C_1-C_6, formilo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, cicloalquilcarbonilo-C_3-C_8, alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, N-(alquilsulfonilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alquilsulfonilo-C_1-C_4)-N-(alquilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo, heteroarilo, *heterociclilo, heteroarilcarbonilo o heteroaciclilcarbonilo, en los que* el alquilo-C_1-C_6, , el mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, el alquilcarbonilo-C_1-C_6, el alcoxicarbonilo-C_1-C_6, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o distintos seleccionados de

entre el grupo compuesto por arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_4, alquilcarbonilamino-C_1-C_4, tri-(alquilo-C_1-C_6)-sililo, ciano, N-(mono y dialquilamino-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alcoxi-C_1-C_4 alquilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo y halógeno,

o

R^6 representa una fracción de la fórmula



en la que

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

n representa un número entero 1 ó 2,

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

e

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5, de forma independiente entre ellos, representa CH o N, en los que el anillo contiene bien 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

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

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

Las sales fisiológicamente aceptables según la invención son sales atóxicas que, en general, son accesibles mediante la reacción de los compuestos (I) con una base o ácido inorgánicos u orgánicos convencionalmente usados para este propósito. Entre los ejemplos, sin que supongan límite alguno, de sales aceptables de los compuestos (I) se incluyen sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de litio, potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y de calcio, sales cuaternarias de amonio como, por ejemplo, sales de amonio de trietilo, acetatos, sulfonatos de benceno, benzoatos, dicarbonatos, disulfatos, ditartratos, boratos, bromuros, carbonatos, cloruros, citratos, dihidrocloruros, fumaratos, gluconatos, glutamatos, resorcinatos de hexilo, bromhidratos, clorhidratos, hidroxinaftoatos, ioduros, isotionatos, lactatos, lauratos, malatos, maleatos, mandelatos, mesilatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, nitratos, oleatos, oxalatos, palmitatos, pantotenatos, fosfatos, difosfatos, poligalacturonatos, salicilatos, estearatos, sulfatos succinatos, tartratos, tosilatos, valeratos y otras sales para propósitos médicos.

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

Los solvatos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos con solventes.

La presente invención incluye tanto los enantiómeros o diastómeros individuales como los correspondientes racematos o mezclas diaestereoméricas de los compuestos según la invención y sus respectivas sales. Además, según la presente invención se incluyen todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos descritos anteriormente. Las mezclas diaestereoméricas pueden separarse en cada uno de sus isómeros mediante procedimientos cromatográficos. Los racematos pueden dividirse en

los respectivos enantiómaros bien mediante procedimientos cromatográficos en fases quirales o mediante resolución.

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

Alquilo, en general representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono. Entre los ejemplos, que no suponen límite alguno, se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terbutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo. Lo mismo se aplica a radicales tales como alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo y alcoxicarbonilamino.

Alcoxi, ilustrativa y preferiblemente representa metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terbutoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alquilcarbonilo, en general representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono, que tiene una función carbonilo en la posición de unión. Entre los ejemplos que no suponen límite alguno se incluyen formilo, acetilo, n-propionilo, n-butirilo, isobutirilo, pivaloflo, n-hexanoflo.

Alcoxicarbonilo, ilustrativa y preferiblemente representa metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terbutoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo, n-hexoxicarbonilo.

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

Alquilaminocarbonilo, representa un radical alquilaminocarbonilo con uno o dos

(seleccionados de forma independiente) sustituyentes alquilo, representando ilustrativa y preferiblemente metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, terbutilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-isopropil-N-n-propilaminocarbonilo, N-terbutil-N-metilaminocarbonilo, N-etil-N-n-pentilaminocarbonilo y N-n hexil-N-metilaminocarbonilo.

Alquilsulfonilo, en genral representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada son 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, que tiene una función sulfonilo en la posición de unión. Entre los ejemplos, que no suponen límite alguno, se incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, terbutilsulfonilo.

Cicloalquilo, en general representa un radical hidrocarburo cíclico saturado con 3 a 8, preferiblemente 3 a 6, átomos de carbono. Entre los ejemplos, que no suponen límite alguno, se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Arilo por sí mismo o en arilocarbonilo, representa un radical carbocíclico arómatico de mono a tricíclico con, generalmente de 6 a 14 átomos de carbono, representando ilustrativamente o preferiblemente fenilo, naftilo y fenantrenilo.

Arilcarbonilo, representa ilustrativa y preferiblemente benzoílo y naftoílo.

Heteroarilo por sí mismo y en heteroarilocarbonilo, representa un radical aromático mono o bicíclico que generalmente tiene anillos de 5 a 10 y preferiblemente 5 ó 6 átomos, y hasta 5 y preferiblemente hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo formado por S, O y N, representando ilustrativa y preferiblemente tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo,

piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

Heteroarilcarbonilo, representa ilustrativa y preferiblemente tienilcarbonilo, furilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirimidilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, indolilcarbonilo, indazolilcarbonilo, benzofuranilcarbonilo, benzotiofenilcarbonilo, quinolilicarbonilo, isoquinolilcarbonilo.

Heterociclilo por sí mismo o en heterociclilcarbonilo, reperesenta un radical heterocíclico no aromático, mono o polocíclico, preferiblemente mono o bicíclico, generalmente con anillos de 4 a 10 y, preferiblemente de 5 a 8, átomos y hasta 3 y preferiblemente hasta 2 heteroátomos y/o grupos hetero seleccionados del grupo compuesto por N, O, S, SO y SO_2. Los radicales heterocíclicos pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Se prefieren los radicales heterociclilos saturados monocíclicos con de 5 a 8 miembros, con hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por O, N y S, tales como, ilustrativa y preferiblemente, tetrahidrofurano-2-il, pirrolidina-1-il, pirrolidina-2-il, , pirrolidina-3-il, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, perhidroazepinilo.

Heterociclilcarbonilo, representa ilustrativa y preferiblemente tetrahidrofurano,2-carbonilo, pirrolidina-1-carbonilo, pirrolidina-2-carbonilo, , pirrolidina-3-carbonilo, pirrolinacarbonilo, piperidinacarbonilo, morfolinacarbonilo perhidroazepacarbonilo.

Halógeno, representa flúor, cloro, bromo y yodo.

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

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

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

A representa un anillo arilo o heteroarilo,

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

R^4 representa alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, alquenoxicarbonilo-C_1-C_6, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, arilaminocarbonilo-C_6-C_{10}, heteroarilocarbonilo, heterociclilcarbonilo, heteroarilo, heterociclilo o ciano, en los que el alquilcarbonilo-C_1-C_6, el alcoxicarbonilo-C_1-C_6, el mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4 pueden estar además sustituidos con de uno a tres radicales, idénticos o distintos, seleccionados entre el grupo formado por cicloalquilo-C_3-C_8, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, alcoxicarbonilo-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alquilcarbonilamino-C_1-C_4, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_4, heteroarilo, heterociclilo y tri-(alquilo-C_1-C_6)-sililo.

R^5 representa un alquilo-C_1-C_4, que puede estar sustituido con uno a tres radicales idénticos o distintos, seleccionado de entre el grupo compuesto por halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_6, alquenoxi-C_1-C_6, alquiltio-C_1-C_6, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_6, arilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_6 y el radical –O-alquilo-C_1-C_4-O-alquilo-C_1-C_4,

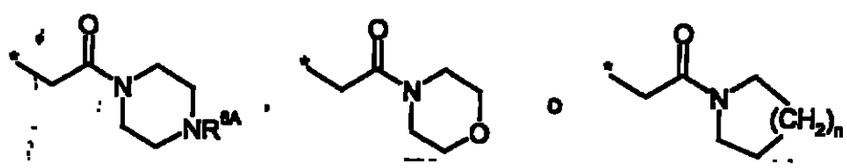
o

R^5 representa amino,

R^6 representa hidrógeno, alquilo-C_1-C_6, formilo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, cicloalquilcarbonilo-C_3-C_8, alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, N-(alquilsulfonilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alquilsulfonilo-C_1-C_4)-N-(alquilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilcarbonilo o heteroaciclilcarbonilo, en los que el alquilo-C_1-C_6, el mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, el alquilcarbonilo-C_1-C_6, el alcoxicarbonilo-C_1-C_6, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o distintos seleccionados de entre el grupo compuesto por arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, amino, mono- y dialquilamino-C_1-C_4, alquilcarbonilamino-C_1-C_4, tri-(alquilo-C_1-C_6)-sililo, ciano, N-(mono y dialquilamino-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alcoxi-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo y halógeno,

o

R^6 representa una fracción de la fórmula



en la que

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

n representa un número entero 1 ó 2,

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

halógeno, hidroxi y alcoxi-C_1-C_4,

y

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5, de forma independiente entre ellos, representa CH o N, en los que el anillo contiene bien 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

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

A representa un anillo fenilo, naftilo o piridilo,

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

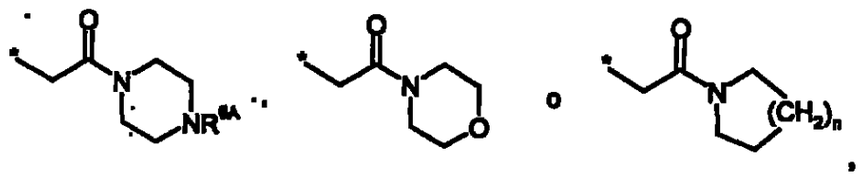
R^4 representa alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo-C_1-C_4 o ciano, en los que el alquilcarbonilo-C_1-C_6, el alcoxicarbonilo-C-C_6 y el monoalquilaminocarbonilo-C_1-C_4 pueden estar sustituidos con uno a tres radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo compuesto por cicloalquilo-C_3-C_8, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, alcoxicarbonilo-C_1-C_4, amino, mono o dialquilamino-C_1-C_4, heteroarilo y heterociclilo,

R^5 representa metilo o etilo,

R^6 representa hidrógeno, alquilo-C_1-C_6, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6 o heterociclilcarbonilo, en los que el alquilo-C_1-C_6 y el alcoxicarbonilo-C_1-C_6 pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o distintos seleccionados de entre el grupo compuesto por heteroarilo, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, ciano, amino, mono- y dialquilamino-C_1-C_4,

o

R^6 representa una fracción de la fórmula



en la que

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

n representa un número entero 1 ó 2,

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

e

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

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

A representa un anillo fenilo o piridilo,

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

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

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

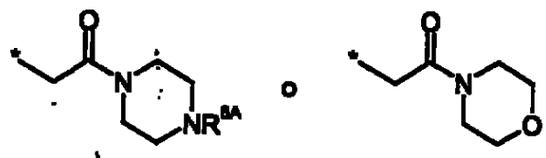
R^5 representa metilo,

R^6 representa hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, mono- o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alquilcarbonilo-C_1-C_4 o alcoxicarbonilo-C_1-C_4, en los que el alquilo-C_1-C_4 y el alcoxicarbonilo-C_1-C_4 pueden estar sustituidos con un radical seleccionado de entre el grupo compuesto por heteroarilo, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4,

amino, mono y dialquilamino-C_1-C_4,

o

R^6 representa una fracción de la fórmula



en la que

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

R^7 representa trifluorometilo o nitro,

e

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

En otra forma de realización, la presente invención trata de compuestos según la fórmula general (I), en la que A es fenilo o piridilo.

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

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

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

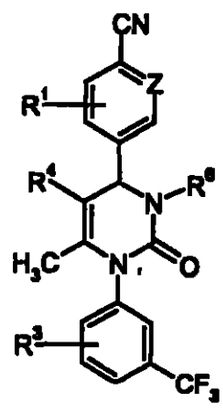
En otra forma de realización, la presente invención trata de compuestos según la fórmula general (I), en la que R^4 es alcoxicarbonilo-C_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxi, especialmente 2-hidroxietoxicarbonilo, o en la que R^4 es alquilcarbonilo-C_1-C_4, especialmente metilcarbonilo.

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

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

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

En otra forma de realización, la presente invención trata de compuestos de la fórmula general (IA),



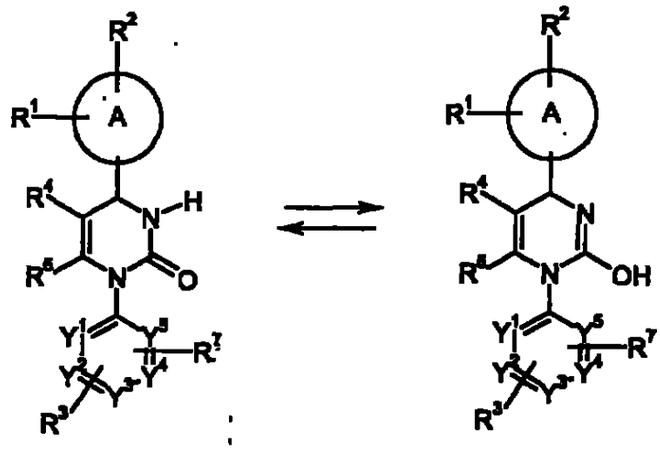
(IA),

en la que

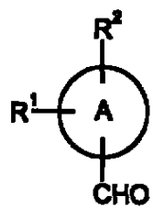
Z representa CH o N, y

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

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



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

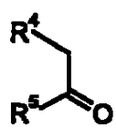


(II),

en la que

A, R^1 y R^2 tienen el significado indicado anteriormente,

con compuestos de la fórmula general (III)

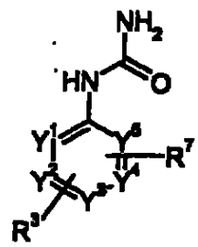


(III),

en la que

R^4 y R^5 tienen el significado indicado anteriormente,

y compuestos de la fórmula general (IV)

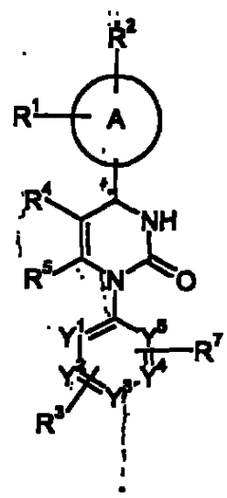


(IV),

en la que

R^3, R^7 e Y^1 a Y^5 tienen el significado indicado anteriormente,

en presencia de un ácido en una reacción de tres componentes/una etapa o sucesivamente, para dar lugar a compuestos de la fórmula general (IB)



(IB),

en la que

A, R^1 a R^5, R^7 y Y^1 a Y^5 tienen el significado indicado anteriormente,

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

$$R^{6*}\text{-}X \qquad (V)$$

en la que

R^{6*} tiene el significado de R^6 como se indica anteriormente, pero no representa hidrógeno, y

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

en presencia de una base.

Los compuestos de la fórmula general (I), en la que R^4 representa ciano, R^5 representa amino y R^6 representa hidrógeno, pueden por otra parte prepararse condensando compuestos de la fórmula general (II) con compuestos de la fórmula general (IV) y un compuesto de la fórmula (VI)

$$NC\text{-}CH_2\text{-}CN \qquad (VI)$$

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

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

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

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

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

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

Generalmente, bases adecuadas para el procedimiento (IB) + (V) → (I) son bases orgánicas o inorgánicas. Éstas preferiblemente incluyen aminas cíclicas tales como, por ejemplo, piperidina o 4-N,N-dimetilaminopiridina, o trialquilaminas-(C_1-C_4) tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina, o hidruros tales como hidruro de sodio. Se da preferencia al hidruro de sodio. La base se usa en una cantidad de 0,1 moles a 10 moles, preferiblemente de 1 mol a 3 moles, en relación con 1 mol del compuesto de la fórmula general (IV).

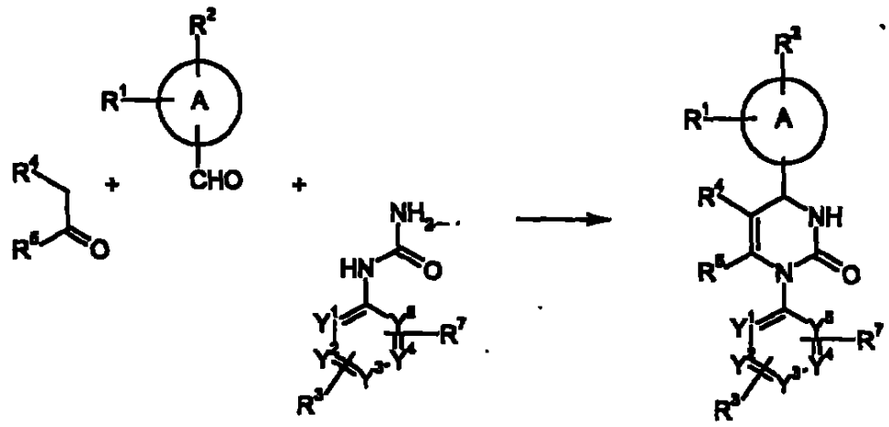
En general, el procedimiento se lleva a cabo a un intervalo de temperatura de 0°C a +150°C, preferiblemente a +20°C a +80°C, especialmente a temperatura ambiente.

Generalmente, el procedimiento se lleva a cabo a presión normal. Sin embargo,

también se puede realizar a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo, en un intervalo de 0,5 a 5 bar).

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

EL procedimiento mencionado anteriormente puede ilustrarse a través del siguiente esquema:



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

Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención muestran una actividad inhibidora de la elastasa neutrofílica humana (ENH) y son, por tanto, adecuados para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad ENH. En consecuencia, pueden proporcionar un tratamiento eficaz para trastornos inflamatorios agudos y crónicos, tales como artritis reumatoide, aterosclerosis y, especialmente, para tratar enfermedades pulmonares agudas y crónicas, tales como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, neumonía, síndrome de

dificultad respiratoria agudo (SDRA), en particular enfisema pulmonar, incluyendo el enfisema inducido por tabaquismo, y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), bronquitis crónica y bronquiectasia. Además, los compuestos de la presente invención pueden proporcionar un tratamiento eficaz para enfermedades cardiovasculares isquémicas tales como, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, angina de pecho estable e inestable, derivaciones aortocoronarias (CABG) y desarrollo de insuficiencia cardiaca, para ateroesclerosis, valvulopatía mitral, defectos del tabique auricular, angioplastia coronaria percutánea transluminal (PTCA), inflamación después de cirugía a corazón abierto y para tratar la hipertensión pulmonar. Asimismo, pueden resultar útiles para instaurar un tratamiento eficaz de artritis reumatoide, artritis inflamatoria aguda, cáncer, pancreatitis aguda, colitis ulcerosa, enfermedad periodontal, síndrome de Chury-Strauss, dermatitis atópica aguda y crónica, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, pénfigo bulloso, sepsis, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática, enfermedad de Behcet, sinusitis fúngica alérgica, sinusitis alérgica, enfermedad de Crohn, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, pielonefritis aguda, enfermedades colorrectales, otitis media supurativa crónica, úlceras venosas crónicas de las extremidades, enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones víricas y bacterianas, traumatismo craneoencefálico, ictus y otros trastornos en los que existe participación neutrolílica.

Además, la presente invención proporciona medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, preferiblemente junto con uno o más excipientes o sustancias portadoras farmacológicamente seguras, así como su uso para los propósitos antes mencionados.

El componente activo puede actuar de forma sistémica y/o local. Para este propósito, puede aplicarse de una forma adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral,

pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, a través de la conjuntiva, el oído o en forma de un implante.

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

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

La aplicación parenteral puede llevarse a cabo evitando una etapa de absorción (por vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una absorción (por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Entre las formas útiles de aplicación parenteral se incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Entre las formas de aplicación por otras vías se incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (incluyendo polvos para inhalar, nebulizadores), gotas/soluciones nasales, aerosoles; comprimidos o cápsulas para su administración por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones oculares u óticas, óvulos vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, pomadas, cremas, leches, pastas, polvos medicinales o implantes.

Los componentes activos se pueden convertir en las formas de aplicación citadas de una manera conocida por sí misma. Esto se lleva a cabo usando excipientes atóxicos, inertes, farmacéuticamente adecuados. Entre estos se incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina), solventes (por ejemplo polietilenglicoles

líquidos), emulsionantes (por ejemplo dodecilsulfatosódico), agentes dispersantes (por ejemplo polivinil-pirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como óxidos de hierro) o correctores del gusto y/o el olor.

Para el uso humano, en el caso de admnistración oral, es recomendable administrar dosis de 0,001 mg/kg a 50 mg/kg, preferiblemente de 0,01 mg/kg a 20 mg/kg. En caso de administración parenteral, como por ejemplo, por vía intavenosa o a través de las membranas mucosas, nasal, bucal o por inhalación, es recomendable usar dosis de 0,001 mg/kg a 0,5 mg/kg.

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

Los porcentajes expuestos en las siguientes pruebas y ejemplos son, a menos que se especifique otra cosa, por peso; las partes son por peso. Las relaciones entre solventes, las proporciones de dilución y las concentraciones comunicadas para las soluciones líquido/líquido se basan todas en el volumen.

A.Evaluación de la actividad fisiológica

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de la elastasa neutrofílica puede demonstarse, por ejempo, usando los siguientes ensayos:

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

Contenidos del ensayo

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

Concentración adecuada (véase a continuación) de ENH (18 U/mg liof., n°20.927.01, SERVA Electroforesis GmbH, Heidelberg, Alemania) en tampón de ensayo;

Concentración adecuada (véase a continuación) de sustrato en tampón de ensayo;

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

Ejemplo A

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

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

Los ejemplos de preparación tenían unos valores dentro del intervalo de 5 nM-5 µM es este ensayo. Los datos representativos se recogen en la Tabla I:

Tabla I

Ejemplo nº	CI_{50} (nM)
1	8
9	40
14	5
15	8
16	10
20	700
24	13
26	10
28	50
58	1100
60	5
72	6
73	60
74	20
103	60
109	15
110	50

Ejemplo B

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

En este protocolo, se usa el sustrato elastina-fluoresceína de la elastasa (Nº

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

II. <u>Ensayos con neutrófilos humanos *in vitro*</u>

<u>Ejemplo A</u>

Ensayo *in vitro* de elastolisis de PMN:

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

En una placa de 96 pocillos se depositan 10 µg de elastina tritiada, en suspensión, en cada pocillo. Se añaden compuestos de prueba y referencia [ZD-0892(J. Med. Chem. 40, 1876-1885, 3173-3181 (1997), WO 95/21855) y el inhibidor de la proteasa α_1 (α_1 PI)] a los pocillos en concentraciones adecuadas. Las células PMN humanas se extraen de la sangre venosa periférica de donantes sanos y se resuspenden

en medio de cultivo. A los pocillos recubiertos se añaden los neutrófilos en concentraciones que varían entre 1 x 10^6 y 1 x 10^5 células por pocillo. Como control positivo del ensayo se usa elastasa pancreática porcina (1,3 μM) y como inhibidor positivo de la elastasa de los neutrófilos se usa α_1PI (1,2 μM). El control celular son los PMN sin compuesto a cada concentración celular apropiada. Las células, junto con los compuestos, se incuban en una estufa de incubación humidificada, a 37 °C durante 4 horas. Las placas se centrifugan para obtener un sobrenadante compuesto únicamente por células.El sobrenadante se transfiere a pocillos de una placa Lumaplate™ (placas con sólidos de centelleo) de 96 pocillos en una cantidad de 75 μl por pocillo. Las placas se secan hasta que no hay líquido visible en los pocillos y se leen en un contador beta durante tres minutos por pocillo.

La elastolisis de la elastina-^{3}H produce un incremento en el contaje del sobrenadante. Una inhibición de la elastolisis produce una disminución, en el control celular de tritio en el sobrenadante. α1PI dio como resultado 83,46% ±3,97% (media ±error medio estándar) de inhibición a 1,2 μM (n=3 donantes diferentes con 3,6 x 10^5 células por pocillo). Los valores de CI_{50} se obtuvieron para el compuesto de referencia ZD-0892, con valor de 45,50 ± 7,75 nM (media ±error medio estándar) (n=2 donantes diferentes con 3,6 x 10^5 células por pocillo).

Dado que el ZD-0892 es un inhibidor selectivo de la elastasa de las células PMN y de acuerdo con los resultados de la inhibición por α1PI, estos resultados indican que la mayor parte de la degradación de la elastina se debe a la elastasa de los neutrófilos y no a otra enzima elastolítica, como las metaloproteasas de la matriz (MMP). Los compuestos de esta invención se analizan para determinar su actividad inhibidora en este modelo de elastolisis neutrofílica dependiente de ENH.

Ejemplo B

Inhibición in vitro de la elastasa unida a la membrana:

La medición de la inhibición de la elastasa unida a las membranas de los neutrófilos se realiza usando un ensayo con neutrófilos humanos. Los neutrófilos se estimulan con LPS a 37°C durante 35 minutos y a continuación se centrifugan a 1.600 rpm. Posteriormente, la elastasa unida a la membrana se fija a los neutrófilos con paraformaldehído al 3% y glutaraldehído al 0,25% durante 3 minutos a 4°C. A continuación se procede a la centrifugación de los neutrófilos y se añaden el vehículo y el compuesto a evaluar, tras lo cual se añade el sustrato MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (n°324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KgaA, Darmstadt, Alemania) a 200 µM. Después de un periodo de incubación de 25 minutos a 37°C, la reacción se interrumpe con PMSF (fluoruro de fenilmetanosulfonilo) y la fluorescencia se lee a ex: 400 nm y em: 505 nm. Los valores CI_{50} se determinan mediante interpolación a partir de los gráficos de la fluorescencia relativa frente a la concentración del inhibidor.

<u>III. Modelos *in vivo*</u>

<u>Ejemplo A</u>

Modelo in vivo de lesión pulmonar aguda en ratas:

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

Las ratas son anestesiadas con Hypnorm/Hypnovel/agua y se procede a instilar en los pulmones ENH o suero salino mediante un micropulverizador. Los compuestos de prueba de administran mediante inyección venosa, por vía oral o mediante inhalación a tiempos determinados, antes de la administración de ENH. Sesenta minutos después de la administración de la elastasa, los animales son sacrificados mediante sobredosis de

anestesia (fenobarbital sódico) y se procede al lavado de los pulmones con 2 ml de suero salino tamponado con fosfato heparinizado (PBS). Se registra el volumen del lavado broncoalveolar (LBA) y las muestras se guardan en hielo. Cada muestra de LBA se centrifuga a 900 rpm durante 10 minutos a 4°C-10°C. El sobrenadante se desecha y el precipitado celular se resuspende en PBS y se vuelve a centrifugar la muestra. De nuevo, el sobrenadante se desecha y el precipitado celular se resuspende en 1 ml de bromuro de cetiltrimetil de amonio (CTAB)/PBS para lisar las células. Las muestras se congelan hasta la realización del análisis del contenido sanguíneo. Antes del análisis de la hemorragia, las muestras se descongelan y mezclan. 100 µl de cada muestra se introducen en pocillos distintos de una placa de 96 pocillos de fondo plano. Todas las pruebas de las muestras se realizan por duplicado. Como blanco, se incluyen 100 µl de CTABS/PBS al 0,1%. La absorbancia de los contenidos de los pocillos se mide a 415 nm usando un espectrofotómetro. La curva estándar se construye midiendo la DO a 415 nm de las diferentes concentraciones de sangre en CTAB/PBS al 0,1%. Los valores del contenido sanguíneo se calculan mediante comparación con la curva estándar (incluida en cada placa) y se normalizan para el volumen de líquido LBA recuperado.

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

Ejemplo B

Modelo *in vivo* de infarto agudo de miocardio en ratas:

Los inhibidores de la elastasa se prueban en un modelo de rata en la que se induce un infarto mediante un hilo. A ratas macho Wistar (de peso superior a 300 g) se les administraron 10 mg/kg de aspirina 30 minutos antes de la cirugía. Son anestesiadas con isoflurano y se les administró ventilación durante toda la intervención (120-130

pulsaciones/minuto, 200-250 µl de volumen sistólico; MiniVent Tipo 845, Hugo Sachs Elektronic, Alemania). Después de realizar una toracotomía izquierda a nivel del cuarto espacio intercostal, se procede a abrir el pericardio y el corazón se deja expuesto brevemente. Se pasa un hilo alrededor de la arteria coronaria izquierda (ACI) sin ocluir la arteria. El hilo se pasa por debajo de la piel hacia el cuello del animal. Se cierra el tórax y se permite la recuperación del animal durante 4 días. Al quinto día, se procede a anestesiar a las ratas con éter durante 3 minutos y se ata el hilo y se ocluye la ACI bajo control ECG. Los compuestos de prueba se administran antes o después de la oclusión de la ACI por vía oral, intraperitoneal o intravenosa (en forma de bolos o mediante infusión permanente). Después de 1 hora de iclusión, el hilo se reabre para permitir la reperfusión. Los corazones de escinden y los tamaños de los infartos se determinan 48 horas después mediante tinción de los corazones reocluidos con azul Evans, seguida de tinción con TTC (cloruro de trifeniltetrazolio) de secciones del corazón de 2 mm. Las áreas normomóxicas (tejido no ocluido) se tiñen de color azul, las áreas isquémicas (tejido ocluido pero vivo) se tiñen de rojo y las zonas necróticas (tejido ocluido muerto) permanecen blancas. Cada sección de tejido se explora y los tamaños de los infartos se determinan mediante planimetría computarizada.

B.Ejemplos

Abreviaturas:

Ac.	Acuoso
Conc.	Concentrado
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EI	Ionización por impacto de electrones (para EM)
ESI	Ionización por electronebulización (para EM)

HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
CL-EM	Cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas
P_f	Punto de fusión
EM	Espectroscopia de masas
RMN	Resonancia magnética nuclear
De te.	Del teórico (rendimiento)
T_r	Tiempo de retención (para la HPLC)
THF	Tetrahidrofurano

Procedimientos generales:

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

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

Procedimientos CL-EM/HPLC:

Procedimiento CL-EM 1:

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

Procedimiento CL-EM 2:

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

Procedimiento CL-EM 3:

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

Procedimiento HPLC 4

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A=5 ml $HClO_4$/1 H_2O, B= acetonitrilo; gradiente; 0 min 2% B, 0,5 min 2% B; 4,5 min 90% B, 6,5 min 90% B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento CL-EM 5

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

Procedimiento CL-EM 6

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie1100; columna: Grom-SIL I20 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1l agua + ácido fórmico 50%,

eluyente B: 1l acetonitrilo + 1 ml ácido fórmico 50%; gradiente; 0,0 min 100% A → 0,2 min 100% A → 2,9 min 30% A → 3,1 min 10% A → 4,5 min 10% A; estufa: 55°C: flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento CL-EM 7

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Uptisphere HDO, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1l agua + 1 ml ácido fórmico 50%, eluyente B: 1l acetonitrilo + 1 ml ácido fórmico 50%; gradiente; 0,0 min 100% A → 0,2 min 100% A → 2,9 min 30% A → 3,1 min 10% A → 4,5 min 10% A; estufa: 55°C: flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

Materiales de partida:

Ejemplo 1A

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

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

Rendimiento: 0,489 g (79% de te..)

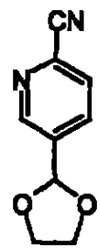
HPLC (procedimiento 4): 3,46 min.

EM (Eslpos): m/z=231 $(M+H)^+$

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ=8,46 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 2A

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



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

Rendimiento: 0,94 g (42% de te..)

HPLC (procedimiento 4): 3,21 min.

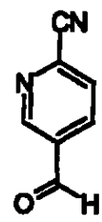
EM (Eslpos): m/z=177 $(M+H)^+$

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ=8,81 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,13-3,94

(m, 4H) ppm.

Ejemplo 3A

5-formil-2-piridincarbonitrilo



Procedimiento a):

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

Rendimiento: 0,66 g (93% de te..)

Tf.: 80°C-82°C

HPLC (procedimiento 4): 2,13 min.

EM (Eslpos): m/z=133 $(M+H)^+$

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ=10,18 (s, 1H), 9,21 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,27 (m, 1H) ppm.

Procedimiento b):

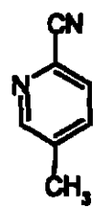
1,04 g (8,2 mmol) de oxalilcloruro se disuelven en 8 ml de diclorometano. 1,28 g (16,4 mmol) de dimetilsulfóxido se añaden gota a gota a una temperatura de 78°C. La solución se agita a –78°C durante 20 minutos, a continuación se añade 1 g (7,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A, disuelto en 7 ml de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

Rendimiento: 0,76 g (77% de te.)

Datos analíticos: véase antes.

Ejemplo 4A

5-metil-2-piridincarbonitrilo



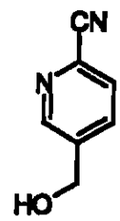
Se procede al reflujo de 36 g (209 mmol) de 2-bromo-5-metilpiridina y 37,5 g (418 mmol) de cianuro de cobre durante dos horas en 500 ml de dimetilformamida. Después de enfriar hasta 50°C, se añade 10% de solución de amonio acuosa (500 ml) en agitación. La extracción del producto se realiza con diclorometano,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

Rendimiento: 18 g (73% de te..)

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ=2,4 (s, 3H), 7,6 (m, 2H), 8,6 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 5A

5-(hidroximetil)-2-piridincarbonitrilo



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

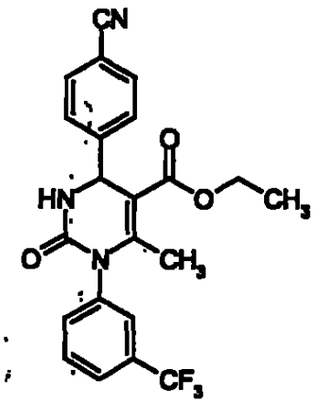
Rendimiento: 5,2 g (35% de te..)

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=4,7 (d, 2H), 5,6 (t, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (s, 1H) ppm.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

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



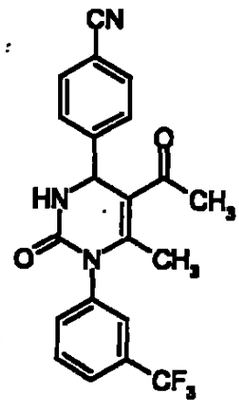
Se suspenden 7,0 g (34,29 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 8,89 g (68,58 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 8,92 g (68,58 mmol) de etil 3-oxobutanoato y 20 g del éster de etilo del ácido polifosfórico en 250 ml de THF. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas. Después de enfriar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

Rendimiento: 13,4 g (91%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 4,0 (q, 2H), 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 3H); 7,9 (m, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 2

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



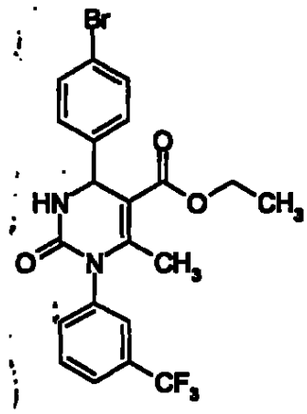
Se suspenden 265 mg (1,3 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 131 mg (1,0 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 100 mg (1,0 mmol) de 2,4-pentanodiona en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas. Después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

Rendimiento: 29 mg (7%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=2,0 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 5,5 (d, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,5 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 3

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



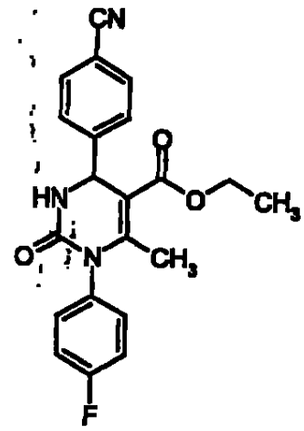
Se suspenden 204 mg (1,0 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 142 mg (0,77 mmol) de 4-bromobenzaldehído y 100 mg (0,77 mmol) de etil-3-oxobutanoato en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas.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

Rendimiento: 23 mg (6%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 4,0 (q, 2H); 5,3 (d, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 3H); 8,3 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 4

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



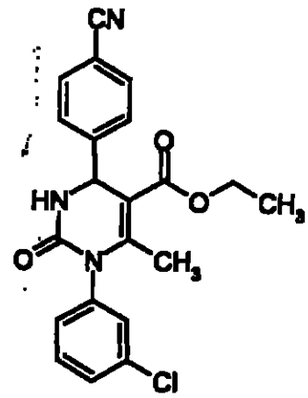
Se suspenden 154 mg (1,0 mmol) de N-[4-fluorofenil]urea, 101 mg (0,77 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 100 mg (0,77 mmol) de etil-3-oxobutanoato en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas. Después de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

Rendimiento: 40 mg (14%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 4,0 (q, 2H); 5,3 (d, 1H); 7,3 (m, 4H); 7,5 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,3 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 5

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



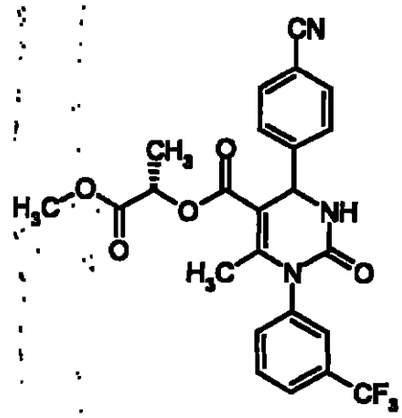
Se suspenden 170 mg (1,0 mmol) de N-[3-clorofenil]urea, 100 mg (0,77 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 100 mg (0,77 mmol) de etil-3-oxobutanoato en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas. Después de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

Rendimiento: 13 mg (4%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,0 (q, 2H); 5,3 (d, 1H); 7,2 (m, 1H); 7,4 (m, 3H); 7,5 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,3 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 6

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



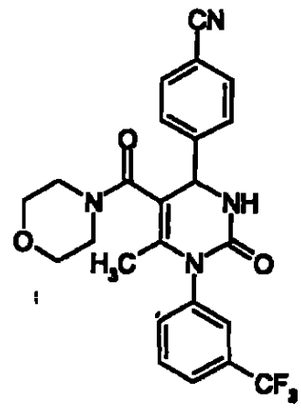
Se suspenden 200 mg (0,98 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenilurea, 129 mg (0,98 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 92 mg (0,49 mmol) de (1S)-2-metoxi-1-metil-2-oxoetil -3-oxobutanoato y 295 mg del éster de etilo del ácido polifosfórico en 3 ml de THF. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18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

Rendimiento: 96 mg (40%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,3 (*d*, 3H); 1,4 (d, 3H); 2,0 (s, 3H + 3H); 3,6 (s, 3H); 3,6 (s, 3H); 5,0 (m, 1H + 1H); 5,4 (m, 1H + 1H); 7,6-7,9 (m, 8H + 8H); 8,4 (m, 1H + 1H) ppm.

Ejemplo 7

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



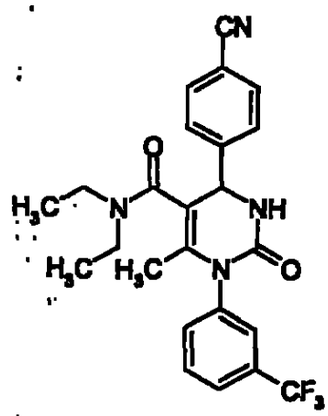
Se suspenden 150 mg (0,73 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenilurea, 96 mg (0,73 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 63 mg (0,37 mmol) de 4-(4-morfolinil)-4-oxo-2-butanona y 220 mg del éster de etilo del ácido polifosfórico en 3 ml de THF. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas. Después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

Rendimiento: 28 mg (16%)

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=1,5 (s, 3H); 3,1 (m, 4H); 3,6 (m, 4H); 5,3 (br.s, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,0 (br.s, 1H) ppm.

Ejemplo 8

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



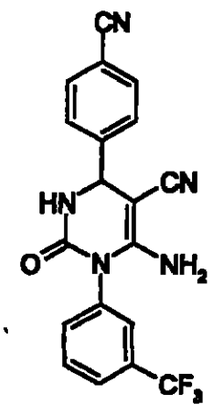
Se suspenden 200 mg (0,98 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenilurea, 128 mg (0,98 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 77 mg (0,49 mmol) de 4-(4-dietilamino)-4-oxo-2-butanona y 295 mg del éster de etilo del ácido polifosfórico en 3 ml de THF. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas. Después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

Rendimiento: 106 mg (47%)

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=0,9 (m, 6H); 3,1 (m, 4H); 5,2 (br.s, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,0 (brs, 1H) ppm.

Ejemplo 9

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



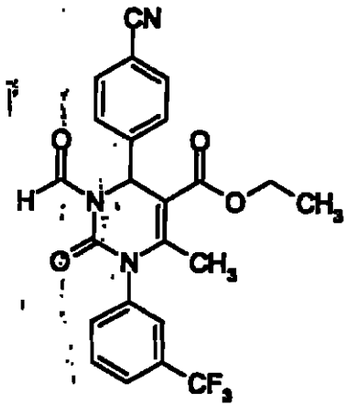
Se suspenden 400 mg (1,97 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenilurea, 199 mg (1,51 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 100 mg (1,51 mmol) de malonitrilo en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas. Después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

Rendimiento: 4 mg (1%)

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ=5,2 (d, 1H); 6,0 (s, 2H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 10

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



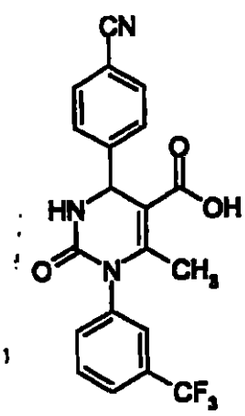
Se disuelven 100 mg (0,23 mmol) del Ejemplo 1 en 1 ml de dimetilformamida y se añaden 35,7 (0,23 mmol) de fosforilcloruro. La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante dos horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el producto se aísla mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 43 mg (41%)

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 4H); 9,2 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 11

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



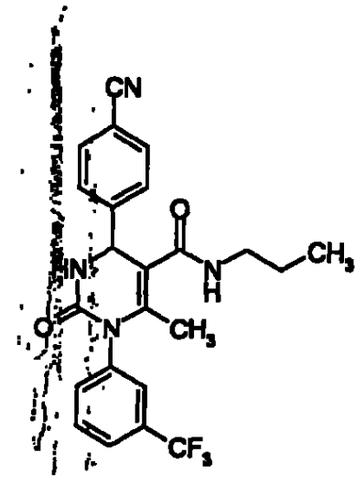
Se disuelven 3 g (7 mmol) del Ejemplo 1 en una mezcla de 50 ml de agua y 100 ml de KOH al 5% en etanol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se elimina al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con diclorometano/metanol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

Rendimiento: 1,27 g (45%)

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=2,0 (s, 3H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 3H); 8,3 (d, 1H); 12,5 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 12

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



Se disuelven 40 mg (0,1 mmol) del Ejemplo 1 en 2 ml de dimetilformamida, se añaden 7 mg (0,11 mmol) de n-propilamina, 15 mg (0,11 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazolhidrato y 12 mg (0,1 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agita a 0°C, a continuación se añaden 21 mg (0,11 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo cual se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con $KHSO_4$ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora *al vacío* hasta su deshidratación. Si es necesario, el

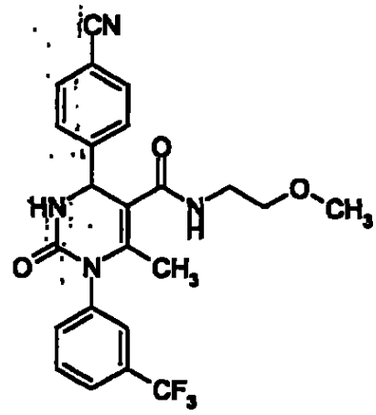
producto se purifica posteriormente mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

Rendimiento: 29 mg (66%)

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=0,7 (t, 3H); 1,3 (sext, 2H); 1,7 (s, 3H); 3,0 (q, 2H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 1H); 8,1 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 13

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



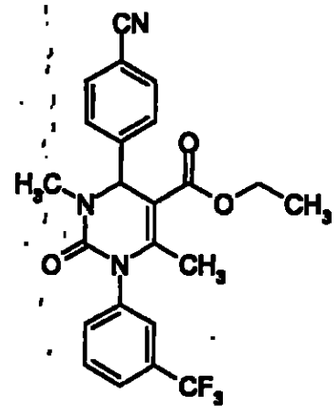
Se disuelven 48 mg (0,12 mmol) del Ejemplo 11 en 2 ml de dimetilformamida, se añaden 10 mg (0,13 mmol) de 2-metoxietilamina, 18 mg (0,13 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazolhidrato y 15 mg (0,12 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agita a 0°C, a continuación se añaden 25 mg (0,13 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo cual se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con $KHSO_4$ acuoso saturado, agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora *al vacío* hasta su deshidratación. Si es necesario, el producto se purifica posteriormente mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

Rendimiento: 22 mg (40%)

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=1,7 (s, 3H); 3,2 (s, 3H); 3,3 (m, 4H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 3H); 7,9 (m, 2H); 8,1 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 14

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



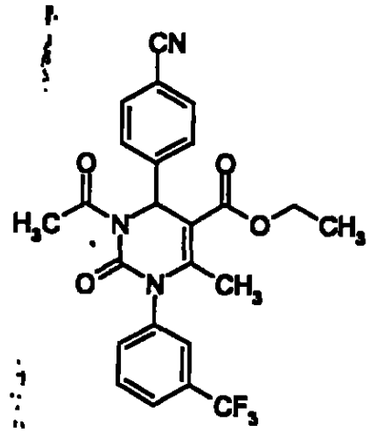
Se añaden 89 mg (0,21 mmol) del Ejemplo 1 a una suspensión de 12,4 mg (0,31 mmol) de hidruro de sodio al 60% (en aceite mineral) en 2 ml de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añaden 26 mg (0,21 mmol) de dimetil sulfato y la mezcla se agita a temperatura ambiente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

Rendimiento: 85 mg (93%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,8 (s, 3H); 4,0 (q, 2H); 5,5 (s, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 15

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



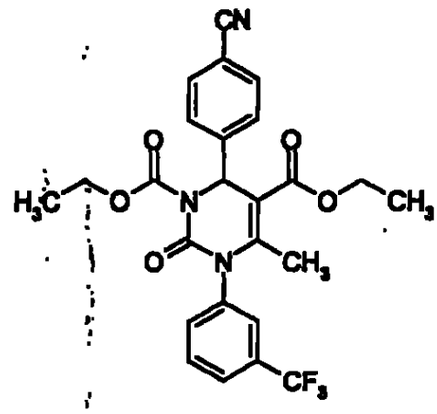
Se añaden 100 mg (0,23 mmol) del Ejemplo 1 a una suspensión de 12 mg (0,28 mmol) de hidruro de sodio al 60% (en aceite mineral) en 2 ml de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añaden 91 mg (1,16 mmol) de acetilclorhidrato y la mezcla se agita a temperatura ambiente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

Rendimiento: 93 mg (85%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,2 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 2,5 (s, 3H); 4,2 (m, 2H); 6,7 (s, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,6 (m, 1H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 16 :

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



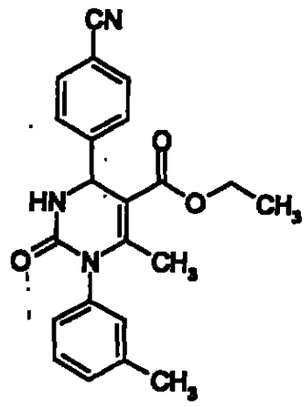
Se añaden 100 mg (0,23 mmol) del Ejemplo 1 a una suspensión de 12 mg (0,28 mmol) de hidruro de sodio al 60% (en aceite mineral) en 2 ml de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añaden 126 mg (1,16 mmol) de clorhidrocarbonato de etilo y la mezcla se agita a temperatura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

Rendimiento: 92 mg (79%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,2 (t, 3H; t, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,2 (m, 2H); 4,3 (q, 2H); 6,4 (s, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 17

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



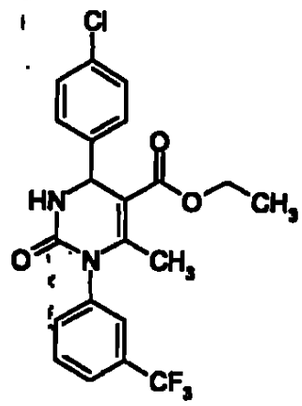
Se suspenden 150 mg (1,0 mmol) de N-[3-metilfenil]urea, 101 mg (0,77 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 100 mg (0,77 mmol) de etil 3-oxobutanoato en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas. Después de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

Rendimiento: 8 mg (3%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 4,0 (q, 2H); 5,3 (d, 1H); 7,0 (m, 2H); 7,2 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,2 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 18

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



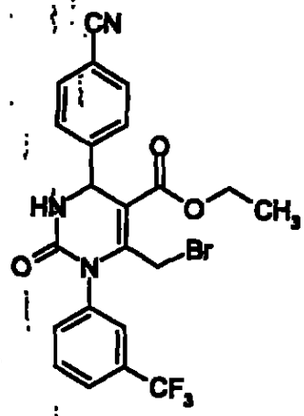
Se suspenden 204 mg (1,0 mmol) de N-[3-trifluorometil)fenil]urea, 108 mg (0,77 mmol) de 4-clorobenzaldehído y 100 mg (0,77 mmol) de etil 3-oxobutanoato en 2 ml de THF y se añaden cantidades catalizadoras de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas.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

Rendimiento: 29 mg (9%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 4,0 (q, 2H); 5,3 (d, 1H); 7,5 (m, 5H); 7,6 (m, 1H); 7,7 (m, 2H); 8,3 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 19

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



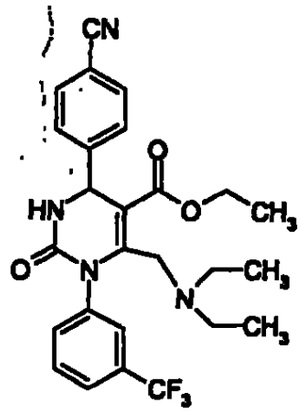
Se disuelven 3 g (7 mmol) del Ejemplo 1 en 100 ml de cloroformo. A 0°C, 558 mg (3,48 mmol) de bromo se añaden gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas, tras lo cual se elimina el solvente *al vacío*. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con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

Rendimiento: 3,2 g (90%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 4,0 (q, 2H, d, 1H); 4,6 (br d, 1H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,6 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 20

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



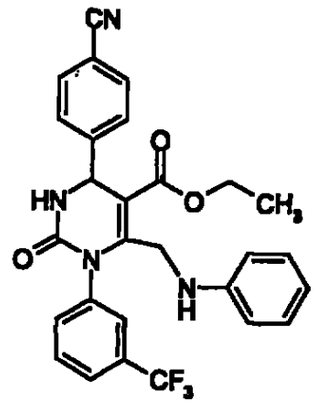
Se disuelven 20 mg (0,04 mmol) del Ejemplo 19 en 2 ml de acetona y se añaden 8 mg (0,10 mmol) de dietilamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo cual se elimina el solvente *al vacío*. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 15 mg (75%)

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=0,6 (t, 6H); 1,1 (t, 3H); 2,0 (m, 2H); 2,2 (m, 2H); 3,1 (br d, 1H); 3,9 (br d, 1H); 4,1 (q, 2H); 5,4 (d, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,6 (m, 4H); 7,7 (m, 1H); 7,9 (m, 2H) ppm..

Ejemplo 21

Etil 6-(anilinometil)-4-(4-cianofenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato



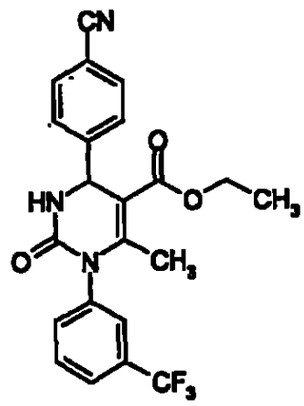
Se disuelven 50 mg (0,10 mmol) del Ejemplo 19 en 2 ml de acetona y se añaden 18 mg (0,20 mmol) de anilina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo cual se elimina el solvente *al vacío*. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 28 mg (55%)

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 3,6 (d/d, 1H); 4,1 (q, 2H); 4,4 (d/d, 1H); 5,4 (m, 2H); 6,2 (m, 2H); 6,5 (m, 1H); 6,9 (m, 2H); 7,6 (m, 6H); 7,9 (m, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 22

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



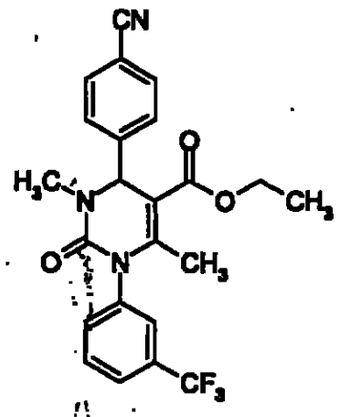
Los enantiómeros del Ejemplo 1 se separan mediante HPLC preparativa en fase quiral: 100 mg de compuesto disueltos en 1,5 ml de acetato de etilo, columna KBD 8361 (selector quiral en gel de sílice, basado en el monómero N-metacriloil-L-leucina-1-mentilamida, cf. EP-A-379917), 250 mm x 20 mm, acetato de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

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 4,0 (q, 2H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 2H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

$[\alpha]^{20}$= +3,3° (λ=589 nm, diclorometano, c=535,0 mg/100 ml)

Ejemplo 23

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



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

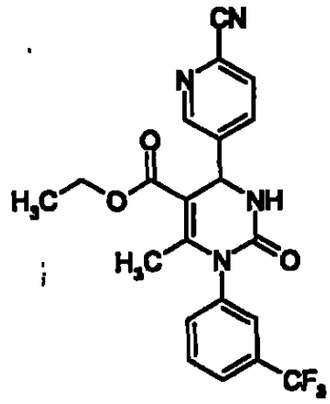
Rendimiento: 76 mg (74%)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,8 (s, 3H); 4,0 (q, 2H); 5,5 (s, 1H); 7,6 (m, 3H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,9(m, 2H) ppm.

$[\alpha]^{20}$= -18,1° (λ=589 nm, diclorometano, c=530,0 mg/100 ml)

Ejemplo 24

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



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

Rendimiento: 92 mg (35%)

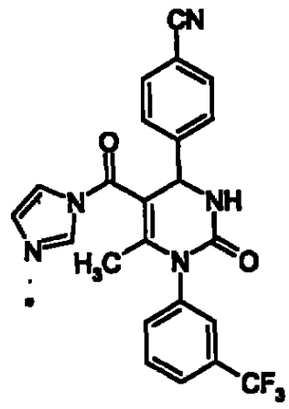
EM (ESIpos): m/z=431 $(M+H)^+$

HPLC (procedimiento 4)=4,63 min

RMN-^{1}H (300 MHz; DMSO-d_6): δ=8,76 (s, 1H); 8,36 (d, 1H); 8,16-8,00 (m, 2H); 7,83-7,74 (m, 2H); 7,75-7,58 (m, 2H); 5,47 (d, 1H); 4,03 (cuarteto, 2H); 2,06 (s, 3H); 1,08 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 25

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



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

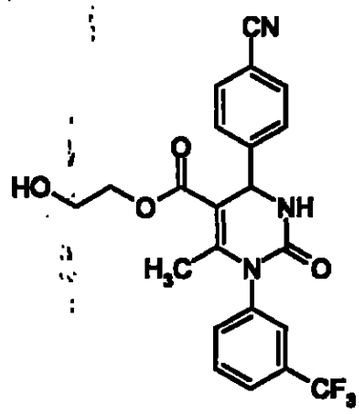
Rendimiento: 500 mg (88,6% de te.)

EM (EI): m/z=452 $(M + H)^+$

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,40 (d, 3H); 5,5 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,55-8,0 (m, 9H); 8,4 (s, 1H); 8,45 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 26

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



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

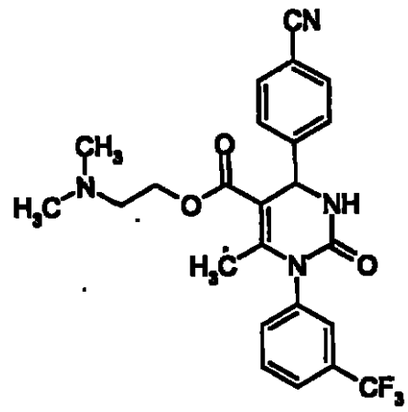
Rendimiento: 22 mg (49,4%)

EM (EI): m/z=446 $(M + H)^+$

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=2,05 (d, 3H); 3,5 (cuarteto, 2H); 3,95-4,15 (m, 2H); 4,75 (tr, 1H); 5,45 (d, 1H); 7,55-7,75 (m, 5H); 7,75 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,35(d, 1H) ppm.

Ejemplo 27

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



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

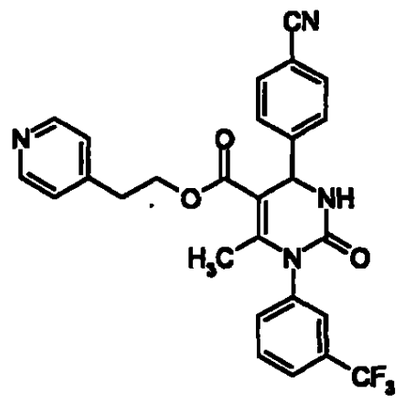
Rendimiento: 24 mg (50,8% de te.).

EM (EI): m/z=473 $(M+H)^+$

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=2,05 (d, 3H), 2,1 (s, 6H), 2,4 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 5,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,35 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 28

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



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

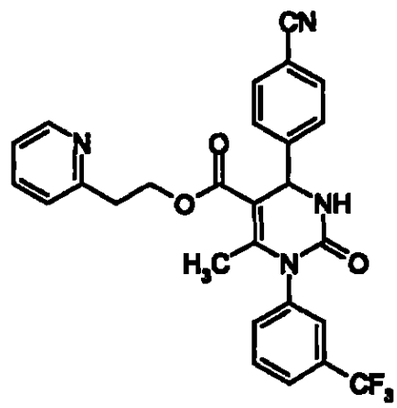
Rendimiento: 17 mg (33,5% de te.).

EM (EI): m/z=507 $(M + H)^+$

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=2,0 (d, 3H), 2,9 (tr, 2H), 4,3 (tr, 2H), 5,25 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,65 (tr, 2H), 7,8 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 8,4 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 29

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



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

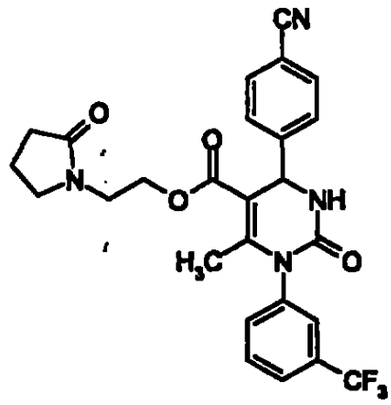
Rendimiento: 22 mg (43,4% de te.).

EM (EI): m/z=507 $(M + H)^+$

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=2,0 (d, 3H), 3,0 (tr, 2H), 4,4 (tr, 2H), 5,25 (d, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,6-7,75 (m, 3H), 7,8 (m, 3H), 8,3 (d, 1H), 8,45 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 30

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



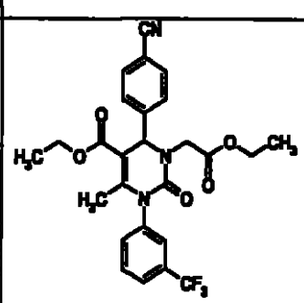
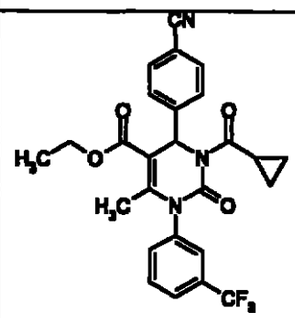
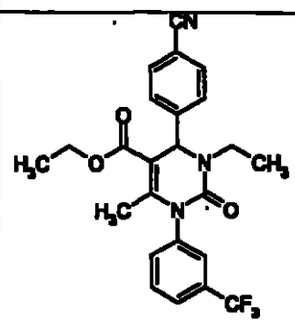
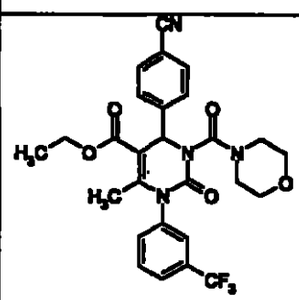
Se añaden 45,1 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 25 a 0,5 ml de 1-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona. La mezcla de reacción se agita a 100°C aproximadamente, durante una hora. Tras enfriar la mezcla de reacción, se purifica mediante HPLC preparativa (columna: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm x 50 mm,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

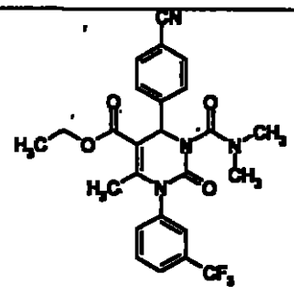
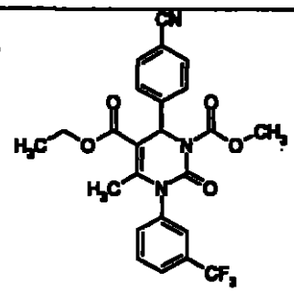
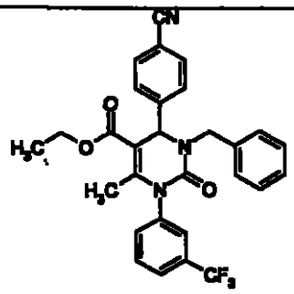
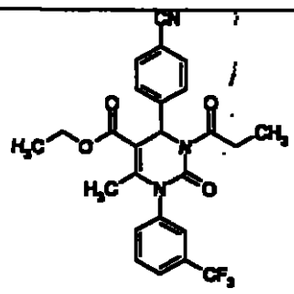
Rendimiento: 25 mg (48,8% de te.).

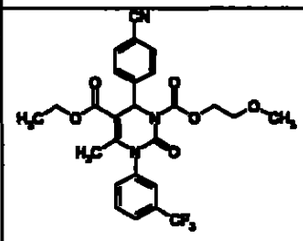
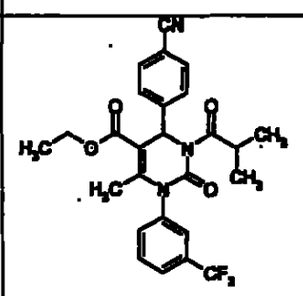
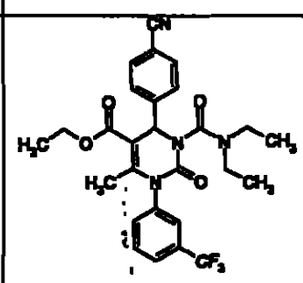
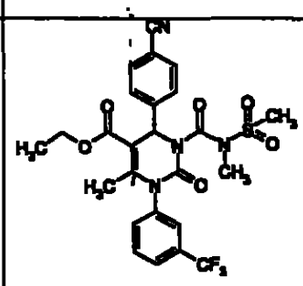
EM (EI): m/z=513 $(M+H)^+$

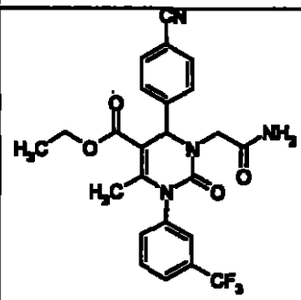
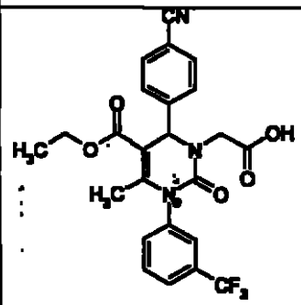
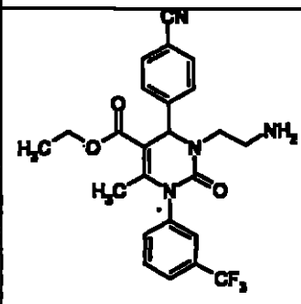
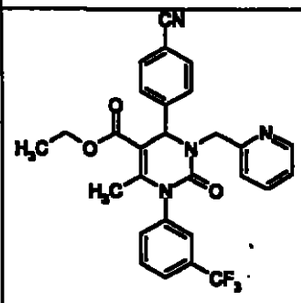
RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=1,8 (quinteto, 2H), 2,0 (d, 3H), 2,1 (tr, 2H), 3,2 (tr, 2H), 3,4 (tr, 2H), 4,0-4,2 (m, 2H), 5,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,7 (tr, 2H), 7,8 (d, 1H); 7,9 (d, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

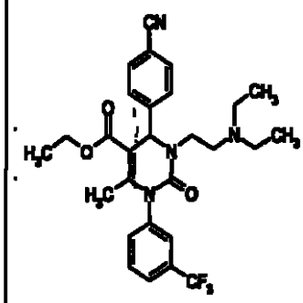
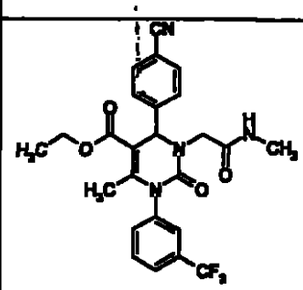
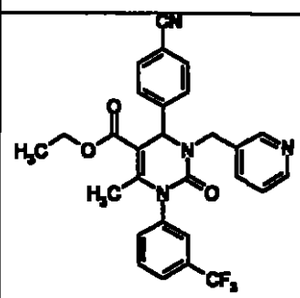
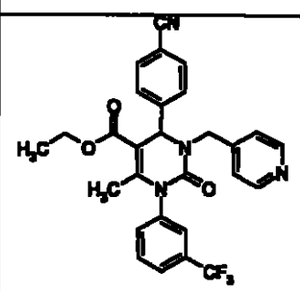
Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga a los procedimientos para los Ejemplos 14-16:

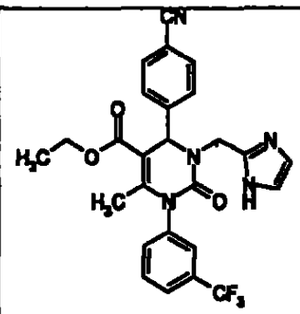
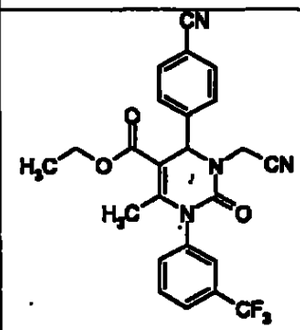
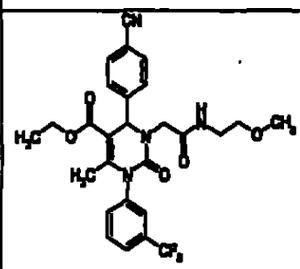
Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendi-miento (%)	Tr [min]	Masa $[M+H]^+$
31		Ejemplo1: bromoacetato de etilo	85	4,01 (1)	516
32		Ejemplo 1; cloruro de ciclopropanocarbonilo	79	4,09 (1)	498
33		Ejemplo 1; bromoetano	15	4,28 (2)	458
34		Ejemplo 1; cloruro de 4-morfolina-carbonilo	97	3,97 (2)	543

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento (%)	Tr [min]	Masa $[M+H]^+$
35		Ejemplo 1; cloruro dimetilcarbámico	98	4,00 (2)	523 [M + Na]
36		Ejemplo 1; metilcloridocarbonato	96	4,10 (2)	488
37		Ejemplo 1; bencilbromuro	58	4,59 (2)	520
38		Ejemplo 1; cloruro de propanoilo	43	4,42 (2)	486

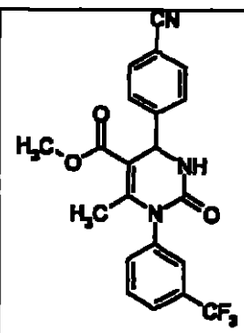
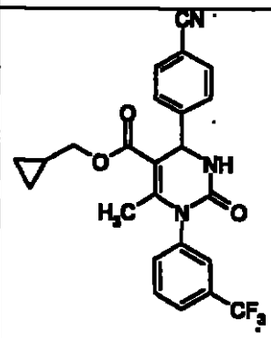
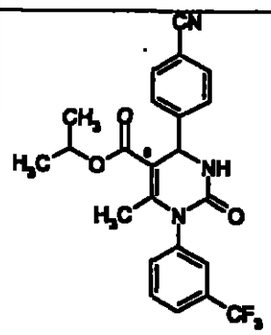
Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendi-miento (%)	Tr [min]	Masa $[M+H]^+$
39		Ejemplo 1; 2-metoxietil clorido-carbonato	95	4,12 (2)	532
40		Ejemplo 1; isopropil clorido-carbonato	67	4,55 (2)	500
41		Ejemplo 1; cloruro dietilcarbámico	18	4,25 (2)	529
42		Ejemplo 1; metil(metilsulfonil)-cloruro carbámico	40	4,10 (2)	565

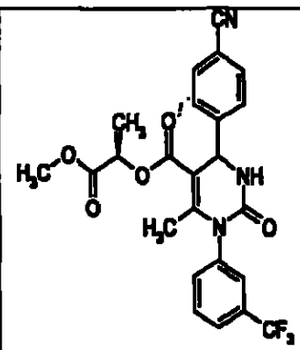
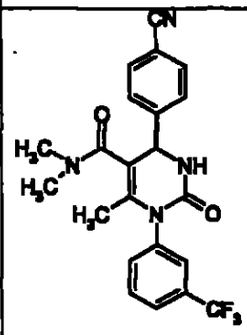
Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento (%)	Tr [min]	Masa $[M+H]^+$
43		Ejemplo 1; 2-bromoacetamida; 2,5 equiv. NaH	54	3,7 (3)	487
44		Ejemplo 1; ácido 2-bromoacético; 2,5 equiv. NaH	67	3,8 (3)	488
45		Ejemplo 1; bromhidrato de 2-bromoetanamida; 2,5 equiv. NaH	28	2,9 (2)	473
46		Ejemplo 1; clorhidrato de 2(clorometil)piridina; 2,5 equiv. NaH	37	4,0 (3)	521

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento (%)	Tr [min]	Masa $[M+H]^+$
47		Ejemplo 1; bromhidrato de N-(2-bromoetil)-N,N-dietilamina; 2,5 equiv. NaH	82	2,98 (2)	529
48		Ejemplo 1; 2-bromo-N-metil-acetamida; 2,5 equiv. NaH	65	3,70 (2)	501
49		Ejemplo 1; clorhidrato de 3-(clorometil)piridina; 2,5 equiv. NaH	15	3,68 (2)	521
50		Ejemplo 1; clorhidrato de 4-(clorometil)piridina; 2,5 equiv. NaH	21	3,47 (2)	521

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento (%)	Tr [min]	Masa $[M+H]^+$
51		Ejemplo 1; bromhidrato de 2-(bromometil)-1H-imidazol; 2,5 equiv. NaH	6	2,97 (2)	510
52		Ejemplo1; 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol	37	4,0 (3)	469
53		Ejemplo 1; 2-bromo-N-(2-metoxietil)-acetamida	91	3,77 (2)	545

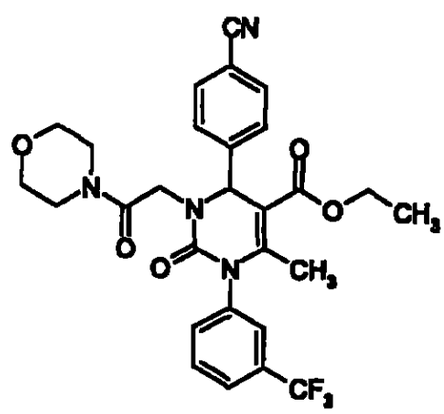
Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga a los procedimientos de los ejemplos 6 a 8.

54		N-[3-(trifluorometil) fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; metil 3-oxobutanoato	79	3,68 (2)	416
55		N-[3-(trifluorometil) fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; ciclopropil-metil 3-oxobutanoato	58	4,09 (2)	456
56		N-[3-(trifluorometil) fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; isopropil- 3-oxobutanoato	85	4,03 (2)	444

57		N-[3-(trifluorometil) fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; (1R)-2-metoxi-1-metil-2-oxo-etil-3-oxobutanoato	73	3,82 (2)	488
58		N-[3-(trifluorometil) fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; N,N-dimetil-3-oxobutanamida	9	3,22 (2)	429

Ejemplo 59

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



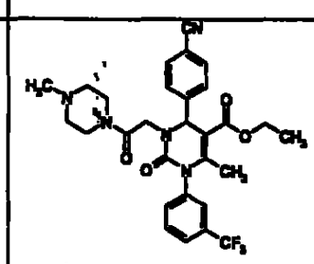
Se disuelven 80 mg (0,16 mmol) del ejemplo 44 en 2 ml de dimetilformamida,

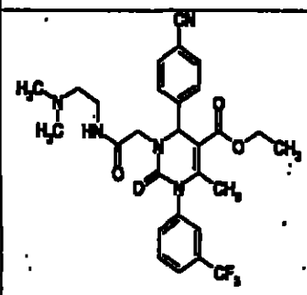
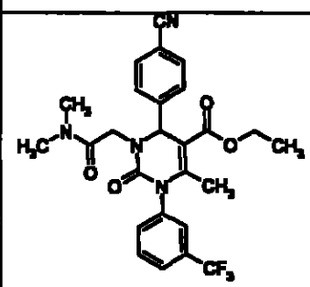
se añaden16 mg (0,18 mmol) de morfolina, 24 mg (0,18 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato y 20 mg (0,16 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agita a 0° y a continuación se añaden 35 mg (0,18 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y después se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora *al vacío* hasta su deshidratación. Si es necesario, el producto se purifica posteriormente mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

Rendimiento: 78 mg (85%).

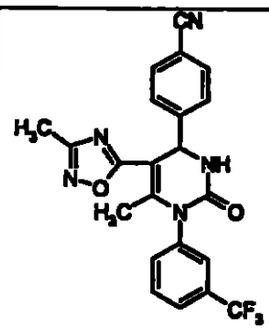
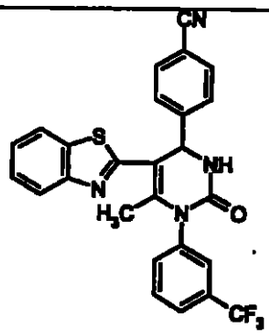
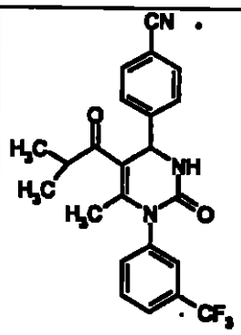
RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,4 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 3,7 (d, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 5,5 (s, 1H), 7,6 (m, 5H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H) ppm.

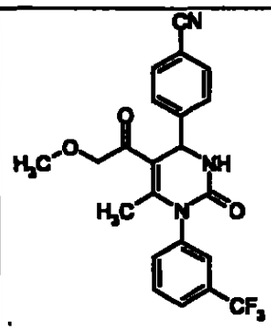
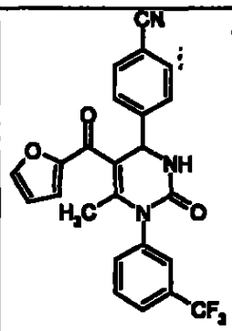
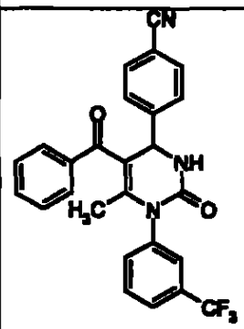
Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al procedimiento para el Ejemplo 59:

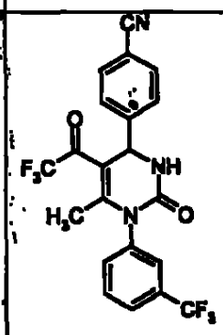
Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M+H]
60		Ejemplo 44; N-metil-piperazina	90	2,93 (2)	570

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
61		Ejemplo 44; N-(2-aminoetil)-N,N-dimetilamina	87	2,93 (2)	558
62		Ejemplo 44; dimetilamina (2 M en THF)	83	3,84 (2)	515

De forma análoga a los procedimientos para los Ejemplos 6-8, se preparan los siguientes compuestos:

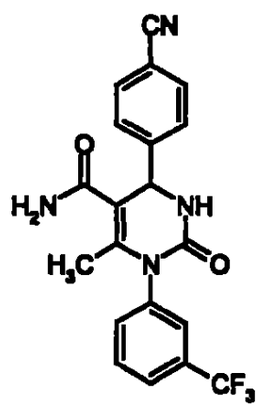
Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa $[M+H]^+$
63		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; 1-(3-metil-1,2,4-oxodiazol-5-il)acetona	23	3,80 (3)	440
64		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; 1-(1,3-benzotiazol-2-il)-acetona	23	4,42 (2)	491
65		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; 5-metil-2,4-hexanodiona	33	4,3 (1)	428

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa $[M+H]^+$
66		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; 1-metoxi-2,4-pentanodiona	3	3,47 (2)	430
67		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; 1-(2.furil)-1,3-butanodiona	13	3,70 (2)	452
68		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-ciano-benzaldehído; 1-fenil-1,3-butanodiona	14	4,03 (2)	462

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa $[M+H]^+$
69		N-[3-(trifluorometil)fenil]urea; 4-cianobenzaldehído; 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanodiona	5	3,9 (3)	454

Ejemplo 70

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



Se disuelven 200 mg (0,5 mmol) del ejemplo 11 en 5 ml de tetrahidrofurano y se añaden 6 mg (0,05 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina, 77 mg (0,6 mmol) de N,N-diidopropiletilamina y 115 mg (0,6 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añaden 5 ml (2,5 mmol) de amoníaco (como solución 0,5 M en dioxano). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y a

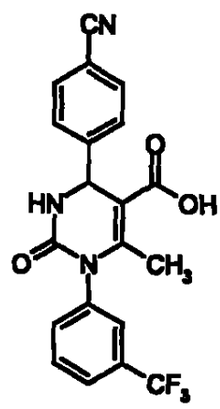
continuación se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora *al vacío* hasta su deshidratación. El producto se purifica posteriormente mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 55 mg (28% de te.).

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,8 (s, 3H); 5,4 (d, 1H); 7,2 (br, s, 1H); 7,4 (br, s, 1H); 7,6 (m, 5H); 7,7 (m, 1H); 7,9 (m, 2H); 8,1 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 71

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



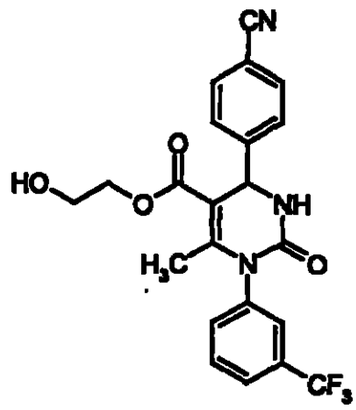
Los enantiómeros del Ejemplo 11 se separan mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna KBD 836] (selector quiral en gel de sílice basado en monómero N-metacriloil-L-leucina-1-metilamida, cf. EP-A-379917), 250 mm x 20 mm, eluyente: acetato de etilo→metanol→acetato de etilo, flujo 25 ml/min, temperatura 23 °C, detección a 254 nm].

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=2,0 (s, 3H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,7 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 3H); 8,3 (d, 1H); 12,5 (s, 1H) ppm.

$[\alpha]^{20}$= +2,5° (λ=589 nm, metanol, c=505 mg/100 ml).

Ejemplo 72

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



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

Rendimiento: 1290 mg (74,5% de te.)

EM (EI): m/z=446 $(M+H)^+$

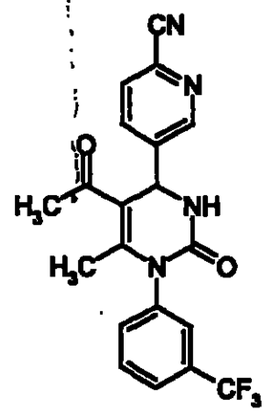
RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=2,05 (d, 3H); 3,5 (cuarteto, 2H); 3,95-4,15 (m, 2H); 4,75 (tr, 1H); 5,45 (d, 1H); 7,55-7,75 (m, 5H); 7,75 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,35 (d, 1H)

ppm.

$[\alpha]^{20}$= +14,3° (λ=589 nm, metanol, c=455 mg/100 ml).

Ejemplo 73

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



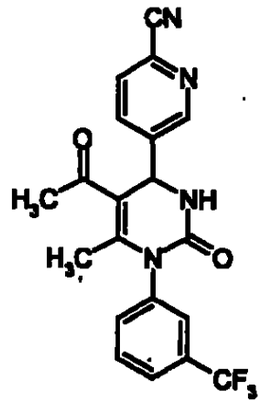
A una solución agitada del Ejemplo 3A (75 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se da 2,4-pentadiona (57 mg, 0,57 mmol), N-[3-(trifluorometil)fenil]urea (116 mg, 0,57 mmol) y éster de etilo de ácido polifosfórico (200 mg) [recién preparado según el procedimiento de Cava y col., Org. Chem. 34, 2665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

Rendimiento: 101 mg (44% de te..)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=2,02 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 5,54 (d, 1H), 7,52-7,90 (m, 4H); 8,08 (d, 2H); 8,50 (d, 1H); 8,81 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 74

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



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

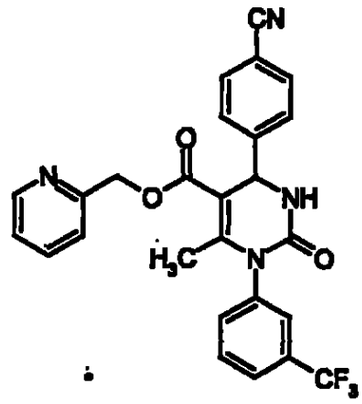
RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ=2,06 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 5,69 (d, 1H); 6,02 (d, 1H); 7,29-7,50 (m, 2H); 7,57-7,75 (m, 3H); 7,83 (dd, 1H); 8,74 (d, 1H) ppm.

EM (ESIpos): m/z=401 $(m + H)^+$

$[\alpha]^{20}$= +25,1° (λ=589 nm, metanol, c=505 mg/100 ml).

Ejemplo 75

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



A una solución de 40,1 mg (0,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 11 en 0,4 ml de dimetilformamida seca se añaden 48,6 mg (0,3 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. Tras dejar reposar la mezcla de reacción durante una hora, la mezcla de reacción se diluye con agua y su extracción se produce con diclorometano. Después de secar con sulfato de magnesio, se produce la evaporación del solvente *al vacío*. Al residuo se añaden 0,5 ml de (2-piridinil)metanol. La mezcla de reacción se agita a aproximadamente 100°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción, se purifica mediante HPLC preparativa (columna Nucleosil 100-5C 18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5 µm; solvente A: acetonitrilo, solvente B: agua + ácido fórmico 0,1%; gradiente: 0 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7,1 min 10% A, 8 min 10% A; velocidad de flujo 25 ml/min; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 550 µl; número de inyecciones: 1). Las fracciones que contienen el producto se combinan y concentran *al vacío*.

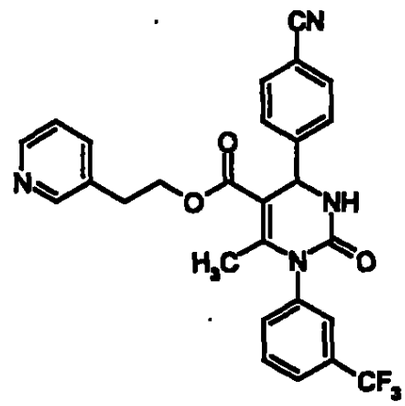
Rendimiento: 17 mg (34,5% de te.)

EM (EI): m/z= 493 $(m+H)^+$

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=2,1 (d, 3H); 5,15 (dd, 2H); 5,45 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,3 (dd, 1H); 7,5-7,85 (m, 9H); 8,35 (d, 1H); 8,5 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 76

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



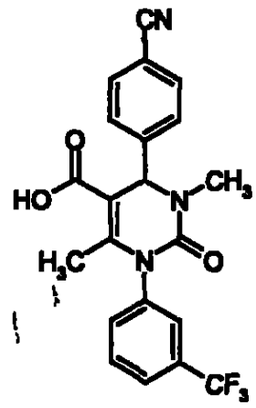
A una solución de 60,2 mg (0,15 mmol) del compuesto del Ejemplo 11 en 0,57 ml de dimetilformamida seca se añaden 72,9 mg (0,45 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. Tras dejar reposar la mezcla de reacción durante una hora, la mezcla de reacción se diluye con agua y su extracción se produce con acetato de etilo. Después de secar con sulfato de magnesio, se produce la evaporación del solvente *al vacío*. Al residuo se añaden 185 mg (1,5 mmol) de 2-(3-piridil)etanol y 20 µl (0,27 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con 0,4 ml de metanol, se filtra y purifica mediante HPLC preparativa (columna: Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus 20 mm x 50 mm, 5µm; solvente A: acetonitrilo, solvente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0 min 10% A, 2 min 10% A, 6 min 90% A, 7 min 90% A, 7,1 min 10% A, 8 min 10%A; velocidad de flujo 25 ml/min; longitud de onda: 220 nm; volumen de inyección: aproximadamente 550 µl; número de inyecciones: 1). Las fracciones que contienen el producto se combinan y concentran *al vacío*.

Rendimiento: 44 mg (57,9% de te.)

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

Ejemplo 77

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



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

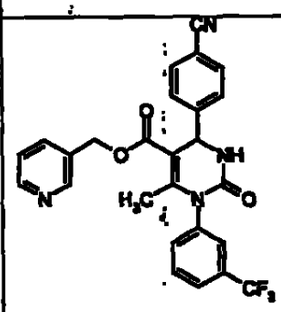
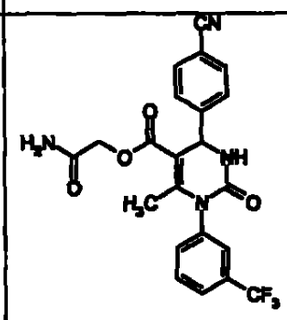
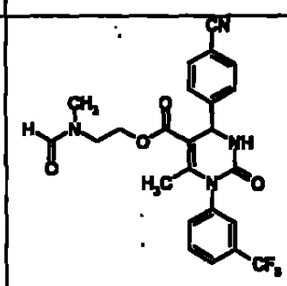
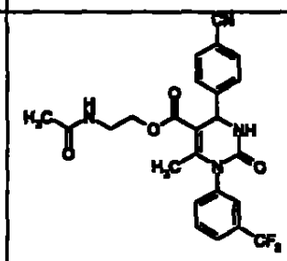
Rendimiento: 1,5 mg (39% de te.)

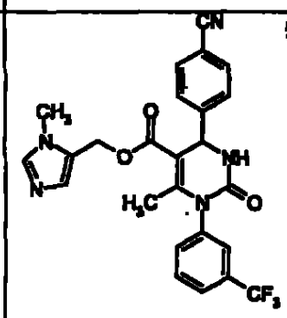
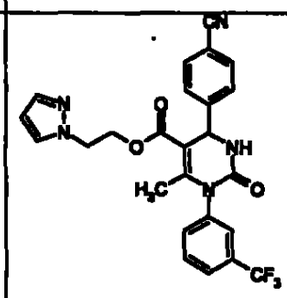
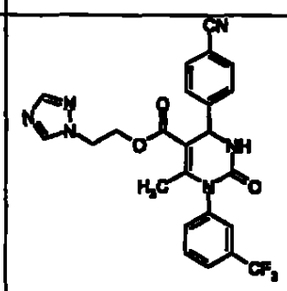
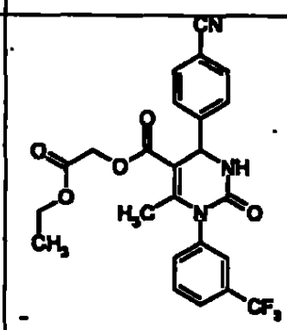
EM (EI): m/z=416 $(M + H)^+$

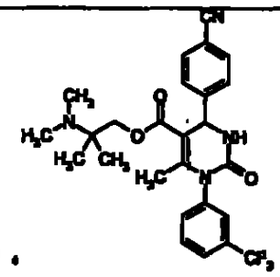
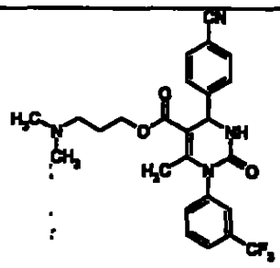
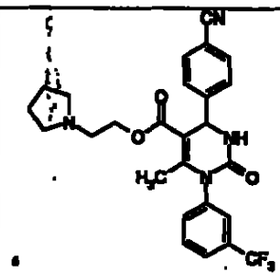
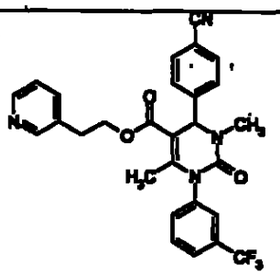
RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=2,0 (s, 3H); 2,8 (s, 3H); 5,5 (d, 1H); 7,6-7,8 (m, 6H); 7,9 (d, 2H); 12,6 (s, 1H) ppm.

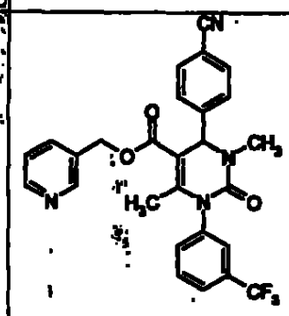
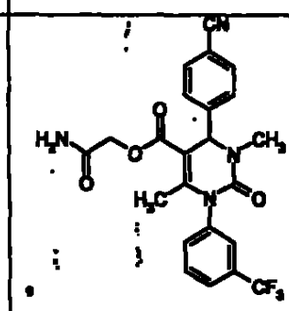
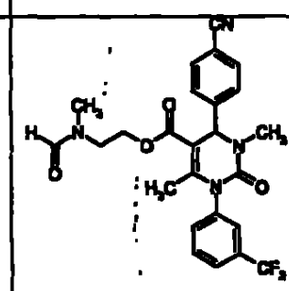
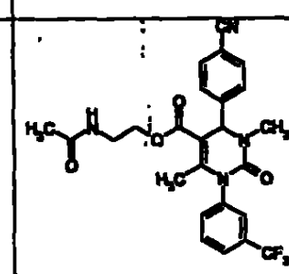
Los siguientes ejemplos se preparan de forma análoga al procedimiento para el

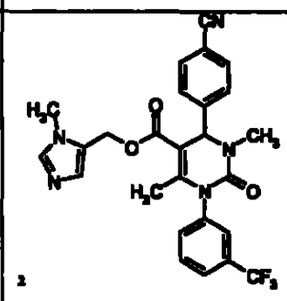
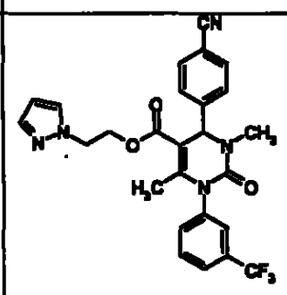
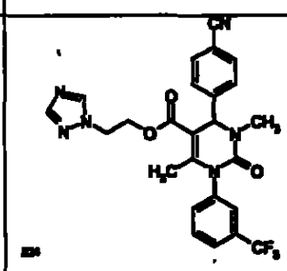
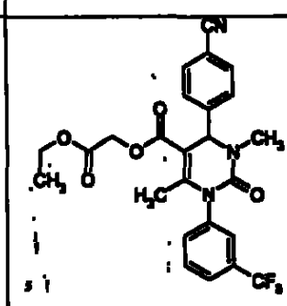
ejemplo 76:

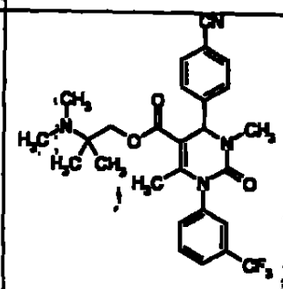
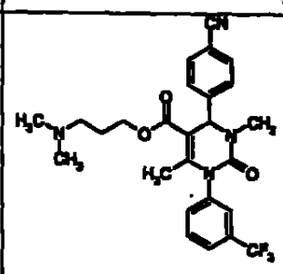
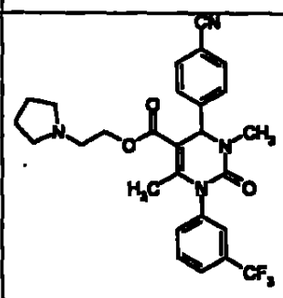
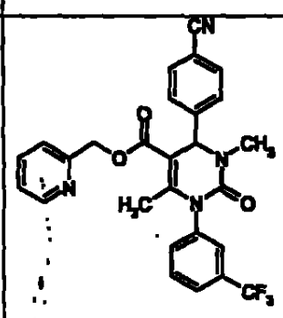
Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
78		Ejemplo 11; 3-piridinil-metanol	56,9	3,45 (5)	493
79		Ejemplo 11; 2-hidroxiacetamida 1)	61,1	3,38 (5)	459
80		Ejemplo 11; 2-hidroxietil-(metil)formamida	80,9	3,5 (5)	487
81		Ejemplo 11; 2-hidroxietil-acetamida	56,2	3,44 (5)	487

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M+H]
82		Ejemplo 11; (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol[1)]	45,8	2,87 (5)	496
83		Ejemplo 11; 2-(1H-pirazol-1-il)etanol	60,6	3,7 (5)	496
84		Ejemplo 11; 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etanol[1)]	67,1	3,48 (5)	497
85		Ejemplo 11; 2-hidroxietil acetato	56,1	3,98 (5)	488

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M+H]
86		Ejemplo 11; 2-(dimetilamino)-2-metil-1-propanol	34,6	2,9 (5)	502
87		Ejemplo 11; 3-(dimetilamino)-propanol	54,8	2,86 (5)	487
88		Ejemplo 11; 2-(1-pirrolidinil)-etanol	56,2	2,86 (5)	500
89		Ejemplo 77; 2-(3-pirridinil)-etanol	58,9	3,36 (5)	522

Ejemplo n°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
90		Ejemplo 77; (3-pirridinil)-metanol	61,9	3,64 (5)	507
91		Ejemplo 77; 2-hidroxi-acetamida[1)]	53,6	3,54 (5)	473
92		Ejemplo 77; 2-hidroxietil-(metil)formamida	54,6	3,68 (5)	501
93		Ejemplo 77; 2-hidroxietil-acetamida	66,6	3,59 (5)	501

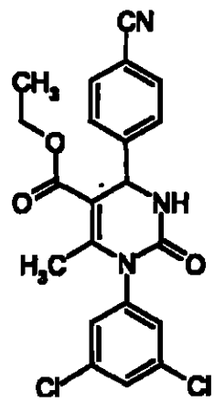
Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]
94		Ejemplo 77; (1-metil-1H-imidazol-5-il)-metanol[1)]	34,0	3,02 (5)	510
95		Ejemplo 77; 2-(1H-pirazol-1-il)-etanol	61,5	3,91 (5)	510
96		Ejemplo 77; 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etanol[1)]	71,8	3,64 (5)	511
97		Ejemplo 77; 2-hidroxietil acetato	53,2	4,12 (5)	502

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M+H]
98		Ejemplo 77; 2-(dimetilamino)-2-metil-1-propanol	25,9	3,02 (5)	516
99		Ejemplo 77; 3-(dimetilamino)propanol	54,6	2,98 (5)	502
100		Ejemplo 77; 2-(1-pirrolidinil)-etanol	55,9	2,98 (5)	514
101		Ejemplo 77; (2-piridinil)-metanol	67,1	3,91 (5)	507

[1] en este caso, el alcohol usado es un sólido y la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,4 ml de DMF.

Ejemplo 102

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



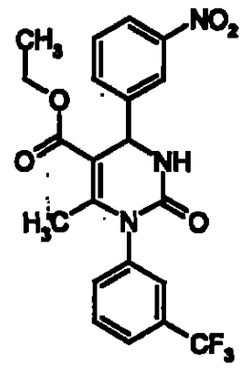
En atmósfera de argón, 30,8 mg (0,15 mmol) de N-(3,5-diclorofenil)urea se agitan junto con 39,3 mg (0,3 mmol) de 4-formilbenzonitrilo, 39 mg (0,3 mmol) de etil 3-oxo-butanoato y 90 mg de trimetilsililpolifosfato en 0,5 ml de dioxano a 80°C durante 4 horas. Después de añadir una pequeña cantidad de DMSO,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

Rendimiento: 38,1 mg (59% de te.)

CL-EM (EI, procedimiento 7): m/z= 431 $(M+H)^+$; Tr=4,14 min.

Ejemplo 103

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

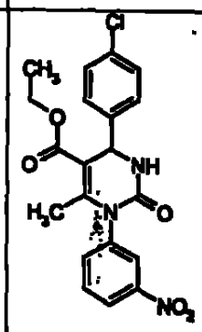
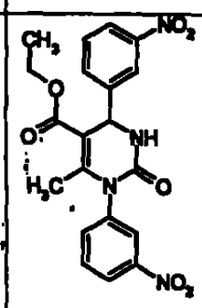
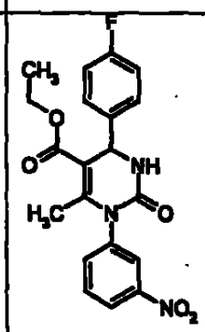


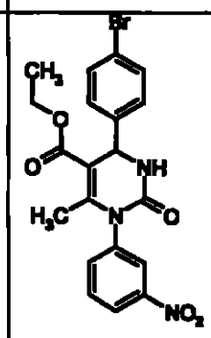
Se agitan 30,6 mg (0,15 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea junto con 45,3 mg (0,3 mmol) de 3-nitrobenzaldehído, 39 mg (0,3 mmol) de etil 3-oxobutanoato y 90 mg de éster de etilo de ácido polifosfórico [recién preparado según el procedimiento de Cava y col., J. Org. Chem. 34, 2665 (1969)] en 0,5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

Rendimiento: 34 mg (50,4% de te.)

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

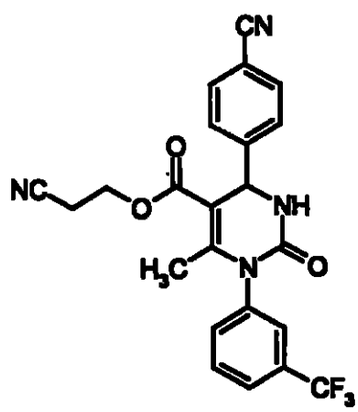
Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga al procedimiento del Ejemplo 102:

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]⁺
104		N-(3-nitrofenil)urea; 4-clorobenzaldehído; etil-3-oxobutanoato	70,5	3,65 (6)	417
105		N-(3-nitrofenil)urea; 3-nitrobenzaldehído; etil-3-oxobutanoato	81,3	3,61 (6)	427
106		N-(3-nitrofenil)urea; 4-fluorobenzaldehído; etil-3-oxobutanoato	56,8	3,63 (6)	400

Ejemplo nº	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M + H]⁺
107		N-(3-nitrofenil)urea; 4-bromobenzaldehído; etil-3-oxobutanoato	69,5	4,02 (5)	461

Ejemplo 108

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

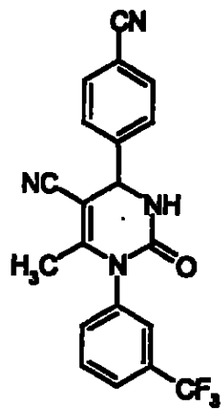


Se suspenden 9,87 g (48,3 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 12,68 g (96,68 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 15 g (96,68 mmol) de (2-cianoetil) 3-oxobutanoato y 37,5 g de éster de etilo de ácido polifosfórico en 250 ml de THF. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el solvente se elimina *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna en sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente. Rendimiento: 25 g (100% de te.)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=2,1 (s, 3H); 2,8 (m, 2H); 4,2 (m, 2H); 5,4 (d, 1H); 7,6 (m, 4H); 7,7 (m, 2H); 7,9 (m, 2H); 8,5 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 109

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



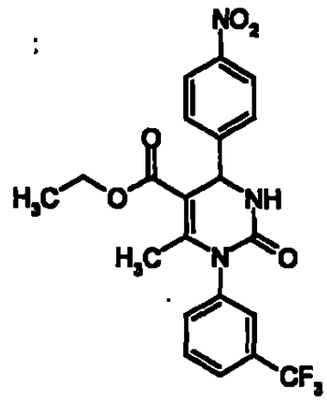
Se disuelven 0,609 g (1,52 mmol) del Ejemplo 70 en 60 ml de THF y se añaden 1,24 g (12,93 mmol) de (metoxicarbonilsulfamoil)-trietilamonio-N-betaína. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, el solvente se elimina *al vacío* y el residuo se purifica mediante cromatografía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

Rendimiento: 249 mg (43% de te.)

RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ=1,8 (s, 3H); 5,4 (d, 1H); 7,7 (m, 4H); 7,8 (m, 2H); 8,0 (m, 2H); 8,4 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 110

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



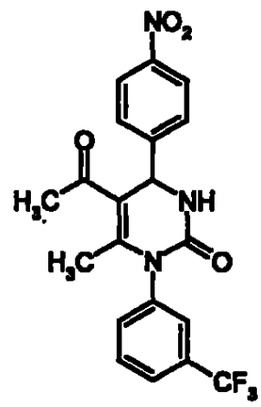
Se suspenden 7,84 g (38,4 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 5,81 g (38,4 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 5,0 g (38,4 mmol) de etil 3-oxobutanoato y 15 g de éster de etilo de ácido polifosfórico en 100 ml de THF. La mezcla se agita en condiciones de reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta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

Rendimiento: 8,75 g (51% de te.)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=1,1 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,0 (m, 2H); 5,4 (d, 1H); 7,5-7,8 (m, 6H); 8,3 (m, 2H); 8,5 (m, 2H); 8,5 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 111

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



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

Rendimiento: 0,302 g (36% de te.)

RMN-^{1}H (200 MHz, DMSO-d_6): δ=2,0 (s, 3H); 2,2 (s, 3H); 5,5 (d, 1H); 7,5-7,8 (m, 6H); 8,3 (m, 2H); 8,5 (d, 1H) ppm.

C Ejemplos operativos relacionados con composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

Comprimidos

Composición

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

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

Preparación

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

Suspensión para la administración oral

Composición

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

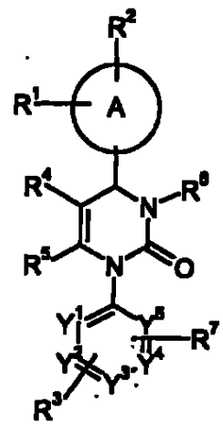
10 ml de la suspensión oral proporcionan una sola dosis de 100 mg del compuesto según la invención.

Preparación

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



(I),

en la que

A representa un anillo arilo o heteroarilo

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

R^4 representa trifluorometilcarbonilo, alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, alquenoxicarbonilo-C_1-C_6, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, arilaminocarbonilo-C_6-C_{10}, arilcarbonilo, heteroarilocarbonilo, heterociclilcarbonilo, heteroarilo, heterociclilo o ciano, en los que alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4 pueden estar además sustituidos con de uno a tres radicales, idénticos o distintos, seleccionados entre el

grupo formado por cicloalquilo-C_3-C_8, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, alcoxicarbonilo-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alquilcarbonilamino-C_1-C_4, (alquilcarbonilo-C_1-C_4)alquilamino-C_1-C_4, ciano, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_4, heteroarilo, heterociclilo y tri-(alquilo-C_1-C_6)-sililo, y en los que heteroarilocarbonilo, heterociclilcarbonilo, heteroarilo y heterociclilo pueden además estar sustituidos con alquilo-C_1-C_4,

R^5 representa un alquilo-C_1-C_4, que puede estar sustituido con uno a tres radicales idénticos o distintos, seleccionado de entre el grupo compuesto por halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_6, alquenoxi-C_1-C_6, alquiltio-C_1-C_6, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_6, arilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_6 y el radical –O-alquilo-C_1-C_4-O-alquilo-C_1-C_4,

o

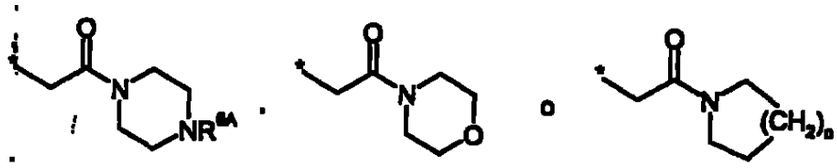
R^5 representa amino,

R^6 representa hidrógeno, alquilo-C_1-C_6, formilo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, cicloalquilcarbonilo-C_3-C_8, alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, N-(alquilsulfonilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alquilsulfonilo-C_1-C_4)-N-(alquilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilcarbonilo o heteroaciclilcarbonilo, en los que alquilo-C_1-C_6, mono- o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alquilcarbonilo- C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o distintos seleccionados de entre el grupo compuesto por arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_4, alquilcarbonilamino-C_1-C_4, tri-

(alquilo-C_1-C_6)-sililo, ciano, mono y dialquilamino-C_1-C_4-alquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4-alquilaminocarbonilo-C_1-C_4 y halógeno,

o

R^6 representa una fracción de la fórmula



en la que

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

n representa un número entero 1 ó 2,

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

e

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5, de forma independiente entre ellos, representa CH o N, en los que el anillo contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno,

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

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

A representa un anillo arilo o heteroarilo

R^1, R^2 y R^3 representan de forma independiente entre ellos, hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_6, hidroxi o alcoxi-C_1-C_6, en los que el alquilo-C_1-C_6 y el alcoxi-C_1-C_6 pueden estar además sustituidos con de uno a

tres radicales, idénticos o distintos, seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxi y alcoxi-C_1-C_4,

R^4 representa alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, alquenoxicarbonilo-C_1-C_6, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, arilaminocarbonilo-C_6-C_{10}, heteroarilocarbonilo, heterociclilcarbonilo, heteroarilo, heterociclilo o ciano, en los que alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4- pueden estar además sustituidos con de uno a tres radicales, idénticos o distintos, seleccionados entre el grupo formado por cicloalquilo-C_3-C_8, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, alcoxicarbonilo-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alquilcarbonilamino-C_1-C_4, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_4, heteroarilo, heterociclilo y tri-(alquilo-C_1-C_6)-sililo,

R^5 representa un alquilo-C_1-C_4, que puede estar sustituido con uno a tres radicales idénticos o distintos, seleccionado de entre el grupo compuesto por halógeno, hidroxi, alcoxi-C_1-C_6, alquenoxi-C_1-C_6, alquiltio-C_1-C_6, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_6, arilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_6 y el radical –O-alquilo-C_1-C_4-O-alquilo-C_1-C_4,

o

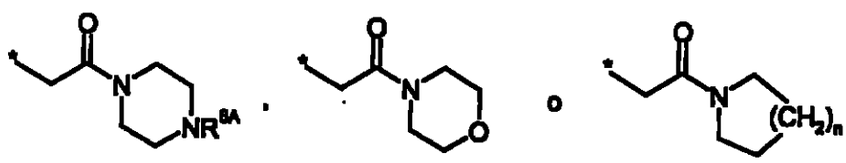
R^5 representa amino,

R^6 representa hidrógeno, alquilo-C_1-C_6, formilo, aminocarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, cicloalquilcarbonilo-C_3-C_8, alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, N-(alquilsulfonilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo, N-(alquilsulfonilo-C_1-C_4)-N-(alquilo-C_1-C_4)-aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilcarbonilo o heteroaciclilcarbonilo, en los que el

alquilo-C_1-C_6, el mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, el alquilcarbonilo-C_1-C_6, el alcoxicarbonilo-C_1-C_6, el heteroarilo y el heterociclilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales, idénticos o distintos, seleccionados de entre el grupo compuesto por arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_4, alquilcarbonilamino-C_1-C_4, tri-(alquilo-C_1-C_6)-sililo, ciano, mono y dialquilamino-C_1-C_4-alquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4-alquilaminocarbonilo-C_1-C_4 y halógeno,

o

R^6 representa una fracción de la fórmula



en la que

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

n representa un número entero 1 ó 2,

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

e

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5, de forma independiente entre ellos, representa CH o N, en los que el anillo contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

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

A representa un anillo fenilo, naftilo o piridilo,

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

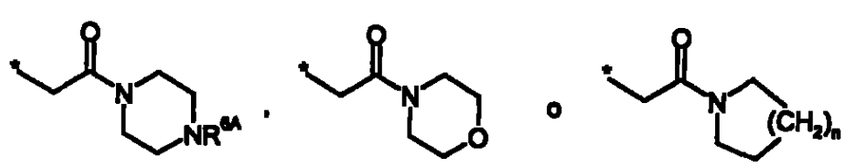
R^4 representa alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo-C_1-C_4 o ciano, en los que alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6 y monoalquilaminocarbonilo-C_1-C_4 pueden estar sustituidos con uno a tres radicales, iguales o diferentes, seleccionados del grupo compuesto por cicloalquilo-C_3-C_8, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, alcoxicarbonilo-C_1-C_4, amino, mono o dialquilamino-C_1-C_4, heteroarilo y heterociclilo,

R^5 representa metilo o etilo,

R^6 representa hidrógeno, alquilo-C_1-C_6, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alquilcarbonilo-C_1-C_6, alcoxicarbonilo-C_1-C_6 o heterociclilcarbonilo, en los que el alquilo-C_1-C_6 y el alcoxicarbonilo-C_1-C_6 pueden estar sustituidos con uno a tres radicales, idénticos o distintos, seleccionados de entre el grupo compuesto por heteroarilo, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo-C_1-C_6, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, ciano, amino, mono- y dialquilamino-C_1-C_4,

o

R^6 representa una fracción de la fórmula



en la que

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

n representa un número entero 1 ó 2,

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

e

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

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

A representa un anillo fenilo o piridilo,

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

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

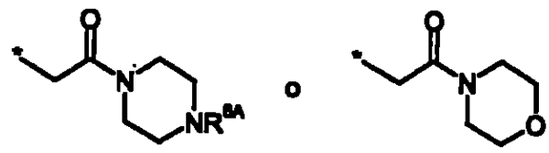
R^4 representa ciano, alquilcarbonilo-C_1-C_4 o alcoxicarbonilo-C_1-C_4-, en los que el alcoxicarbonilo-C_1-C_4 puede estar sustituido con un radical seleccionado del grupo compuesto por hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, alcoxicarbonilo-C_1-C_4, mono y dialquilamino-C_1-C_4, heteroarilo y heterociclilo,

R^5 representa metilo,

R^6 representa hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, mono o dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, alquilcarbonilo-C_1-C_4 o alcoxicarbonilo-C_1-C_4, en los que el alquilo-C_1-C_4 y el alcoxicarbonilo-C_1-C_4 pueden estar sustituidos con un radical seleccionado de entre el grupo compuesto por heteroarilo, hidroxi, alcoxi-C_1-C_4, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo-C_1-C_4, amino, mono y dialquilamino-C_1-C_4,

o

R^6 representa una fracción de la fórmula



en la que

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

R^7 representa trifluorometilo o nitro,

e

Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 o Y^5, cada uno representa CH.

5. Compuestos de la fórmula general (I) según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que A es fenilo o piridilo.

6. Compuestos de la fórmula general (I), según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R^1 es hidrógeno.

7. Compuestos de la fórmula general (I), según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R^2 es ciano

8. Compuestos de la fórmula general (I), según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R^3 es hidrógeno.

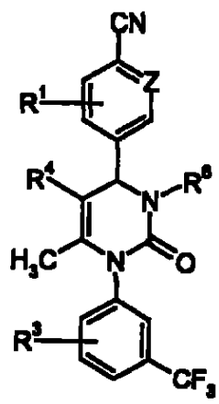
9. Compuestos de la fórmula general (I), según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que R^4 es alcoxicarbonilo-C_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxi, o en la que R^4 es alquilcarbonilo C_1-C_4.

10. Compuestos de la fórmula general (I), según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, en la que R^5 es metilo.

11. Compuestos de la fórmula general (I), según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, en la que R^6 es hidrógeno.

12. Compuestos de la fórmula general (I), según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11, en la que R^7 es trifluorometilo o nitro.

13. Compuestos de la fórmula general (IA)



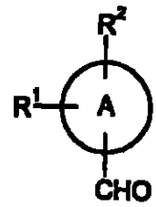
(IA),

en la que

Z representa CH o N, y

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

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

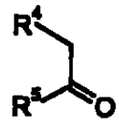


(II),

en la que

A, R^1 y R^2 tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 13,

con compuestos de la fórmula general (III)

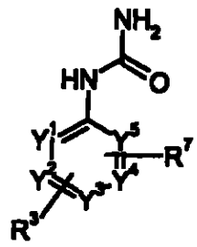


(III),

en la que

R^4 y R^5 tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 13,

y compuestos de la fórmula general (IV)

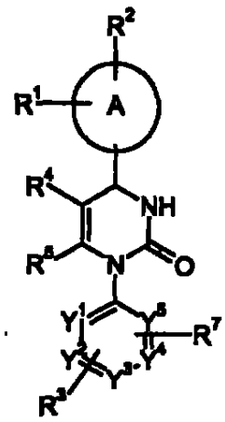


(IV),

en la que

R^3, R^7 e Y^1 a Y^5 tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 13,

en presencia de un ácido en una reacción de tres componentes/una etapa o sucesivamente, para dar lugar a compuestos de la fórmula general (IB)



(IB),

en la que

A, R^1 a R^5, R^7 e Y^1 a Y^5 tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 13,

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

$$R^{6*}\text{-}X \qquad (V)$$

en la que

R^{6*} tiene el significado de R^6 como se indica en las reivindicaciones 1 a 13, pero no representa hidrógeno, y

X representa un grupo residual, tal como halógeno, tosilato, mesilato o sulfato, en presencia de una base.

15. La composición que contiene al menos un compuesto de la fórmula general (I) o (IA), como se define en las reivindicaciones 1 a 13, y un diluyente farmacológicamente aceptable.

16. Una composición según la reivindicación 15 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, isquémicas o de reestructuración crónicas y agudas.

17. El procedimiento para la preparación de composiciones según las reivindicaciones 15 y 16 caracterizado porque los compuestos de la fórmula general (I) o (IA), como se define en las reivindicaciones 1 a 13, junto con sustancias auxiliares habituales, se presentan en una forma de aplicación adecuada.

18. Uso de los compuestos de la fórmula general (I) o (IA) como se define en las reivindicaciones 1 a 13, para preparar medicamentos.

19. Uso, según la reivindicación 18, para la preparación de medicamentos para tratar enfermedades inflamatorias, isquémicas y/o de reestructuración agudas y crónicas.

20. Uso, según la reivindicación 19, en el que la enfermedad es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio o desarrollo de insuficiencia cardiaca.

21. Procedimiento para controlar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio o desarrollo de insuficiencia cardiaca en seres humanos y animales mediante la administración de una cantidad inhibidora de la elastasa neutrofílica de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

208
207

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : [illegible] Folios: 207
Fecha (AMD): [illegible] 17:35:54
Tramite : 311 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: [illegible] DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 19.195
FECHA : MARZO 14 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41376756	14/03/2005	30,080,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,0 .00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 14033-841-014-9

208
7X1

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación [illegible]
Fecha (AMD): 2005-04-05 17:35:54
Mite : C11 T-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
[illegible]

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ **MODELO DE UTILIDAD**	( )	(✓)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	(✓)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
Descripción de la invención.	( )	(✓)
Dibujos de ser estos pertinentes. X	( )	(✓)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )

ESQUEMA DE TRAZADO ( )

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
- Datos de identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )

Firma Responsable. Claudia M Neva

Fecha

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

210

Folio 209

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
EMILIO FERRERO

Oficio N° 12894

ASUNTO:	Radicación N°	05-29757
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/009525
	Fecha límite inicio fase nacional	10/04/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ Se evidencia de la documentación allegada la representación de la sociedad solicitante pero no se evidencia existencia la de la sociedad como tal aclarar, o en su defecto, allegar el documento que así lo acredite.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 27 MAYO 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 51 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

27 March 2005