



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-115221

EXPEDIENTE No

54 TITULO **"DERIVADOS DE 2-PIRAZINONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD O CONDICIÓN EN LA CUAL ES BENÉFICA LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD ELASTASA DE NEUTRÓFILOS"**

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL **C07D 403/04**

41 SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO **SODER TALJE, SUECIA**

74 REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
TP 53 215

22 BOGOTA, D C **28 00 2000**

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-115221- -00000-0000

Fecha: 2008-10-28 16:26:07
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 83

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: HANSEN, Peter; IVARSSON, Marianne; LAWITZ, Karolina; LÖNN,
Hans; NIKITIDIS, Antonios y RAY, Asim.

Dirección: AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000442

Fecha: 07/05/07

Publicación Internacional No. WO 2007/129963 A1

Fecha: 15/11/07

⑥

Título (54) **"DERIVADOS DE 2-PIRAZINONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
O CONDICIÓN EN LA CUAL ES BENÉFICA LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD
ELASTASA DE NEUTRÓFILOS"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 403/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

08/05/06

(31) Número de Solicitud

60/798,784

⑨

Comprobante de Pago No. 08-79,758

Fecha: 7 de Octubre de 2008

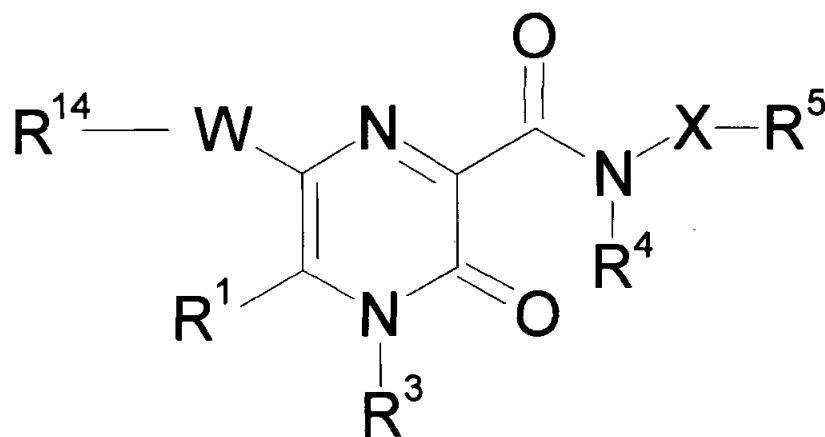
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Exam. Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

G.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 79,758
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-115221- -00000-0000

Fecha: 2008-10-28 16:26:07 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891946	07/10/2008	11,020,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

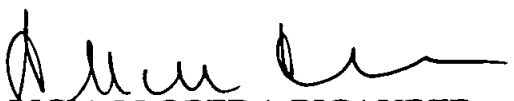
SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

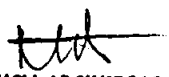
Certificación Notarial

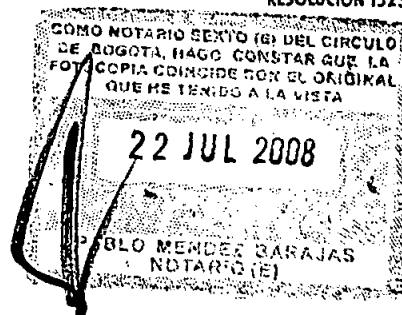
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

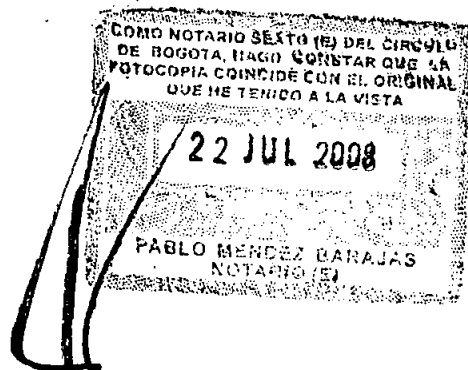
Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello 10. Firma
Aparece el Sello de la Oficina E.M. Fitzgerald
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

2



250168
MURPHY ARANIEGA
PABLO ENDE BARAJAS
22 JUL 2008

250168
MURPHY ARANIEGA
PABLO ENDE BARAJAS
22 JUL 2008

PABLO ENDE BARAJAS
22 JUL 2008

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ to appoint for the protocolization of this document and to confer power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm

, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

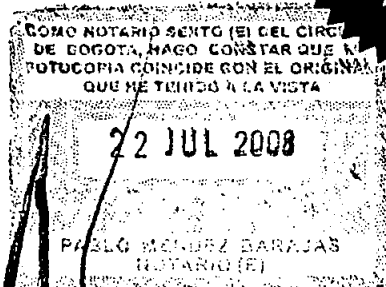
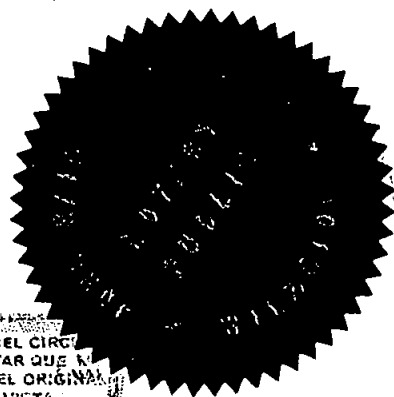
On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

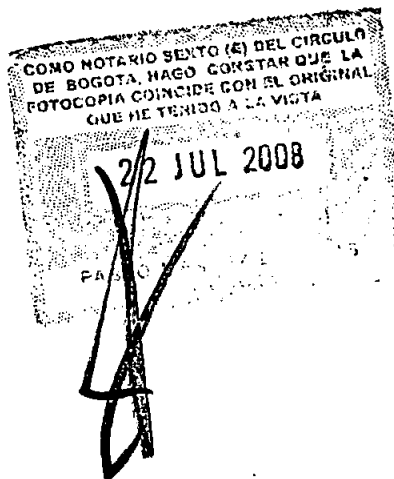
9. Stamp:
timbre:

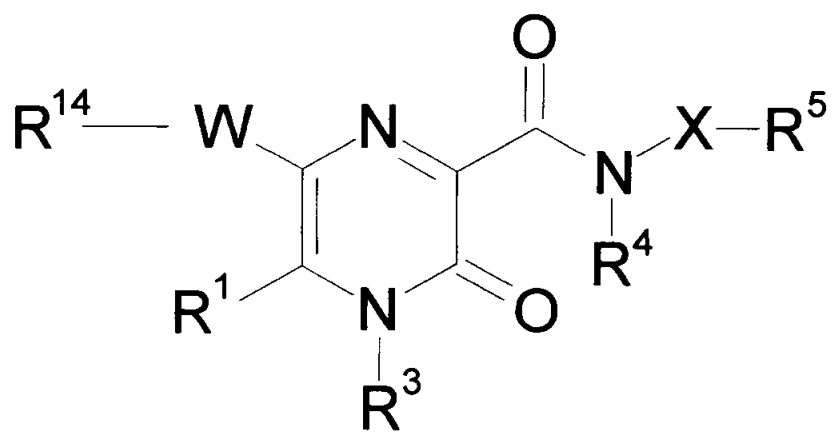
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





(I)

8

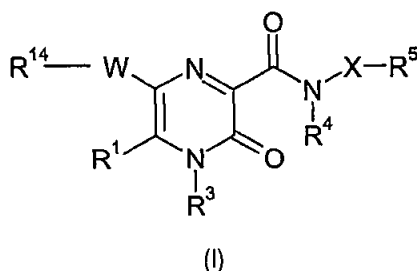
8

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 403/04	
(22) Fecha de solicitud: 28-10-08				(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/798,784	(32) Fecha 08-05-06	(33) País US	(72) Inventor(es): HANSEN, Peter; IVARSSON, Marianne; LAWITZ, Karolina; LÖNN, Hans; NIKITIDIS, Antonios y RAY, Asim.	
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 08-12-08			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 15-11-07	
	Fecha de presentación de la solicitud: 07-05-07			N° publicación: WO 2007/129963 A1	
	No. de solicitud: PCT/SE2007/000442				
(54) Título: DERIVADOS DE 2-PIRAZINONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD O CONDICIÓN EN LA CUAL ES BENÉFICA LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD ELASTASA DE NEUTRÓFILOS					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I)



En donde

R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

W representa un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, NR¹⁰R¹¹, C≡CR¹⁵, CONR¹⁶R¹⁷, CHO, alcanilo C₂-C₄, S(O)_xR¹⁸ y OSO₂R¹⁹;

R¹⁴ representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos de nitrógeno del anillo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, alcanilo C₂-C₄, S(O)_pR³³ y OSO₂R³⁴;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanilo C₂-C₆; o el grupo -NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³ junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR²⁶;

R¹⁵ y R³⁰ representan independientemente H, alquilo C₁-C₃ o Si(CH₃)₃;

R¹⁸, R¹⁹, R³³ y R³⁴ representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de F;

R³ representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de

halógeno, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, nitro, metilcarbonilo, NR³⁵R³⁶, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F o alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F;

R³⁵ y R³⁶ representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con uno o más átomos de F;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de fluoro, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆;

X representa un enlace sencillo, O, NR²⁴ o un grupo -alquileo C₁-C₆ -Y-, en donde Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, NR²⁴ o S(O)_w; y estando dicho alquileo opcionalmente sustituido además con OH, halógeno, CN, NR³⁷R³⁸, alcoxi C₁-C₃, CONR³⁹R⁴⁰, CO₂R⁶⁶, SO₂R⁴¹ y SO₂NR⁴²R⁴³;

o R⁴ y X están dispuestos de tal manera que el grupo -NR⁴X junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR⁴⁴; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o NR⁴⁵R⁴⁶; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con OH;

R⁵ representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

- i) fenoxi,
- ii) fenilo,
- iii) un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que comprende al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- iv) un anillo cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, o
- v) un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4- a 7-miembros que comprende al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de oxígeno, S(O)_r y NR²⁰, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo,

o R⁵ representa un sistema de anillo bicíclico en el cual los dos anillos se seleccionan independientemente de los sistemas de anillo monocíclico definidos anteriormente en ii), iii), iv) y v), en donde los dos anillos están fusionados, enlazados directamente el uno al otro, o están separados el uno del otro mediante un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, S(O)_t o alquileo C₁-C₆ que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos internos o terminales seleccionados de oxígeno, azufre y NR²⁷ y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo y alcoxi C₁-C₆,

estando el sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de oxígeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, NR⁴⁷R⁴⁸, NO₂, OSO₂R⁴⁹, CO₂R⁵⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR⁵¹R⁵², C(S)NR⁵³R⁵⁴, SC(=NH)NH₂, NR⁵⁵C(=NH)NH₂, S(O)_vR²¹, SO₂NR⁵⁶R⁵⁷, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F y alquilo C₁-C₃ sustituido con SO₂R⁵⁸ o con uno o más átomos de F; estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido además con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquilio C₁-C₆ y -C(O)NR²²R²³;

o R⁵ también puede representar H;

R²⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ o alcocicarbonilo C₁-C₆;

R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; estando dicho grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, alcoxi C₁-C₃ y CONR⁵⁹R⁶⁰;

R³⁷ y R³⁸ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanilo C₂-C₆;

R⁴⁷ y R⁴⁸ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo, alcanilo C₂-C₆, S(O)_qR⁶¹ o SO₂NR⁶²R⁶³; estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido además por halógeno, CN, alcoxi C₁-C₄ o CONR⁶⁴R⁶⁵;

R⁴¹ y R⁶¹ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

t es 0, 1 o 2;

w es 0, 1 o 2;

x es 0, 1 o 2;

v es 0, 1 o 2;

R¹⁶, R¹⁷, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R³¹, R³², R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-10-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 403/04

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): HANSEN, Peter; IVARSSON, Marianne; LAWITZ, Karolina; LÖNN, Hans; NIKITIDIS, Antonios y RAY, Asim.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/798,784

08-05-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-12-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **15-11-07**

Fecha de presentación de la solicitud: 07-05-07

N° publicación: **WO 2007/129963 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000442**

(54) Título: **DERIVADOS DE 2-PIRAZINONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD O CONDICIÓN EN LA CUAL ES BENÉFICA
LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD ELASTASA DE NEUTRÓFILOS**

DÉRIVADOS DE 2-PIRAZINONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD O CONDICIÓN EN LA CUAL ES BENÉFICA LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD ELASTASA DE NEÚTRÓFILOS



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, 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	WO 2005026123 A1 (ASTRAZENECA AB), 24 March 2005 (24.03.2005) --	1-17
X	WO 2005026124 A1 (ASTRAZENECA AB), 24 March 2005 (24.03.2005) --	1-17
A	WO 2004043924 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 May 2004 (27.05.2004) --	1-17
A	WO 2005021512 A1 (ASTRAZENECA AB), 10 March 2005 (10.03.2005) --	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 application or patent 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

28 August 2007

Date of mailing of the international search report

05-09-2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/ELY

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000442

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006098683 A1 (ASTRAZENECA AB), 21 Sept 2006 (21.09.2006) --	1-17
P,X	WO 2006098684 A1 (ASTRAZENECA AB), 21 Sept 2006 (21.09.2006) -- -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000442

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. ☒ Claims Nos.: 15-17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 15-17 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000442

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

International patent classification (IPC)

C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **CVNNPNREHM**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000442

WO	2005026123	A1	24/03/2005	AU	2004272484	A	24/03/2005
				BR	PI0414548	A	07/11/2006
				CA	2538405	A	24/03/2005
				CN	1882542	A	20/12/2006
				EP	1663973	A	07/06/2006
				IS	8381	A	28/03/2006
				JP	2007505901	T	15/03/2007
				KR	20060087569	A	02/08/2006
				MX	PA06002724	A	06/06/2006
				NO	20061660	A	11/04/2006
				SE	0302486	D	00/00/0000

WO	2005026124	A1	24/03/2005	AU	2004272485	A	24/03/2005
				BR	PI0414570	A	07/11/2006
				CA	2538410	A	24/03/2005
				CN	1856467	A	01/11/2006
				EP	1663974	A	07/06/2006
				IS	8394	A	31/03/2006
				JP	2007505902	T	15/03/2007
				KR	20060096995	A	13/09/2006
				MX	PA06002723	A	06/06/2006
				NO	20061700	A	18/04/2006
				SE	0302487	D	00/00/0000
				US	20070043036	A	22/02/2007

WO	2004043924	A1	27/05/2004	AT	325096	T	15/06/2006
				AU	2003276802	A,B	03/06/2004
				BR	0316081	A	27/09/2005
				CA	2504766	A	27/05/2004
				CN	1711243	A	21/12/2005
				DE	60305061	D,T	07/12/2006
				DK	1562902	T	14/08/2006
				EP	1562902	A,B	17/08/2005
				SE	1562902	T3	
				ES	2262029	T	16/11/2006
				HK	1079200	A	06/10/2006
				IS	7867	A	26/05/2005
				JP	2006513261	T	20/04/2006
				KR	20050086516	A	30/08/2005
				MX	PA05004818	A	22/07/2005
				NO	20052818	A	11/07/2005
				NZ	539787	A	30/11/2006
				PL	376957	A	09/01/2006
				PT	1562902	T	31/08/2006
				RU	2005113168	A	20/01/2006
				SE	0203348	D	00/00/0000
				SI	1562902	T	31/08/2006
				US	20060035938	A	16/02/2006
				AU	2003210096	A	22/09/2003
				EP	1483813	A	08/12/2004
				JP	2005520328	T	07/07/2005
				SE	0300388	D	00/00/0000
				US	20050202679	A	15/09/2005
				SE	0302120	D	00/00/0000

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/07/2007

International application No.

PCT/SE2007/000442

WO	2005021512	A1	10/03/2005	CN	1845909 A	11/10/2006
				EP	1660460 A	31/05/2006
				JP	2007504127 T	01/03/2007
				SE	0302324 D	00/00/0000
				US	20060270666 A	30/11/2006

WO	2006098683	A1	21/09/2006	AR	053180 A	25/04/2007
				WO	2006098684 A	21/09/2006

WO	2006098684	A1	21/09/2006	AR	053180 A	25/04/2007
				WO	2006098683 A	21/09/2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/129963 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 403/04 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000442

(22) International Filing Date: 7 May 2007 (07.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/798,784 8 May 2006 (08.05.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HANSEN, Peter** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **IVARSSON, Marianne** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **LAWITZ, Karolina** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **LÖNN, Hans** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **NIKITIDIS, Antonios** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **RAY, Asim** [IN/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(74) Agent: **ASTRAZENECA AB**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

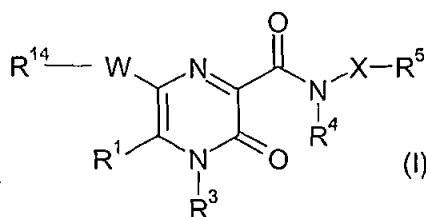
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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.

(54) Title: 2-PYRAZINONE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF DISEASE OR CONDITION IN WHICH INHIBITION OF NEUTROPHIL ELASTASE ACTIVITY IS BENEFICIAL.



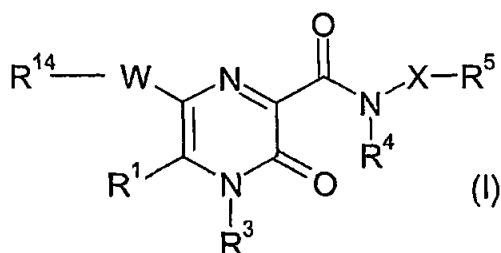
(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (I) wherein R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} , X and W are as defined in the specification and optical isomers, racemates and tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof; together with processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy. The compounds are inhibitors of human neutrophil elastase.

WO 2007/129963 A1

**DERIVADOS DE 2-PIRAZINONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD O CONDICIÓN EN LA CUAL ES BENÉFICA LA INHIBICIÓN DE
LA ACTIVIDAD ELASTASA DE NEUTRÓFILOS.**

5 RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención provee compuestos de fórmula (I) en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R¹⁴, X y W son como se define en la descripción, e isómeros ópticos, racematos y tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; junto con procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los
10 contienen y su uso en terapia. Los compuestos son inhibidores de la elastasa de neutrófilos.



DERIVADOS DE 2-PIRAZINONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD O CONDICIÓN EN LA CUAL ES BENEFICIA LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD ELASTASA DE NEUTRÓFILOS.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con derivados de la 2-pirazinona, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

- 10 Las elastasas son posiblemente las enzimas más destructivas en el cuerpo, que tienen la habilidad de degradar virtualmente todos los componentes del tejido conectivo. La degradación proteolítica no controlada mediante elastasas ha sido implicada en varias condiciones patológicas. La elastasa de neutrófilos humana (hNE, por sus siglas en inglés), un miembro de la superfamilia de quimotripsinas
- 15 de serinas proteasas es una enzima de 33kDa almacenada en los gránulos azurofílicos de los neutrófilos. En los neutrófilos la concentración de NE excedió 5mM y se ha estimado que su cantidad celular total es de hasta 3pg. Después de la activación, la NE es liberada rápidamente desde los gránulos hacia el espacio extracelular con alguna porción remanente enlazada a la membrana plasmática
- 20 del neutrófilo. (Ver Kawabat y cols. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10). La función fisiológica intracelular principal de la NE es la degradación de moléculas orgánicas extrañas fagocitadas por neutrófilos, mientras que el blanco principal para la elastasa extracelular es la elastina (Janoff y Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155). La NE es única, en comparación con otras proteasas (por
- 25 ejemplo, proteinasa 3) puesto que tiene la habilidad de degradar casi toda la matriz extracelular y proteínas del plasma que son clave (Ver Kawabat y cols., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10). Esta degrada un amplio rango de proteínas de la matriz extracelular tales como elastina, colágenos de tipo 3 y tipo 4, laminina, fibronectina, citoquinas, etc. (Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig.
- 30 Drugs, 11, 965-980). La NE es un mediador principal común de muchos cambios patológicos vistos en enfermedades pulmonares crónicas incluyendo daño epitelial (Stockley, R. A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113).

- El papel destructivo de la NE se solidificó hace casi 40 años cuando Laurell y Eriksson reportaron una asociación de la obstrucción crónica al flujo aéreo y el
- 35 enfisema con deficiencia de antitripsina α_1 de suero (Laurell y Eriksson, 1963,

Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140). Posteriormente se determinó que la antitripsina α_1 es el inhibidor endógeno más importante de la NE humana. Se cree que el desequilibrio entre la NE humana y la antiproteasa endógena ocasiona un exceso de NE humana en tejidos pulmonares lo que es considerado como un factor patogénico principal en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La NE humana en exceso muestra un prominente perfil destructivo y participa de manera activa en la destrucción de las estructuras pulmonares normales, seguida del alargamiento irreversible de los espacios aéreos respiratorios, como se puede ver principalmente en el enfisema. Hay un incremento en el reclutamiento de neutrófilos dentro de los pulmones, que está asociado con la carga incrementada de elastasa en el pulmón y enfisema en ratones deficientes en inhibidor de proteinasa- α_1 (Cavarra y cols., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280). Los individuos con mayores niveles del complejo inhibidor de proteasa NE- α_1 en el fluido del lavado broncoalveolar muestran una disminución significativamente acelerada de las funciones pulmonares en comparación con aquellos con niveles menores (Betsuyaku y cols. 2000, Respiration, 67, 261-267). En las ratas, la instilación de la NE humana mediante la tráquea causa hemorragia del pulmón, acumulación de neutrófilos durante la fase aguda y cambios enfisematosos durante la fase crónica (Karaki y cols., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500). Los estudios han mostrado que la fase aguda del enfisema pulmonar y la hemorragia pulmonar causada por la NE en hamsters puede inhibirse mediante el pre-tratamiento con inhibidores de la NE (Fujie y cols., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167).

La inflamación de las vías aéreas con predominancia de neutrófilos y la obstrucción mucosa de las vías aéreas son características patológicas principales de la EPOC, incluyendo fibrosis quística y bronquitis crónica. La NE daña la producción de mucina, llevando a la obstrucción mucosa de las vías aéreas. Se reportó que la NE incrementa la expresión del gen principal de mucina respiratoria, MUC5AC (Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452). La administración en aerosol de la NE a conejillos de indias produce daño epitelial extensivo dentro de los 20 minutos después del contacto (Suzuki y cols., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411). Adicionalmente la NE reduce la frecuencia de barrido ciliar del epitelio respiratorio humano *in vitro* (Smallman y cols., 1984, Thorax, 39, 663-667) lo cual es consistente con el aclaramiento mucociliar reducido que se ve en los pacientes con EPOC (Currie y cols., 1984, Thorax, 42, 126-130). En hámsters, la instilación de la NE dentro de las vías aéreas lleva a hiperplasia glandular mucosa (Lucey y cols., 1985, Am.

Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366). También se ha implicado un papel de la NE en la hipersecreción de mucosa en el asma. En un modelo de asma aguda en conejillos de indias sensibilizados con un alérgeno, un inhibidor de la NE previno la desgranulación de células caliciformes e hipersecreción de mucosidad (Nadel y cols., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196).

La NE también ha mostrado tener un papel en la patogénesis de la fibrosis pulmonar.

La NE: El complejo inhibidor de la proteinasa- $\alpha 1$ es incrementado en el suero de los pacientes con fibrosis pulmonar, lo que se correlaciona con los parámetros clínicos en estos pacientes (Yamanouchi y cols., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125). En un modelo murino de fibrosis pulmonar humana, un inhibidor de la NE redujo la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Taooka y cols., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265). Adicionalmente, los investigadores han mostrado que los ratones deficientes en NE son resistentes a la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Dunsmore y cols., 2001, Chest, 120, 35S-36S). En pacientes que progresaron a SDRA se encontró que el nivel plasmático de NE era elevado lo que implica la importancia de la NE en la patogénesis temprana de la enfermedad SDRA (Donnelly y cols., 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-1433). Los niveles de antiproteasas y la NE acompañada con antiproteasa se incrementan en el área de cáncer pulmonar (Marchandise y cols., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629). Estudios recientes han mostrado que el polimorfismo en la región del promotor del gen de la NE está asociado con el desarrollo de cáncer pulmonar (Taniguchi y cols., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120).

El daño pulmonar agudo causado por endotoxina en animales experimentales está asociado con altos niveles de la NE (Kawabata, y cols., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018). En ratones, se ha mostrado que la inflamación pulmonar aguda causada por la inyección intratraqueal de lipopolisacárido eleva la actividad de la NE en el fluido de lavado broncoalveolar, lo que es significativamente inhibido por un inhibidor de NE (Fujie y cols., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125; Yasui, y cols., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299). La NE también juega un papel importante en el incremento de la permeabilidad microvascular pulmonar inducida por neutrófilos observada en un modelo de daño pulmonar agudo causado por el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y acetato de forbol miristato (PMA) en pulmones de conejo perfundidos aislados (Miyazaki y cols., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94).

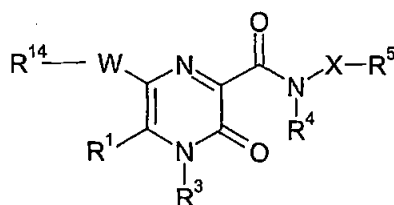
También se ha sugerido un papel de la NE en el engrosamiento de la pared vascular pulmonar inducida por monocrotolina e hipertrofia cardíaca (Molteni y cols., 1989, *Biochemical Pharmacol.* 38, 2411-2419). El inhibidor de la serina elastasa revierte la hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina y el remodelado en arterias pulmonares de rata (Cowan y cols., 2000, *Nature Medicine*, 6, 698-702). Los estudios recientes han mostrado que la serina elastasa, esto es, la NE o la elastasa vascular son importantes en la muscularización de las pequeñas arterias pulmonares en conejillos de indias inducida por el humo del cigarrillo (Wright y cols, 2002, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 166, 954-960).

La NE juega un papel clave en el daño isquémico cerebral experimental (Shimakura y cols., 2000, *Brain Research*, 858, 55-60), lesión pulmonar por isquemia-reperfusión (Kishima y cols., 1998, *Ann. Thorac. Surg.* 65, 913-918) e isquemia del miocardio en corazón de ratas (Tiefenbacher y cols., 1997, *Eur. J. Physiol.*, 433, 563-570). En enfermedades inflamatorias del intestino, por ejemplo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, los niveles de NE en el plasma aumentan de manera significativa con respecto al normal (Adeyemi y cols., 1985, *Gut*, 26, 1306-1311). Adicionalmente, también se ha asumido que la NE está involucrada en la patogénesis de la artritis reumatoide (Adeyemi y cols., 1986, *Rheumatol. Int.*, 6, 57). En ratones, el desarrollo de la artritis inducida por colágeno es suprimida por un inhibidor de la NE (Kakimoto y cols., 1995, *Cellular Immunol.* 165, 26-32).

Por consiguiente, la NE humana es conocida como una de las serina proteasas más destructivas y ha sido implicada en una variedad de enfermedades inflamatorias. El importante inhibidor endógeno de la NE humana es la antitripsina- α_1 . Se cree que el desequilibrio entre la NE humana y la antiproteasa origina un exceso de la NE humana lo que resulta en la destrucción no controlada de tejidos. El balance proteasa/antiproteasa puede ser alterado por una disponibilidad disminuida de antitripsina- α_1 ya sea mediante la inactivación por oxidantes tales como humo de cigarrillo, o como resultado de una inhabilidad genética para producir suficientes niveles de suero. Se ha implicado a la NE humana en la promoción o exacerbación de un número de enfermedades tales como enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide e hipertensión pulmonar.

Revelación de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se provee por lo tanto un compuesto de Fórmula (I)



(I)

En donde

5 **R¹** representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

W representa un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocíclico está
10 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, NR¹⁰R¹¹, C≡CR¹⁵, CONR¹⁶R¹⁷, CHO, alcanoilo C₂-C₄, S(O)_xR¹⁸ y OSO₂R¹⁹;

R¹⁴ representa fenilo o un anillo heteroarómico de 6 miembros que
15 comprende de 1 a 3 átomos de nitrógeno del anillo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, alcanoilo C₂-C₄, S(O)_pR³³ y OSO₂R³⁴;

20 **R¹⁰**, **R¹¹**, **R¹²** y **R¹³** representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanoilo C₂-C₆; o el grupo -NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³ juntos representan un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que opcionalmente incorpora un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR²⁶;

R¹⁵ y **R³⁰** representan independientemente H, alquilo C₁-C₃ o Si(CH₃)₃;

25 **R¹⁸**, **R¹⁹**, **R³³** y **R³⁴** representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de F;

R^3 representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 , nitro, metilcarbonilo, NR³⁵R³⁶, alquilo C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de F o alcoxi C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de F;

R^{35} y R^{36} representan independientemente H o alquilo C_1-C_3 ; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más átomos de F;

R^4 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de fluoro, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ;

X representa un enlace sencillo, O, NR²⁴ o un grupo alquileo- C_1-C_6 -Y-, en donde Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, NR²⁴ o S(O)_w; y estando dicho alquileo opcionalmente sustituido además con OH, halógeno, CN, NR³⁷R³⁸, alcoxi C_1-C_3 , CONR³⁹R⁴⁰, CO₂R⁶⁶, SO₂R⁴¹ y SO₂NR⁴²R⁴³;

o R^4 y X están enlazados juntos de tal manera que el grupo -NR⁴X junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR⁴⁴; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 o NR⁴⁵R⁴⁶; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con OH;

R^5 representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

- i) fenoxi,
- ii) fenilo,
- iii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- iv) un anillo cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, o
- v) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de oxígeno, S(O)_r y NR²⁰, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se puede reemplazar opcionalmente por un grupo carbonilo

o R^5 representa un sistema de anillo bicíclico en el que los dos anillos se seleccionan independientemente de los sistemas de anillo monocíclico definidos anteriormente en ii), iii), iv) y v), en donde los dos anillos están fusionados,

enlazados directamente el uno al otro o están separados el uno del otro mediante un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, $S(O)_t$ o alquileo C_1-C_6 , comprendiendo opcionalmente uno o más heteroátomos internos o terminales seleccionados de oxígeno, azufre, y NR^{27} y está opcionalmente sustituido con al
5 menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo y alcoxi C_1-C_6 ,

estando el sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de oxígeno, CN, OH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, $NR^{47}R^{48}$, NO_2 , OSO_2R^{49} , CO_2R^{50} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{51}R^{52}$, $C(S)NR^{53}R^{54}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{55}C(=NH)NH_2$, $S(O)_vR^{21}$,
10 $SO_2NR^{56}R^{57}$, alcoxi C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de F y alquilo C_1-C_3 sustituido con SO_2R^{58} o con uno o más átomos de F; estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido además con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 y $-C(O)NR^{22}R^{23}$;

o R^5 también puede representar H;

15 R^{20} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 o alcoxicarbonilo C_1-C_6 ;

R^{21} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ; estando dicho grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, alcoxi C_1-C_3 y
20 $CONR^{59}R^{60}$;

R^{37} y R^{38} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , formilo o alcanilo C_2-C_6 ;

R^{47} y R^{48} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , formilo, alcanilo C_2-C_6 , $S(O)_qR^{61}$ o $SO_2NR^{62}R^{63}$; estando dicho grupo alquilo
25 opcionalmente sustituido además con halógeno, CN, alcoxi C_1-C_4 o $CONR^{64}R^{65}$;

R^{41} y R^{61} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

30 r es 0, 1 ó 2;

t es 0, 1 ó 2;

w es 0, 1 ó 2;

x es 0, 1 ó 2;

v es 0, 1 ó 2;

5 $R^{16}, R^{17}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{31}, R^{32}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}$ y R^{66} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique de otra manera, un grupo sustituyente alquilo, alquenilo o alquinilo o un fragmento alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. De manera similar, un grupo alquilenilo puede ser lineal o ramificado.

15 En la definición de W, el sistema de anillo heterocíclico de 5 miembros puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas y puede por consiguiente ser un sistema de anillo saturado o un sistema de anillo parcialmente insaturado o un sistema de anillo completamente insaturado.

R^1 representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo).

20 En una realización de la invención, R^1 representa un grupo alquilo C₁-C₄ o C₁-C₂, en particular un grupo metilo.

25 W representa un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno (e.g. flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo C₁-C₄ (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o tert-butilo), alcoxi C₁-C₄ (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi o tert-butoxi), ciano, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F (e.g. CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CF₃, CF₂CF₃, CH(CF₃)₂ y CH₂CH₂CF₃), alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F (e.g. OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₂F, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃,

30

OCH(CF₃)₂ y OCH₂CH₂CF₃), NR¹⁰R¹¹, C≡CR¹⁵-C(O)NR¹⁶R¹⁷, CHO, alcanoilo C₂-C₄ (e.g. metilcarbonilo (acetilo), etilcarbonilo, n-propilcarbonilo o isopropilcarbonilo), -S(O)_xR¹⁸, y OSO₂R¹⁹.

En una realización, el grupo R¹⁴ y el anillo de pirazinona están enlazados al
5 anillo de 5 miembros W en una relación 1,2.

En una realización, W representa un anillo heteroarómico de 5 miembros, especialmente un anillo heteroarómico de 5 miembros no sustituido.

Ejemplos de sistemas de anillo heterocíclico de 5 miembros que pueden ser usados, que pueden ser saturados o parcialmente insaturados o totalmente
10 insaturados incluyen cualquiera de pirrolidinilo, tetrahidrofurano, pirrolina, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinonilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolidinilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, furazanilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los sistemas de anillo preferidos para el grupo W incluyen pirazolilo,
15 tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo.

En una realización, W representa pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En una realización, W representa pirazolilo o triazolilo.

R¹⁴ representa fenilo o un anillo heteroarómico de 6 miembros que
20 comprende de 1 a 3 (e.g. uno, dos o tres) átomos de nitrógeno del anillo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un (e.g. uno, dos, tres o cuatro) sustituyente seleccionado de halógeno (e.g. flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo C₁-C₄ (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o tert-butilo), alcoxi C₁-C₄ (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi o tert-
25 butoxi), CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F (e.g. CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CF₃, CF₂CF₃, CH(CF₃)₂ y CH₂CH₂CF₃), alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F (e.g. OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₂F, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCH(CF₃)₂ y OCH₂CH₂CF₃), NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, alcanoilo C₂-C₄ (e.g. metilcarbonilo (acetilo), etilcarbonilo, n-
30 propilcarbonilo o isopropilcarbonilo), S(O)_pR³³ y OSO₂R³⁴.

Ejemplos de un anillo heteroaromático de 6 miembros que comprende 1 a 3 átomos de nitrógeno del anillo incluyen piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Un sistema de anillo preferido es piridinilo.

En una realización, un sustituyente en el anillo aromático del grupo R^{14} debe estar en la posición 4- (para) con respecto al grupo W.

En una realización de la invención, R^{14} representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que comprende de 1 a 3 átomos de nitrógeno del anillo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de F, Cl, CN y CF_3 .

En una realización de la invención, R^{14} representa fenilo o piridinilo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de F, Cl, CN y CF_3 .

En una realización de la invención, R^{14} representa un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN y CF_3 .

En una realización de la invención, R^{14} representa fenilo o piridinilo; estando dicho anillo 4- (para) sustituido con F, Cl o CN y opcionalmente sustituido adicionalmente.

En una realización de la invención, R^{14} representa fenilo o piridinilo; estando dicho anillo 4- (para) sustituido con F, Cl o CN.

R^3 representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 3 (e.g. uno, dos o tres) heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un (e.g. uno, dos, tres o cuatro) sustituyente seleccionado de halógeno (e.g. flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo C_1-C_6 (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo), ciano, alcoxi C_1-C_6 (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), nitro, metilcarbonilo, $NR^{35}R^{36}$, alquilo C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de F (e.g. CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $CH(CF_3)_2$ y $CH_2CH_2CF_3$) y alcoxi C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de F (e.g. OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_2F , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $OCH(CF_3)_2$ y $OCH_2CH_2CF_3$).

En una realización, R^3 representa un anillo fenilo o piridinilo sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes) seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo y metilcarbonilo.

- 5 En una realización, R^3 representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, ciano, nitro y trifluorometilo.

En otra realización, R^3 representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro y trifluorometilo.

- 10 Incluso en otra realización, R^3 representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo (preferiblemente en la posición meta).

Incluso en otra realización, R^3 representa un grupo fenilo sustituido en la posición meta con Br, Cl, CF_3 o CN.

- 15 R^4 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno o dos sustituyentes) seleccionados independientemente de fluoro, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi).

- 20 En una realización, R^4 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo y alcoxi C_1-C_4 .

En otra realización, R^4 representa hidrógeno.

- 25 En una realización de la invención, X representa un enlace sencillo o un grupo -alquileo C_1-C_6-Y , en donde Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, NR^{24} o $S(O)_w$; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido además con OH, halógeno, CN, $NR^{37}R^{38}$, alcoxi C_1-C_3 , $CONR^{39}R^{40}$, CO_2R^{66} , SO_2R^{41} y $SO_2NR^{42}R^{43}$.

- 30 En una realización de la invención, X representa un enlace sencillo o un grupo -alquileo C_1-C_6-Y , en donde Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, NR^{24} o $S(O)_w$; estando dicho alquileo opcionalmente sustituido además con OH, halógeno, CN, $NR^{37}R^{38}$, alcoxi C_1-C_3 , $CONR^{39}R^{40}$, SO_2R^{41} y $SO_2NR^{42}R^{43}$.

En una realización de la invención, X representa a grupo -alquileo C₁-C₆-Y-, y Y representa un enlace sencillo y el fragmento alquileo es un C₁-C₆ o C₁-C₄ lineal o ramificado o alquileo C₁-C₂, opcionalmente sustituido con OH, halógeno, CN, CO₂R⁶⁶ o alcoxi C₁-C₃.

5 En una realización de la invención, X representa un grupo -alquileo C₁-C₆-Y-, y Y representa un enlace sencillo y el fragmento alquileo es alquileo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con OH, halógeno, CN o alcoxi C₁-C₃.

10 En otra realización de la invención, X representa alquileo C₁-C₂ no sustituido, particularmente metileno.

En otra realización de la invención, X representa un enlace sencillo.

En una realización de la invención, R⁴ y X están enlazados de tal manera que el grupo -NR⁴X junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR⁴⁴; 15 estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o NR⁴⁵R⁴⁶; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con OH.

Los ejemplos de un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR⁴⁴ incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y perhidroazepina.

20 R⁵ representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

- i) fenoxi,
- ii) fenilo,
- iii) un anillo heteroarómico de 5 ó 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo del anillo (e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo) seleccionado independientemente de 25 nitrógeno, oxígeno y azufre,
- iv) un anillo cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, o
- v) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende al menos un heteroátomo del anillo (e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo) seleccionado 30 independientemente de oxígeno, S(O)_r y NR²⁰, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo pueden ser reemplazados opcionalmente con un grupo carbonilo,

o R^5 representa un sistema de anillo bicíclico en el que los dos anillos se seleccionan independientemente de los sistemas de anillo monocíclico definidos en ii), iii), iv) y v) anteriormente, en donde los dos anillos están fusionados, enlazados directamente el uno al otro o separados el uno del otro mediante un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, $S(O)_t$ o alquileo C_1-C_6 que comprende opcionalmente uno o más (e.g. uno o dos) heteroátomos internos o terminales seleccionados de oxígeno, azufre y NR^{27} y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno o dos sustituyentes) seleccionados independientemente de hidroxilo, oxo y alcoxi C_1-C_6 (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi); el sistema de anillo monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido (en un átomo del anillo) con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes) seleccionado independientemente de oxígeno (e.g. para formar un N-óxido), CN, OH, alquilo C_1-C_6 (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alcoxi C_1-C_6 (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), halógeno (e.g. flúor, cloro, bromo o yodo), $NR^{47}R^{48}$, NO_2 , OSO_2R^{49} , CO_2R^{50} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{51}R^{52}$, $C(S)NR^{53}R^{54}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{55}C(=NH)NH_2$, $-S(O)_VR^{21}$, $SO_2NR^{56}R^{57}$, alcoxi C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de F (e.g. OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_2F , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $OCH(CF_3)_2$ y $OCH_2CH_2CF_3$) y alquilo C_1-C_3 sustituido con SO_2R o con uno o más átomos de F (e.g. $CH_2SO_2R^{58}$, $CH_2CH_2SO_2R^{58}$, $CH(SO_2R^{58})CH_3$, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $CH(CF_3)_2$ y $CH_2CH_2CF_3$); estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido además con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), alquiltio C_1-C_6 (e.g. metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, tert-butiltio, n-pentiltio o n-hexiltio) y $-C(O)NR^{22}R^{23}$;

o R^5 también puede representar hidrógeno.

Ejemplos de un anillo heteroarómico de 5 ó 6 miembros incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los anillos heteroarómicos preferidos incluyen isoxazolilo, piridinilo, imidazolilo y triazolilo.

A menos que se indique de otra manera, un "anillo cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado" denota un anillo cicloalquilo no aromático de 3 a 6

miembros que incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Un anillo cicloalquilo preferido es ciclopropilo.

5 A menos que se indique de otra manera, un "anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado" como se especificó anteriormente denota un anillo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros que opcionalmente incorpora uno o más enlaces dobles y opcionalmente incorpora uno o más enlaces dobles y opcionalmente incorpora un grupo carbonilo, ejemplos de los cuales incluyen tetrahidrofuranilo, tetrametilensulfonilo, tetrahidropiranilo, 4-oxo-
10 4H-piranilo (4H-piran-4-onilo), pirrolidinilo, 3-pirrolinilo, imidazolidinilo, 1,3-dioxolanilo (1,3-dioxaciclopentanilo), piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, perhidroazepinilo (hexametileno iminilo), pirrolidonilo y piperidonilo. Un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado preferido es pirrolidonilo.

15 Ejemplos de sistemas de anillo bicíclicos en los cuales los dos anillos están fusionados, enlazados directamente el uno al otro o separados el uno del otro mediante un grupo enlazante incluyen bifenilo, tienilfenilo, pirazolilfenilo, fenoxifenilo, fenilciclopropilo, naftilo, indanilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo,
20 bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isoquinolilo, cromanilo, indenilo, quinazolilo, quinoxalilo, cromanilo, isocromanilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, quinuclidilo, tetrahidronaftilo, dihidrobenzofuranilo, morfolina-4-ilfenilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxinilo y 3,4-dihidro-isocromenilo.

25 En una realización de la invención, R^5 representa un sistema de anillo monocíclico sustituido como se definió anteriormente.

En otra realización de la invención, R^5 representa un sistema de anillo bicíclico sustituido como se definió anteriormente.

En otra realización de la invención, R^5 representa H.

30 En una realización adicional de la invención, R^5 representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

- i) fenoxi,
- ii) fenilo,

- iii) un anillo heteroarómico de 5 ó 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- iv) un anillo cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, o
- 5 v) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que comprende uno o dos heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de oxígeno, S(O)_r y NR²⁰, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo;
- 10 o R⁵ representa un sistema de anillo bicíclico en el que los dos anillos se seleccionan independientemente de los sistemas de anillo monocíclico definidos anteriormente en ii), iii), iv) y v), en donde los dos anillos están fusionados, enlazados directamente el uno al otro o separados el uno del otro mediante un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, metileno y S(O)_i;
- 15 El sistema de anillo monocíclico o bicíclico está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de OH, -S(O)_vR²¹ y alquilo C₁-C₄.

En una realización adicional de la invención, R⁵ representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de fenilo o un anillo heteroarómico de 5 ó 6 miembros
 20 que comprende uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, estando el sistema de anillo monocíclico sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -S(O)_vR²¹ y alquilo C₁-C₄.

En una realización adicional de la invención, R⁵ representa fenilo o piridinilo
 25 sustituido con by -S(O)_vR²¹ en donde v representa el entero 2.

En una realización adicional de la invención, R⁵ representa fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -S(O)_v R²¹ y alquilo C₁-C₄.

En una realización adicional de la invención, R⁵ representa H.

30 En una realización adicional de la invención, R⁵ representa un anillo cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido, particularmente ciclopropilo.

En una realización, x es 2.

En una realización, p es 2.

En una realización, R^{10} y R^{11} representan independientemente H, alquilo C_1-C_3 o alquilcarbonilo C_2-C_3 .

En una realización, R^{12} y R^{13} representan independientemente H, alquilo C_1-C_3 o alquilcarbonilo C_2-C_3 .

En una realización adicional, R^{20} representa hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonilo (acetilo), etilcarbonilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

En una realización, v es 2.

R^{21} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o cicloalquilo C_3-C_8 (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctil); estando dicho grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, alcoxi C_1-C_3 y $CONR^{59}R^{60}$.

En una realización de acuerdo con la invención, R^{21} representa alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 .

En otra realización, R^{21} representa alquilo C_1-C_3 (particularmente metilo, etilo o isopropilo) o ciclopropilo.

En otra realización, R^{41} representa alquilo C_1-C_3 (particularmente metilo, etilo o isopropilo) o ciclopropilo.

En una realización de la invención, R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{30} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{47} , R^{48} , R^{61} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{31} , R^{32} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{66} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , particularmente metilo, etilo, 1-propilo o 2-propilo.

En una realización de la invención, R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{30} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{47} , R^{48} , R^{61} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{31} , R^{32} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{66} representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización de la invención, R^{66} representa hidrógeno.

En una realización de la invención,

R¹ representa metilo;

W representa un anillo heteroarómico de 5 miembros, y el grupo **R¹⁴** y el anillo de 2-pirazinona están enlazados al anillo de 5 miembros **W** en una relación 1,2;

R¹⁴ representa fenilo o piridinilo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de F, Cl, CN y CF₃;

R³ representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, ciano, nitro o trifluorometilo;

R⁴ representa hidrógeno;

X representa alquileo C₁-C₂ no sustituido, particularmente metileno; y

R⁵ representa fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -S(O)_vR²¹ y alquilo C₁-C₄ en donde v representa el entero 2.

En una realización de la invención,

R¹ representa metilo;

W representa un anillo heteroarómico de 5 miembros, y el grupo **R¹⁴** y el anillo de 2-pirazinona están enlazados al anillo de 5 miembros **W** en una relación 1,2;

R¹⁴ representa fenilo o piridinilo; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de F, Cl, CN y CF₃;

R³ representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, ciano, nitro o trifluorometilo;

R⁴ representa hidrógeno;

X representa alquileo C₁-C₂ no sustituido, particularmente metileno; y

R⁵ representa H.

En una realización de la invención,

R¹ representa metilo;

W representa un anillo pirazolilo o triazolilo, y el grupo **R¹⁴** y el anillo de 2-pirazinona están enlazados al anillo de 5 miembros **W** en una relación 1,2;

R¹⁴ representa fenilo o piridinilo; estando dicho anillo 4-(para) sustituido con
5 F, Cl o CN;

R³ representa un grupo fenilo sustituido en la posición meta con Br, Cl, CF₃ o CN;

R⁴ representa hidrógeno;

X representa un alquileo C₁-C₄ lineal o ramificado, opcionalmente
10 sustituido con OH, halógeno, CN, CO₂R⁶⁶ o alcoxi C₁-C₃; y

R⁵ representa H.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

metilamida del ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico;

15 (5-metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico;

etilamida del ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico;

6-[1-(4-ciano-fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-
20 3,4-dihidro-pirazina-2-carboxamida;

2-[[6-[2-(4-cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-pirazina-2-carbonil]amino]acetato de tert-butilo;

metilamida del ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico;

25 metilamida del ácido 6-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico;

6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-metoxietil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;

- 5 6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;

- 10 6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;

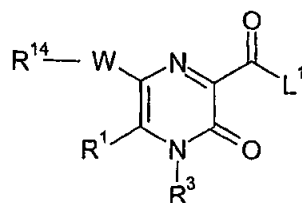
- 15 6-[1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida; y

Ácido 2-[[6-[2-(4-cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-pirazina-2-carbonil]amino]acético;

Y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

- 20 La presente invención provee adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente que comprende,

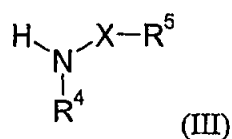
(a) Hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II)



(II)

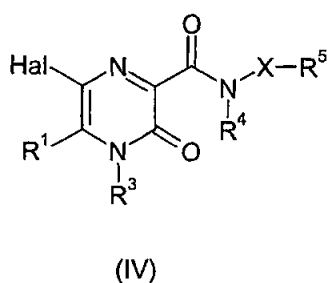
en donde L^1 representa un grupo saliente (tal como halógeno o hidroxilo) y R^1 , R^3 , R^{14} y W son como se definió en la Fórmula (I),

con un compuesto de Fórmula



5 en donde X , R^4 y R^5 son como se definió en la Fórmula (I); o

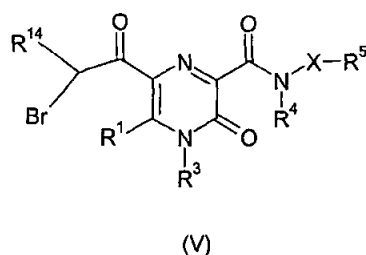
(b) Hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV)



en donde Hal representa un átomo de halógeno y X , R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definió en la Fórmula (I),

10 con un nucleófilo $R^{14}-W-M$ en donde R^{14} y W son como se definió en Fórmula (I) y M representa un grupo organo-estaño o ácido organo borónico; o

(c) cuando W representa tiazolilo u oxazolilo, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)



15

en donde X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{14} son como se definió en la Fórmula (I),

con tiourea o formamida respectivamente; y opcionalmente después de (a), (b) o (c) llevar a cabo uno o más de los siguientes:

- convertir el compuesto obtenido en un compuesto adicional de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En el proceso (a), la reacción se puede llevar a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como diclorometano o N-metilpirrolidinona a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo desde 0°C hasta el punto de ebullición del solvente. Si es necesario o deseado, se puede adicionar una base y/o un reactivo de acople tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HOAT (1-Hidroxi-7-azabenzotriazol), HOBT (hidrato de 1-Hidroxibenzotriazol) o DIEA (N,N-Diisopropiletilamina).

En el proceso (b), la reacción se puede llevar a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como DMF, NMP o tolueno o una mezcla de los mismos a temperatura elevada (i.e., sobre la temperatura ambiente, 20°C), por ejemplo, en el intervalo desde 50°C hasta 150°C y en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado tal como bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio. Si es necesario o deseado, se puede adicionar una base tal como carbonato de potasio.

En el proceso (c), la reacción se puede llevar a cabo convenientemente calentando los dos materiales de partida juntos en un solvente orgánico adecuado, tal como acetonitrilo a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo desde 50°C hasta 150°C.

Los procesos específicos para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) son revelados en la sección de Ejemplos de la presente descripción. Dichos procesos forman un aspecto de la presente invención.

Los materiales de partida necesarios, están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura o se pueden preparar utilizando técnicas conocidas. Los procesos específicos para la preparación de ciertos materiales de partida claves se revelan en la sección de Ejemplos de la presente descripción y dichos procesos forman un aspecto de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir en compuestos adicionales de Fórmula (I) utilizando procedimientos estándar.

Ciertos intermediarios de Fórmulas (II), (IV) y (V) son novedosos. Dichos intermediarios novedosos forman otro aspecto de la invención.

Aquellos versados en la materia apreciarán que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino pueden requerir ser protegidos mediante grupos protectores. Por consiguiente, la preparación de los compuestos de Fórmula (I) puede involucrar, en una etapa
5 apropiada, la adición y/o remoción de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3^{ra} edición, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley- Interscience (1999).

10 Los anteriores compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metansulfonato o p-toluensulfonato.

15 Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forma un aspecto de la presente invención. Las formas
20 enantioméricamente puras son particularmente deseadas.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de serinas proteasas tales como proteinasa 3 y elastasa pancreática y, especialmente, elastasa de neutrófilos humana, y pueden por lo tanto ser benéficos en el
25 tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones inflamatorias.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usadas en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio tales como enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por
30 fármacos (incluyendo aspirina e inducida por AINES) e inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiperreactividad de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades

relacionadas; neumonías de hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosa criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de transplante de pulmón; desórdenes trombóticos y vasculíticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis alérgica estacional (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida a virus respiratorio sincitial, influenza, coronavirus, incluyendo SARS) y adenovirus.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse también en el tratamiento de enfermedades del hueso y las articulaciones tales como artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria para, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y dolor en la espalda baja y el cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y desórdenes de los huesos tales como tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales incluyendo gota por uratos, enfermedad por depósitos de pirofosfato de calcio, e inflamación de tendón, bursal y sinovial relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto, y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de las articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de la espalda baja, fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle-Wells, y Fiebre Familiar Hiberniana, enfermedad de Kikuchi, artalgias inducidas por fármacos, tendinitis, y miopatías;

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse también en el tratamiento del dolor y el remodelamiento del tejido conectivo de desórdenes musculoesqueléticos como consecuencia de lesiones [por ejemplo lesión deportiva] o enfermedades: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía de cristales), otras enfermedades de las articulaciones (tales como degeneración de los discos intervertebrales o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelamiento de hueso (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, desorden del tejido conectivo mixto, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis).

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar también en el tratamiento de enfermedades de la piel, tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber- Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no causado por melanoma y otras lesiones displásicas; desórdenes inducidos por fármacos incluyendo erupciones por fármacos.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar también en el tratamiento de enfermedades del ojo, tales como blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis perenne y alérgica primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; desórdenes degenerativos, inflamatorios o autoinmunes que afectan la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo viral, fúngica y bacteriana.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar también en el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal tales como glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, prurito anal; enfermedad celiaca, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria y alergias relacionadas con alimentos las cuales

pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema).

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se
5 pueden usar también en el tratamiento de enfermedades del sistema
cardiovascular, tales como aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y
periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y auto-inmunes
incluyendo sarcoidé del miocardio; lesiones por isquemia-reperfusión;
endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo infecciosa (por ejemplo sifilítica);
10 vasculitis; desórdenes de las venas proximales y periféricas incluyendo flebitis y
trombosis, incluyendo trombosis profunda de las venas y complicaciones de las
venas varicosas.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se
15 pueden usar también en oncología tal como en el tratamiento de cánceres
comunes incluyendo tumores de próstata, seno, pulmón, ovario, páncreas,
intestino y colon, estómago, piel y cerebro y malignidades que afectan la médula
espinal (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como
linfoma Hodgkin y no Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de
20 enfermedades metastásicas y recurrencias de tumores, y síndromes
paraneoplásicos.

En particular, los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente
aceptables se pueden usar en el tratamiento del síndrome de dificultad
25 respiratoria aguda (SDRA), fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis
incluyendo bronquitis crónica, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva
crónica (EPOC), hipertensión pulmonar, asma incluyendo asma refractaria, rinitis,
psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis,
síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés),
30 herida crónica, cáncer, aterosclerosis, úlceras pépticas, enfermedad de Crohn,
colitis ulcerativa y lesión de la mucosa gástrica.

Más particularmente, los compuestos de Fórmula (I) y sus sales
farmacéuticamente aceptables se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad
35 pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y rinitis.

Incluso más particularmente, los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

5 Por consiguiente, la presente invención provee un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió aquí anteriormente, para su uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

10 En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales es benéfica la modulación de la actividad de la elastasa de neutrófilos.

15 En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición inflamatoria.

20 En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis incluyendo bronquitis crónica, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar, asma
25 incluyendo asma refractaria, rinitis, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés), herida crónica, cáncer, aterosclerosis, úlceras pépticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y lesión de la mucosa gástrica.

30 En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar de manera acorde.

- 5 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido de un episodio previo de, o que de otra manera se consideran en riesgo incrementado de, la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad
- 10 o condición, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas o screening genético como particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o condición.

La invención también provee un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o condición en la que es benéfica la inhibición de la actividad de la

15 elastasa de neutrófilos, el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió aquí anteriormente.

La invención provee adicionalmente un método para tratar, o reducir el riesgo de,

20 una enfermedad o condición inflamatoria que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describió aquí anteriormente.

La invención provee adicionalmente un método para tratar, o reducir el riesgo de,

25 síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis incluyendo bronquitis crónica, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar, asma incluyendo asma refractaria, rinitis, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por

30 sus siglas en inglés), herida crónica, cáncer, aterosclerosis, úlceras pépticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y lesión de la mucosa gástrica que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

La invención provee adicionalmente un método para tratar, o reducir el riesgo de, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
5 como se describió aquí anteriormente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado. La dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo desde 0.05 mg/kg hasta 100 mg/kg.

10 Los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar solos pero generalmente se administrarán en la forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de Fórmula (I) /sal (ingrediente activo) está asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la
15 selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0.05 hasta 99 % en peso (porcentaje en
20 peso), más preferiblemente desde 0.05 hasta 80 % en peso, incluso más preferiblemente desde 0.10 hasta 70 % en peso, e incluso más preferiblemente desde 0.10 hasta 50 % en peso, de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que
25 comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención provee además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención la cual comprende mezclar un compuesto de
30 Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de manera tópica (e.g. en la piel o el pulmón y/o las vías aéreas) en forma, e.g., de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como el

5 Turbuhaler®; o de manera sistémica, e.g. mediante la administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones; o mediante administración subcutánea; o mediante administración rectal en forma de supositorios; o de manera transdérmica.

10

Las formulaciones de polvo seco y los aerosoles presurizados de HFA de los compuestos de la invención, pueden ser administrados mediante inhalación nasal u oral. Para la inhalación, el compuesto está deseablemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferiblemente un diámetro medio de masa

15 de menos de 10 μm , y puede estar suspendido en una mezcla propulsora con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ o una sal del mismo, (por ejemplo ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

20

Los compuestos de la invención pueden administrarse también mediante un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser de dosis única o múltiple, y puede ser un inhalador de polvo seco activado por respiración.

25 Una posibilidad es mezclar el compuesto de la invención finamente dividido, con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar, u otro poliol. Los portadores adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacararosa, manitol; y almidón. De manera alternativa, el compuesto finamente dividido puede

30 estar recubierto con otra sustancia. La mezcla en polvo también se puede dispensar en cápsulas duras de gelatina, conteniendo cada una la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen

35 durante el procedimiento de inhalación. Con este polvo esferonizado puede llenarse el reservorio de fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, aquel conocido como el Turbuhaler® en el cual la unidad dosificadora mide la dosis

deseada la cual es luego inhalada por el paciente. Con este sistema, se entrega el ingrediente activo, con o sin una sustancia portadora, al paciente.

Para la administración oral, el compuesto de la invención se puede mezclar con
5 un adyuvante o un portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina, y similares, y luego se comprime en tabletas. Si
10 se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. De manera alternativa, la tableta se puede recubrir con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

15

Para la preparación de cápsulas suaves de gelatina, el compuesto de la invención se pueden mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas duras de gelatina pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes anteriormente mencionados para tabletas. Además, pueden rellenarse
20 cápsulas duras de gelatina con formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de
25 la invención, siendo el balance azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por aquellos versados en la materia.

30

Los compuestos de la invención pueden también administrarse en conjunto con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriormente mencionadas.

35 Por lo tanto, la invención se relaciona adicionalmente con terapias de combinación en donde se administra un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación

farmacéutica que comprende un compuesto de la invención de manera concurrente o secuencial o como una preparación combinada con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones mencionadas.

5

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no restringidas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, y síndrome inflamatorio del intestino, los compuestos de la invención, se pueden combinar
10 con los agentes mencionados abajo.

Agentes anti-inflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante AINEs) incluyendo inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 aplicados ya sea de manera tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos
15 tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donadores de óxido nítrico inhibidores de la
20 ciclooxigenasa (CINODs, por sus siglas en inglés); glucocorticosteroides (administrados ya sea mediante ruta tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intra-articular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones parenterales u orales de oro; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tales como derivados del ácido hialurónico; y
25 suplementos nutricionales tales como glucosamina.

La presente invención se relaciona con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función citoquina, (incluyendo agentes que actúan sobre los mecanismos de señalización de citoquina tales como
30 moduladores del sistema SOCS) incluyendo interferones alfa, beta, y gamma; factor de crecimiento de tipo insulina tipo I (IGF-I); interleucinas (IL) incluyendo IL1 a 23, y antagonistas o inhibidores de interleucina tales como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del
35 receptor de TNF incluyendo moléculas inmunoglobulinas (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina. Adicionalmente, la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal que tiene como blanco Linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-aLL16R y Linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función del receptor de quimiocinas tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMPs), i.e., las estromelisinas, las collagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente collagenasa-1 (MMP-1), collagenasa-2 (MMP-8), collagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activante de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituida)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739,010; un compuesto 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄, seleccionado del grupo que consiste de fenotiazin-3-1s tal como L-651,392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencencarboximidamidas tales como BIII 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima de PDE incluyendo un inhibidor
5 de la PDE4 o un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de la PDE5.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina,
10 levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicada oral, tópica o parenteralmente.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista gastroprotector
15 del receptor de histamina tipo 2.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto
20 de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alpha-1/alpha-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clordhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o
25 clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico incluyendo un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3)
30 tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista del adrenoceptor beta (incluyendo los subtipos 1-4 del receptor beta) tal como

isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol, o un enantiómero quiral de los mismos.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una
5 cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de
10 mometasona.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor nuclear de hormonas tales como los PPARs.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto
15 de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente
20 anti-inflamatorio de aplicación sistémica o tópica, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, diltanol o calcipotriol.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como
25 las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacterial tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un
30 macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicosido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y

saquinavir; un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto
 5 de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del adrenoceptor beta, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor del nivel de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de
 10 células sanguíneas tal como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación de plaquetas. La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente del CNS tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinson (tal como deprenilo,
 15 L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de la MAO-B tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de la comP tal como tasmar, un inhibidor A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la oxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco anti- Alzheimer tal como donepezilo, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de
 20 la COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa de manera central o periférica (por ejemplo un opioide o un derivado del mismo),
 25 carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, amitriptilina u otro agente antidepresivo, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no-esteroidal.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local de aplicación parenteral o tópica (incluyendo inhalado) tal
 30 como lignocaina o un derivado de la misma. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser usado en combinación con un agente anti-osteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bisfosfonato tal como alendronato.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto
 35 de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un

a: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor activante de plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de la adhesión de moléculas incluyendo antagonista VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo mesilato de Imatinib o Gefitinib), una serina / treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de quinina B₁ o B₂; (x) agente anti gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos por ejemplo factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos, (GM-CSF); (xviii) capsaicina crema; (xix) antagonista del receptor de taquiquinina NK₁ o NK₃ tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la oxido nítrico sintasa inducible (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioatractor que se expresa en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente que modula la función de los receptores tipo Toll (TLR), (xxvi) agente que modula la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API, o STATS.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse también en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento de cáncer; agentes adecuados incluyen por ejemplo:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfan o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosido, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C,

- dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxoter); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecan o una
- 5 camptotecina);
- (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un receptor de estrógenos que regula a la baja (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de
- 10 LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa tal como finasterida;
- (iii) un agente que inhibe la invasión de células de cáncer (por ejemplo un
- 15 inhibidor de metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor de uroquinasa activador de plasminogeno);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la
- 20 farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD 1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina
- 25 (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de
- 30 crecimiento vascular endotelial (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular vascular endotelial bevacizumab, un compuesto revelado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja mediante otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);
- 35 (vi) un agente de daño vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto revelado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

- (vii) un agente usado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los objetivos listados abajo, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) un agente usado en un enfoque de terapia génica, por ejemplo enfoque para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2
- 5 aberrantes, enfoques GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por genes) tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y enfoques para incrementar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica de resistencia multi-fármaco; o
- 10 (ix) un agente usado en un enfoque inmunoterapéutico, por ejemplo enfoques in-vivo y ex-vivo para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques usando células
- 15 inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas por citoquinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

De manera particular los compuestos de la invención pueden administrarse en conjunto con un segundo ingrediente activo el cual se selecciona de: a) un

20 inhibidor de a PDE4 que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;

- b) un agonista del adrenoceptor β tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenaline, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol;
- c) un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista de M1, M2
- 25 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- d) un modulador de la función del receptor de quimiocinas (tal como un antagonista del receptor CCR1 o CCR8);
- e) un inhibidor de la función quinasa;
- 30 f) un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides
- g) un agonista esteroide del receptor de glucocorticoides; y
- h) un inhibidor de proteasa (tal como un inhibidor de la MMP12 o MMP9);

La presente invención será ahora explicada mediante referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Métodos Generales

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C se registraron en un instrumento Varian Inova 400 MHz o Varian Mercury-VX 300 MHz. Los picos centrales de cloroformo-*d* (δ_H 7.27 ppm), dimetilsulfóxido-*d*₆ (δ_H 2.50 ppm), acetonitrilo-*d*₃ (δ_H 1.95 ppm) o metanol-*d*₄ (δ_H 3.31 ppm) se usaron como referencias internas. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando gel de sílice (0.040-0.063 mm, Merck). A menos que se indique de otra manera, los materiales de partida estaban disponibles comercialmente. Todos los solventes y reactivos comerciales eran de grado laboratorio y se usaron como se recibieron.

Para el análisis de CL/EM se usó el siguiente método:

Instrumento Agilent 1100; Columna Waters Symmetry 2.1 x 30 mm; Masas APCI; Velocidad de flujo 0.7 ml/min; Longitud de onda 254 nm; Solvente A: agua +TFA 0.1%; Solvente B: acetonitrilo + TFA 0.1%; Gradiente 15-95%/B 8 min, 95% B 1 min.

La cromatografía analítica se realizó en una columna Symmetry C₁₈, 2.1 x 30 mm con tamaño de partícula de 3.5 μ m, con acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético 0.1% como fase móvil en un gradiente de 5% a 95% de acetonitrilo durante 8 minutos a un flujo de 0.7 ml/min.

Las abreviaturas o términos utilizados en los ejemplos tienen los siguientes significados:

THF: Tetrahidrofurano

DCM: Diclorometano

DME: Dimetoxietano

DMF: N,N-Dimetilformamida

AcOEt: Acetato de etilo

DMSO: Dimetilsulfóxido

SM: Material de partida

Ej: Ejemplo

t.a. Temperatura ambiente

5

Ejemplo 1

Metilamida del ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)- 3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico

Se adicionaron 6-Bromo-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida (SM2, 0.05 g, 0.128 mmol), ácido 1-(4-cianofenil)-
10 1H-pirazol-5-borónico (SM4, 0.062 g, 0.256 mmol), Cs₂CO₃ (0.125 g, 0.384 mmol) y DME (3 ml) a un tubo de vidrio para síntesis en microondas. La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se adicionó Pd(Pbu^t₃)₂ (0.010 g). El tubo se cerró y se calentó con agitación a 110°C (150W) en un calentador de microondas durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con AcOEt (5 ml), y se filtró. La solución se
15 concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía sobre sílice para dar un material razonablemente puro que posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa para dar 0.012 g (20%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.70 (m, 1H), 7.97-7.84 (m, 6H), 7.77 (d, J= 7.8
20 Hz, 1H); 7.67 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H);

APCI-EM ^{m/z}: 479.3 [MH⁺].

Ejemplos 2 y 3

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al Ejemplo 1.

Ej	Compuesto	RMN ¹ H	m/z	SM
2	(5-metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.52 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.27 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 8.00 – 7.85 (m,	634.0	SM3 SM4

60

	dihidro-pirazina-2-carboxílico	6H), 7.81 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.63 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).		
3	etilamida del ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.69 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 7.98-7.84 (m, 6H), 7.77 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.02 (t, J=7.2 Hz, 3H).	493.1	SM4

Ejemplo 4

6-[1-(4-Ciano-fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxamida

a) 4-[1,2,3]Triazol-1-il-benzonitrilo

- 5
- Se pusieron 4-Fluorobenzonitrilo (0.847 g, 7 mmol), 1H-[1,2,3]triazol (0.483 g, 7 mmol), Cs₂CO₃ (2.27 g, 7 mmol) y DMF (8 ml) y un agitador magnético en un vial. La mezcla se calentó con agitación durante 3h a 80°C. La extracción (AcOEt/H₂O) y posterior secado (Na₂SO₄) dieron un producto crudo el cual se purificó sobre sílice dando 0.55 g (46%) del intermediario del título.
- 10
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.00 (d, J=1.2 Hz₃, 1H), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.11 (d,J=8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J=1.2 Hz, 1H).

b) 4-(5-Tributilstananil-[1,2,3]triazol-1-il)-benzonitrilo

- Se pusieron 4-[1,2,3]Triazol-1-il-benzonitrilo (0.105 g, 0.6 mmol) y THF seco (6 ml) y un agitador magnético en un recipiente. El recipiente se lavó con argón y se mantuvo bajo atmósfera inerte y se enfrió a -78°C. A esta temperatura, se
- 15
- adicionó tert-BuLi (0.36 ml, 1.7M, 0.6 mmol) gota a gota durante 1-2 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos y se adicionó Bu₃SnCl (0.19 g, 0.6 mmol) durante 1 minuto, y posteriormente se permitió que la mezcla

61

alcanzara lentamente la t.a. La mezcla cruda se purificó directamente sobre sílice (heptano: AcOEt 4:1) dando 0.12 g (43%) del estanano del título.

APCI-EM ^{m/z}: 460 [MH⁺].

c) 6-[1-(4-Ciano-fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxamida

Se pusieron 4-(5-Tributilestananil-[1,2,3]triazol-1-il)-benzonitrilo (0.15 g, 0.32 mmol), 6-bromo-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida (SM2, 0.054 g, 0.14 mmol), Pd(Pbu^t₃)₂ (10 mg) y DME (2 ml) en un tubo para síntesis en microondas. La mezcla de desgasificó con argón y se calentó en un calentador de síntesis con microondas (CEM) a 100°C (max 150W) durante 10 minutos. El solvente se removió al vacío dando un producto crudo el cual se purificó sobre sílice y posteriormente se purificó sobre HPLC preparativa. Las fracciones puras se liofilizaron dando 27 mg (41%) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.64-8.57 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.88 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.70 (d, J=4.9 Hz, 3H), 1.94 (s, 3H).

APCI-EM ^{m/z}: 480.0 [MH⁺].

Ejemplos 5 a 9

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al Ejemplo 4.

Ej	Compuesto	RMN ¹ H	m/z	SM
5	2-[[6-[2-(4-cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-pirazina-2-carbonil]amino]acetato de tert-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.17 (t, J=5.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 3H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J=5.8 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).	579.4	
6	Metilamida del ácido 6-[3-(4-	RMN ¹ H (400 MHz,	489.3	SM2

	cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico	DMSO-D ₆) δ 8.65-8.57 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.87 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 2.72 (d, $J=4.7$ Hz, 3H) 1.89 (s, 3H).		
7	metilamida del ácido 6-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-D ₆) δ 8.74-8.65 (m, 1H), 8.01-7.68 (m, 6H), 7.62-7.44 (m, 3H), 7.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.80 (s, 3H).	488.0	SM2
8	6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-metoxietil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) δ 9.01 (s, 1H), 7.90 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.63 (m, 4H), 6.68 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.31 (d, $J=9.7$ Hz, 5H), 1.86 (s, 3H).	523.0	
9	6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-hidroxil-1,1-dimetiletil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida	RMN ¹ H (400, CD ₃ CN) δ 8.98 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.61 (t, $J=8.7$ Hz, 4H), 6.68 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.27 (d, $J=10.7$ Hz, 6H).	537.1	

6-[1-(4-Cianofenil-1H-pirazol-5-il)-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida

a) ácido 5-Metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxílico

Se adicionó NaOH (1M, 6 ml) a 5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxilato de metilo (0.60 g, 1.92 mmol) disuelto en EtOH (12ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase acuosa se neutralizó mediante la adición de HCl (1M, 7 ml) a pH 6 a 7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. No se llevó a cabo ninguna purificación posterior.

10 APCI-EM m/z: 299.0 [MH⁺].

b) N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida

Se hizo reaccionar una mezcla de ácido 5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxílico (0.21 g, 0.7 mmol), HATU (0.266 g, 0.7 mmol) y Et₃N (0.293 g, 2.9 mmol) en DMF (2 ml) con dimetilamina HCl. Después de 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. No se realizó ninguna purificación adicional.

APCI-EM m/z: 326.0 [MH⁺].

c) 6-Bromo-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida

Se disolvió N,N,5-Trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida (0.14 g, 0.43 mmol) bajo argón en DMF (2 ml) en un vial. Se adicionó N-Bromosuccinimida (0.089 g, 0.5 mmol). El vial se cerró y se agitó durante 30 minutos. La mezcla cruda se purificó sobre HPLC preparativa para dar 0.100 g (57%) del compuesto del título como un sólido.

APCI-EM m/z: 403.9 [MH⁺].

d) 6-(3,3-Dietoxiprop-1-inil)-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida

Se pusieron 6-Bromo-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida (0.10 g, 0.247 mmol), acetal de dietil

propargilaldehído (0.48 mg, 0.370 mmol), yoduro de cobre(I) (0.001 mg, 0.005 mmol) y Et₃N (1 ml) en THF (1 ml) en un tubo de vidrio para síntesis en microondas. La mezcla se desgasificó con argón y se adicionó Pd(Cl₂) (PPh₃)₂ (0.007 g). El tubo se cerró y se calentó a 60°C con agitación (150W) en un calentador de microondas durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con AcOEt (5 ml) y se filtró. La solución se concentró al vacío y posteriormente se purificó sobre sílice para dar el compuesto del título (28 mg, 25%).

e) 6-[1-(4-Cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida

Se disolvió 6-(3,3-Dietoxiprop-1-inil)-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida (0.028 g, 0.062 mmol) en DMF (1 ml) en un vial de microondas. Se adicionó clorhidrato de 4-Cianofenilhidrazina (0.013 g, 0.074 mmol). El vial se cerró y se calentó a 120°C con agitación, durante 5 minutos. La mezcla cruda se purificó sobre HPLC preparativa para dar 9 mg (29%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (399.99 MHz, CD₃CN) δ 7.88 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.79 (m, 5H), 7.64 (m, 3H), 6.64 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J= 8.8 Hz, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

APCI-EM ^{m/z}: 493.0 [MH⁺].

Ejemplo 11

El siguiente compuesto se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 10.

Ej	Compuesto	RMN ¹ H	m/z
11	[6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCN ₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93-7.86 (m, 4H), 7.72 (t, 3H), 6.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.93 (dq, J=7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 0.83 (dd, J=7.0 Hz, 1.7 Hz, 2H), 0.59 (dd, J=10.6 Hz, 5 Hz, 2H).	505.0

Ejemplo 12

6-[1-(6-Cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida

a) 6-yodo-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxilato de metilo

- 5 Se mezclaron 5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxilato de metilo (descrito en la síntesis de SM2, 1.5 g, 4.8 mmol), DCM seco (7.0 mL), ácido trifluoroacético (3.0 mL) y N-yodosuccinimida (1.0 g, 4.5 mmol) y se agitaron a RT en la oscuridad (recipiente cubierto con papel aluminio). Después de 5 h, se adicionó agua (5 mL) y la mezcla se concentró en rotavapor.
- 10 Nuevamente se adicionó agua (3 mL) y la mezcla se concentró como se describió anteriormente. La mezcla resultante se diluyó con acetonitrilo hasta un volumen total de 50 mL. La purificación mediante HPLC preparativa con acetonitrilo-agua como eluyente (eluyente neutro) dio 0.905 g (46% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido cristalino amarillo.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.93 (br s, 1H), 7.92 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

APCI-EM m/z 438.8 (MH⁺).

b) 6-(3,3-dietoxiprop-1-inil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxilato de metilo

- 20 Se agitaron 6-yodo-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxilato de metilo (1.2 g, 2.8 mmol), dimero del cloruro de alilpaladio (II) (0.0072 g), tri(tert-butil)fosfina al 10% en peso en hexano (2.1 mL) y DMF anhidra (3.0 mL) hasta obtener una solución clara. Se adicionó acetal de dietil propargilaldehído (0.44 mL, 3.1 mmol) en DMF anhidra (2.3 mL), seguida de 1,4-
- 25 diazabicyclo[2.2.2]octano (0.63 g, 5.6 mmol) en pequeñas porciones. La solución roja se purgó con argón seco durante 5 minutos y posteriormente se agitó bajo argón a t.a. Después de 4 h, se evaporó el solvente usando una bomba de aceite. Se tomó el residuo en acetonitrilo (10 mL), se filtró a través de lana de vidrio y posteriormente se concentró con sílice. La cromatografía sobre sílice con acetato
- 30 de etilo-heptanos (1:10 y 1:2) como eluyentes dio 0.46 g (37%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN ^1H (400 MHz) δ 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

APCI-EM m/z 439 (MH^+), 393 ($\text{M}-45$).

5 c) 6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxilato de metilo

Se pusieron 6-(3,3-dietoxiprop-1-inil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxilato de metilo (0.073 g, 0.17 mmol) y trifluoroacetato de 5-hidrazinopiridina-2-carbonitrilo (0.050 g, 0.20 mmol) en dioxano (3 ml) en un
10 vial. Se adicionó HCl 2M (0.188 ml) y la mezcla se agitó a 55°C durante 15 min. Después de enfriar, se adicionó NaHCO_3 (0.048 g) y la mezcla se extrajo con DCM y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo se disolvió en ácido acético (10 ml) y se cerró el vial. La solución se agitó a 90°C durante 10 h. Después de la
15 evaporación, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar 0.023 g (28%) del compuesto del título.

APCI-EM m/z : 481.0 [MH^+].

d) 6-[1-(6-Cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida

20 Se pusieron 6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxilato de metilo (0.026 g, 0.054 mmol) en acetonitrilo (0.33 ml) y etanol (0.074 ml) en un vial. Se adicionó ciclopropilamina (0.14 ml, 2.0 mmol) el vial se cerró y se agitó a 60°C durante 10 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa
25 para dar 0.010 g (37%) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.18 8.09 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 3H), 7.88 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.82, (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.45 - 0.36 (m, 2H).

30 APCI-EM m/z : 506.0 [MH^+].

Ejemplos 13 a 15

67

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al Ejemplo 12.

Ej	Compuesto	RMN ^1H	m/z	SM
13	[6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.91 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.76-8.68 (m, 1H), 8.20-8.09 (m, 2H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.89 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H).	480.0	
14	[6-[1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.88-8.81 (m, 2H), 8.45 (dd, $J=8.6$, 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.89 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=4.7$ Hz, 3H), 1.84 (s, 3H).	480.0	
15	[6-[1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.95 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J=8.7$, 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.88 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.85 (s,	506.0	

		3H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.49-0.43 (m, 2H).		
--	--	---	--	--

Ejemplo 16

Ácido 2-[[6-[2-(4-Cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-pirazina-2-carbonil]amino]acético

- 5 El compuesto del título se obtuvo a partir del Ejemplo 5 después del rompimiento con ácido del t-butil ester y la purificación por HPLC.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.71 (s, 1H), 9.25 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 6.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 3H), 7.80 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.78 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J= 5.5 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H).

APCI-EM ^{m/z}: 523.3 [MH⁺].

Preparación de los Materiales de Partida

- Los materiales de partida para los anteriores ejemplos estaban disponibles comercialmente o eran fácilmente preparados mediante métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son ilustraciones, pero no limitaciones, de la preparación de algunos de los materiales de partida.

Material de partida SM1

3-Bromo-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona

- Se disolvieron 3-Trifluorometilanolina (5.0 g, 31 mmol) y trietilamina (3.54 g, 35 mmol) en DCM (60 ml, seco). La mezcla se enfrió en hielo y a la solución agitada se le adicionó gota a gota una solución de cloruro de etil oxalilo (4.36 g, 32 mmol) en DCM (15 ml). Después de la adición completa, se permitió que la reacción permaneciera en reposo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml), posteriormente se lavó con salmuera (30 ml), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación dieron 8.04 g (99%) de oxo{[3-(trifluorometil)fenil]amino}acetato de etilo como un sólido blanco.

69

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H);

APCI-EM m/z : 262.0 [MH^+].

- 5 Se disolvió oxo[[3-(trifluorometil)-fenil]amino] acetato de etilo (8.04 g, 30.7 mmol) en etanol (50 ml, 99.5%). A la solución en agitación se adicionó 1-amino-2-propanol (racémico, 2.32 g, 31 mmol) en una porción, y se calentó la mezcla a reflujo durante 90 minutos. Se permitió que la mezcla se enfriara y se evaporó a sequedad, dando 8.80 g (99%) de N-(2-hidroxipropil)-N'-[3-(trifluorometil)-fenil]etanodiamida como un sólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) δ 10.99 (bs, 1H), 8.77 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.78 (p, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H);

- 15 APCI-EM m/z : 273.1 [$\text{MH}^+ - 18$].

Se disolvió N-(2-Hidroxipropil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]-ethanodiamida (2.2 g, 7.58 mmol) en CH_3CN (50 ml) y agua (7 ml). A la solución en agitación se adicionó NaBrO_3 (1.15 g, 7.58 mmol) y una solución de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ en CH_3CN (3 ml). La mezcla se agitó durante 1h, y se monitoreó la reacción mediante CL-EM y CCD.

- 20 El solvente orgánico se removió al vacío, y el residuo se repartió entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y tras la filtración y la evaporación se obtuvieron 2.0 g (91%) de N-(2-oxopropil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]etanodiamida como un sólido gris-blanco.

- 25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H).

- 30 Se pusieron N-(2-Oxopropil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]etanodiamida (1.6 g, 5.5 mmol) y ácido acético glacial (15 ml) en un vial (20 ml). A esta solución se adicionó ácido sulfúrico concentrado (40 gotas), y se selló el recipiente y se calentó con agitación hasta 100°C durante 90 minutos. Se adicionaron otras 40 gotas de ácido sulfúrico, y se permitió que la reacción continuara su curso durante otros 90 minutos. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara y se removió el ácido acético al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt (60 ml) y

agua (40 ml). La fase acuosa se neutralizó mediante la adición de solución de NaOH hasta llegar a un valor de pH de 6 a 7. La fase orgánica se secó, y tras la filtración y la evaporación se obtuvo un producto crudo, el cual se purificó sobre sílice dando 1.1g (74%) de 6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropirazina-2,3-diona como un sólido de amarillento.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.24 (bs, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.77 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 1.61 (d, J= 1.1 Hz, 3H); APCI-EM m/z : 271.0 [MH^+].

Se pusieron 6-Metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dihidropirazina-2,3-diona (0.52 g, 1.92 mmol) y 1,2-dicloroetano (10 ml) en un vial (20 ml). A la suspensión resultante se le adicionó lentamente bromuro de oxalilo (0.53 ml, 1.24 g, 5.75 mmol). Se formó una espuma durante la adición, y a medida que la espuma se asentaba, comenzó la agitación. Se adicionó DMF (3 gotas) y se cerró el vial y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se adicionó otra porción de bromuro de oxalilo (0.2 ml, 0.46 g, 2.23 mmol) y se adicionó DMF (3 gotas) y la reacción se llevó a cabo durante otras 24h. La mezcla se repartió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml) y se secó la fase orgánica. La filtración y la evaporación dieron un producto crudo, el cual se purificó sobre sílice, dando 0.59 g (93%) de 3-bromo-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.83 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 1.84 (s, 3H);

APCI-EM m/z : 232.9 y 234.9 [MH^+].

Material de partida SM2

6-Bromo-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida

Un reactor de acero de altas presiones (Parr) con entrada de gas de CO se cargó con 3-bromo-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona (SM1, 0.25 g, 0.75 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.015 g, 0.067 mmol), PPh_3 (0.030 g, 0.11 mmol) y metanol (25 ml). A esta mezcla se adicionó trietilamina (0.5 ml, 0.36 g, 3.6 mmol) y una barra de agitación magnética. El reactor se ventiló con CO, y se aplicaron 6 atmósferas de presión de CO al sistema. El reactor se calentó con agitación a 90 °C, y la mezcla se agitó vigorosamente y se permitió que la reacción transcurriera durante 4h. Los volátiles se removieron al vacío y el producto crudo se purificó sobre

silice, para dar 0.11 g (47%) de 5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxilato de metilo como un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.83 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.94 (s, 3H);

5 APCI-EM m/z : 313.0 [MH^+].

Se disolvió 5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxilato de metilo (0.11 g, 0.35 mmol) en una solución de metilamina (33% en etanol, 5 ml) en un vial. El vial se cerró y se calentó con agitación a 50°C durante 30 minutos. Los volátiles se removieron al vacío dando un producto crudo el cual se purificó
10 para propósitos analíticos sobre HPLC preparativa para dar 0.079 g (73%) de N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida como un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.95 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.84 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 2.78 (d, J= 4.7 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H);

15 APCI-EM m/z : 312.0 [MH^+].

Se disolvió N,5-Dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida (0.079 g, 0.25 mmol) en DMF (1.5 ml) en un vial. Se adicionó N-Bromosuccinimida (0.066 g, 0.38 mmol). El vial se cerró y se calentó con agitación a 50°C durante 90 minutos. La mezcla cruda se adicionó gota a gota a agua (20
20 ml) con agitación magnética. El precipitado se aisló mediante filtración para dar 0.078 g (80%) de 6-bromo-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida como un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.96 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.86 (t, J= 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 2.79 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H);

25 APCI-EM m/z : 389.9 y 391.9 [MH^+].

Starting material SM3

6-Bromo-5-metil-N-([5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil)-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida

Un reactor de acero de altas presiones (Parr) con entrada de gas de CO se cargó
30 con 3-bromo-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona (SM1, 0.30 g, 0.89 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.035 g, 0.16 mmol), PPh_3 (0.070 g, 0.26 mmol) y 5-

metanosulfonil-piridina-2-ilamina (0.46 g, 1.79 mmol) en metanol (25 ml). A esta mezcla se adicionó trietilamina (1.5 ml, 1.09 g, 10 mmol) y una barra de agitación magnética. El reactor se ventiló con CO y se aplicaron 6 atmósferas de presión de CO al sistema. El reactor se calentó a 90°C, la mezcla se agitó vigorosamente, y se permitió que la reacción transcurriera durante 4h, y posteriormente se permitió que enfriara. Los volátiles se removieron al vacío y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, lo cual dio 0.22 g (53%) de 5-metil-N-[[5-(metilsulfonil)-piridin-2-il]metil]-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida como un sólido blanco, después de liofilizar las fracciones puras.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.81 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J= 2.15 Hz, 1H), 8.29 (dd, J= 8.3 y 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.86 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J= 5.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.01 (s, 3H);

APCI-EM ^{m/z}: 467.0 [MH⁺].

Se disolvió 5-Metil-N-[[5-(metilsulfonil)-piridin-2-il]metil]-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida (0.097 g, 0.21 mmol) en DMF (2 ml) en un vial. A esta mezcla se adicionó N-bromosuccinimida (0.055 g, 0.31 mmol), y se cerró el vial y la mezcla se calentó a 50°C con agitación durante 1h. La mezcla cruda se adicionó gota a gota a agua (40 ml) bajo agitación magnética. El precipitado se aisló mediante filtración para dar 0.105 g (92%) de 6-bromo-5-metil-N-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida como un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.80 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J= 2.10 Hz, 1H), 8.29 (dd, J= 8.2 y 2.3 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.88 (t, J= 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 4.72 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H);

APCI-EM ^{m/z}: 544.9 y 546.9 [MH⁺].

Material de partida SM4

Ácido [1-(4-Cianofenil)-1H-pirazol-5-il]borónico

Se agitó 4-(1H-Pirazol-1-il)benzonitrilo (Eur. J. Org. Chem. 2004, 695-709) (1.5 g, 8.87 mmol) en THF seca (50 ml) bajo argón a -78°C mientras se adicionaba gota a gota diisopropilamida litio (solución 1.8M en THF/hexano/etil benceno; 5.2 ml,

9.32 mmol) durante 20 min. Se continuó con la agitación y el enfriamiento durante 1h, se adicionó gota a gota borato de triisopropilo (8 ml, 34.5 mmol) durante 30 min y posteriormente se peritió durante toda la noche que la temperatura aumentara hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 5 con HCl 1M y posteriormente se concentró la mezcla al mínimo volumen y se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y salmuera (3 x 100 ml). La fase orgánica se recolectó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó dando un sólido café (1.32 g) el cual se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

APCI-EM m/z : 214.1 $[\text{MH}^+]$.

10 Ensayo FRET desactivado con Elastasa de Neutrófilos Humana

El ensayo usa Elastasa de Neutrófilos Humana (HNE por sus siglas en inglés) purificada de suero (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. y cols., 1976, Biochemistry. 15, 836-841). La HNE se almacenó en acetato de sodio 50 mM (AcONa), cloruro de sodio 200 mM (NaCl), pH 5.5 con glicerol 30% adicionado a -20°C. El sustrato proteasa usado fue Sustrato Elastasa V Fluorogénico, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. y cols., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64). El sustrato se almacenó en dimetil sulfóxido (DMSO) a -20°C. Las condiciones del ensayo fueron las siguientes: Los compuestos de prueba y los controles se adicionaron a cajas negras de 96 pozos de fondo plano (Greiner 655076), 1 μL en DMSO 100%, seguido de 30 μL de HNE en el amortiguador del ensayo con detergente Triton X-100 (marca registrada) 0.01%. La constitución del amortiguador de ensayo era: Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) 100 mM (pH 7.5) y NaCl 500 mM. La enzima y los compuestos se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente se adicionaron 30 μL de sustrato en el amortiguador de ensayo. El ensayo se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las concentraciones de la enzima HNE y el sustrato durante la incubación eran 1.7 nM y 100 μM , respectivamente. Posteriormente se detuvo el ensayo adicionando 60 μL de la solución de detención (ácido acético 140 mM, monocloroacetato de sodio 200 mM, acetato de sodio 60 mM, pH 4.3). Se midió la fluorescencia en un instrumento Wallac 1420 Victor 2 con los siguientes parámetros: Excitación 380 nm, Emisión 460 nm. Los valores de IC_{50} se determinaron usando un ajuste de curva Xlfit usando un modelo 205.

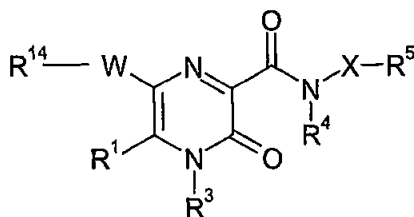
Al ser probados en el ensayo anterior, los compuestos de los Ejemplos dieron valores de IC_{50} para la inhibición de la actividad de elastasa de neutrófilos humana de menos de 30 μM (micromolar), indicando que se espera que los

compuestos de la invención posean propiedades terapéuticas útiles. Los resultados de los especímenes se muestran en la siguiente Tabla:

Compuesto	IC ₅₀ de Inhibición de Elastasa de Neutrófilos humana (micromolar, uM)
Ejemplo 1	0.00033
Ejemplo 2	0.00032
Ejemplo 12	0.0010
Ejemplo 16	0.00061

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5 En donde

R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

W representa un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser reemplazado
10 opcionalmente por un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, NR¹⁰R¹¹, C≡CR¹⁵, CONR¹⁶R¹⁷, CHO, alcanoilo C₂-C₄, S(O)_xR¹⁸ y OSO₂R¹⁹;

R¹⁴ representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos de nitrógeno del anillo; estando dicho anillo
15 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, NR¹²R¹³,
20 C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, alcanoilo C₂-C₄, S(O)_pR³³ y OSO₂R³⁴;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanoilo C₂-C₆; o el grupo -NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³ junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR²⁶;

R¹⁵ y R³⁰ representan independientemente H, alquilo C₁-C₃ o Si(CH₃)₃;

R^{18} , R^{19} , R^{33} y R^{34} representan independientemente H o alquilo C_1-C_3 ; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de F;

R^3 representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 , nitro, metilcarbonilo, $NR^{35}R^{36}$, alquilo C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de F o alcoxi C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de F;

R^{35} y R^{36} representan independientemente H o alquilo C_1-C_3 ; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con uno o más átomos de F;

R^4 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de fluoro, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ;

X representa un enlace sencillo, O, NR^{24} o un grupo -alquilenos C_1-C_6 -Y-, en donde Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, NR^{24} o $S(O)_w$; y estando dicho alquilenos opcionalmente sustituido además con OH, halógeno, CN, $NR^{37}R^{38}$, alcoxi C_1-C_3 , $CONR^{39}R^{40}$, CO_2R^{66} , SO_2R^{41} y $SO_2NR^{42}R^{43}$;

o R^4 y X están dispuestos de tal manera que el grupo - NR^4X junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{44} ; estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 o $NR^{45}R^{46}$; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además con OH;

R^5 representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

- i) fenoxi,
- ii) fenilo,
- 25 iii) un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros que comprende al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- iv) un anillo cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, o
- v) un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4- a 7- miembros que comprende al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de oxígeno, $S(O)_r$ y NR^{20} , en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser reemplazado opcionalmente por un grupo carbonilo,
- 30

o R^5 representa un sistema de anillo bicíclico en el cual los dos anillos se seleccionan independientemente de los sistemas de anillo monocíclico definidos anteriormente en ii), iii), iv) y v), en donde los dos anillos están fusionados, enlazados directamente el uno al otro, o están separados el uno del otro mediante un grupo enlazante seleccionado de oxígeno, $S(O)_t$ o alquileo C_1-C_6 que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos internos o terminales seleccionados de oxígeno, azufre y NR^{27} y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo y alcoxi C_1-C_6 ,

estando el sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de oxígeno, CN, OH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, $NR^{47}R^{48}$, NO_2 , OSO_2R^{49} , CO_2R^{50} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{51}R^{52}$, $C(S)NR^{53}R^{54}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{55}C(=NH)NH_2$, $S(O)_vR^{21}$, $SO_2NR^{56}R^{57}$, alcoxi C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de F y alquilo C_1-C_3 sustituido con SO_2R^{58} o con uno o más átomos de F; estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido además con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 y $-C(O)NR^{22}R^{23}$;

o R^5 también puede representar H;

R^{20} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 o alcóxicarbonilo C_1-C_6 ;

R^{21} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ; estando dicho grupo alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, alcoxi C_1-C_3 y $CONR^{59}R^{60}$;

R^{37} y R^{38} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , formilo o alcanilo C_2-C_6 ;

R^{47} y R^{48} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , formilo, alcanilo C_2-C_6 , $S(O)_qR^{61}$ o $SO_2NR^{62}R^{63}$; estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido además por halógeno, CN, alcoxi C_1-C_4 o $CONR^{64}R^{65}$;

R^{41} y R^{61} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

t es 0, 1 o 2;

w es 0, 1 o 2;

x es 0, 1 o 2;

5 **v** es 0, 1 o 2;

$R^{16}, R^{17}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{31}, R^{32}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}$ y R^{66} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grupo R^{14} y el anillo de pirazinona están enlazados al anillo de 5 miembros W en una relación 1,2.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^3 representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, NO₂ y CF₃.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^{14} representa un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN y CF₃.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^5 representa fenilo o piridinilo sustituido con $-S(O)_vR^{21}$ en donde v representa el entero 2.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X representa alquileo C_1-C_2 no sustituido.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la reivindicación 6, en donde R^5 representa H.
- 25 8. Un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 seleccionado de:

- metilamida del ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico;
- (5-metanosulfonil-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico;
- 5 etilamida del ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico;
- 6-[1-(4-ciano-fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxamida;
- 2-[[6-[2-(4-cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-pirazina-2-carbonil]amino]acetato de tert-butilo;
- 10 rmetilamida del ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico;
- metilamida del ácido 6-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-pirazina-2-carboxílico;
- 15 6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-metoxietil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;
- 6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;
- 6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;
- 20 6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;
- 6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;
- 25 6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;
- 6-[1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida;

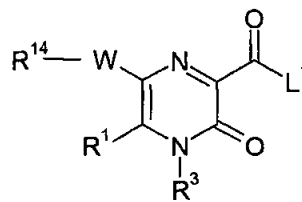
6-[1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida; y

Ácido 2-[[6-[2-(4-cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-pirazina-2-carbonil]amino]acético;

5 Y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió en la reivindicación 1, que comprende,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

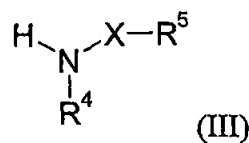


(II)

10

En donde L¹ representa un grupo saliente (tal como halógeno o hidroxilo) y R¹, R³, R¹⁴ y W son como se definió en la fórmula (I),

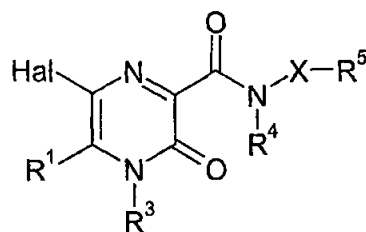
con un compuesto de fórmula



(III)

15 En donde X, R⁴ y R⁵ son como se definió en la fórmula (I); o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

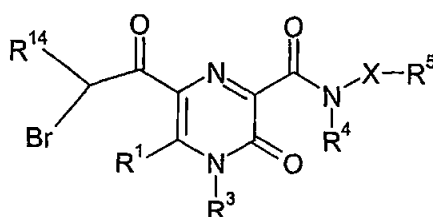


(IV)

En donde Hal representa un átomo de halógeno y X, R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se definió en la fórmula (I),

con un nucleófilo R¹⁴-W-M en donde R¹⁴ y W son como se definió en la fórmula (I) y M representa un grupo organo-estaño o ácido organo borónico; o

- 5 (c) cuando W representa tiazolilo u oxazolilo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

En donde X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R¹⁴ son como se definió en la fórmula (I),

- 10 con tiourea o formamida respectivamente;

y opcionalmente después de (a), (b) o (c) realizar uno o más de los siguientes:

- convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o
15 una sal farmacéuticamente del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 10 la cual comprende mezclar un compuesto de
20 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso
25 en terapia

13. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales es benéfica la modulación de la actividad de la elastasa de neutrófilos.

14. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis incluyendo bronquitis crónica, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar, asma incluyendo asma refractaria, rinitis, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), herida crónica, cáncer, aterosclerosis, úlceras pépticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y lesión de la mucosa gástrica.

15. Un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o condición en la cual es benéfica la inhibición de la actividad de la elastasa de neutrófilos, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

16. Un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o condición inflamatoria que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en donde la enfermedad o condición es síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis incluyendo bronquitis crónica, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar, asma incluyendo asma refractaria, rinitis, psoriasis, lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), herida crónica, cáncer, aterosclerosis, úlceras pépticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y lesión de la mucosa gástrica.



No. 08-115221- -00000-0000

Fecha: 2008-10-28 16:26:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 20
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

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 y 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 se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M NevaC
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	8 115221
	Solicitud internacional	PCT/SE2007/000442
	Fecha inicio fase nacional	08/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	16109

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:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 DIC. 2008
adpall

Fecha not. 2008-12-18