

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 143**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/22** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08864824 .1**  
96 Fecha de presentación: **09.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2234985**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2010**

54 Título: **4-(4-Ciano-2-tioaril)dihidropirimidinonas y su uso**

30 Prioridad:  
20.12.2007 DE 102007061766  
07.05.2008 DE 102008022521  
17.10.2008 DE 102008052013

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.06.2012**

73 Titular/es:  
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
MÜLLERSTRASSE 178  
13353 BERLIN, DE**

72 Inventor/es:  
**VON NUSSBAUM, Franz;  
KARTHAUS, Dagmar;  
ANLAUF, Sonja;  
DELBECK, Martina;  
LI, Volkhart Min-Jian;  
MEIBOM, Daniel;  
LUSTIG, Klemens y  
SCHAMBERGER, Jens**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 382 143 T3

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

## DESCRIPCIÓN

4-(4-Ciano-2-tioaril)dihidropirimidinonas y su uso.

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 4-(4-ciano-2-tioaril)dihidropirimidin-2-ona, a procedimientos para su preparación, a su uso en solitario o en combinación para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y también a su uso para preparar medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades pulmonares y del sistema cardiovascular.

La elastasa leucocitaria humana (HLE, EC 3.4.21.37), también llamada elastasa neutrófila humana (HNE, hNE), pertenece a la familia de las serina proteasas. La enzima proteolítica se encuentra en los gránulos azurófilos de leucocitos polimorfonucleares (leucocitos PMN). La elastasa Intracelular realiza una función importante en la defensa contra patógenos descomponiendo las partículas extrañas absorbidas por fagocitosis. Las células neutrófilas activadas liberan la HNE desde los gránulos al espacio extracelular (HNE extracelular), con parte de la HNE liberada permaneciendo en la parte externa de la membrana celular neutrófila (HNE asociada a membrana). La enzima altamente activa es capaz de descomponer gran número de proteínas del tejido conectivo, por ejemplo las proteínas elastina, colágeno y fibronectina. La elastina se encuentra en altas concentraciones en todos los tipos de tejido que muestran una alta elasticidad, por ejemplo en el pulmón y en las arterias. La HNE está implicada en la degradación y transformación tisular (reconstrucción tisular) asociada con gran número de procesos patológicos (por ejemplo lesiones tisulares). La HNE también es un importante modulador de procesos inflamatorios. La HNE induce por ejemplo la expresión aumentada del gen de la interleucina-8 (IL-8).

Por consiguiente, se supone que la HNE juega un papel importante en muchas enfermedades, lesiones y cambios patológicos cuya formación y/o avance está/n asociado(s) con sucesos inflamatorios y/o tejido proliferativo e hipertrófico y transformación de vasos. Estos pueden ser en particular enfermedades y/o lesiones pulmonares o del sistema cardiovascular, o puede ser sepsis, enfermedades cancerosas u otros enfermedades inflamatorias.

Las enfermedades y lesiones pulmonares que pueden mencionarse en este contexto son en particular enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome disneico agudo (SDA), fibrosis quística (FQ; también denominada mucoviscidosis), enfisema pulmonar y lesión pulmonar aguda (LPA). Las enfermedades y lesiones del sistema cardiovascular en los que la HNE está implicada son, por ejemplo, transformaciones tisulares durante insuficiencia cardíaca y daño por restablecimiento del riego sanguíneo después de un infarto agudo de miocardio (IAM), choque cardiogénico, síndrome coronario agudo (SCA), y también aneurismas. Las enfermedades asociados con la sepsis son, por ejemplo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis grave, choque séptico y fallo multiorgánico (FMO; disfunción multiorgánica, DMO) y también coagulación intravascular diseminada (CID). Son ejemplos de degradación y transformación tisular en procesos cancerosos la migración de células cancerosas en tejido sano (formación de metástasis) y la formación de nuevos vasos sanguíneos de suministro (neo-angiogénesis). Otras enfermedades inflamatorias en las que HNE tiene un papel son enfermedades reumatoides, por ejemplo artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), Enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) y arteriosclerosis.

Generalmente se supone que los procesos patológicos mediados por elastasa se basan en un equilibrio desplazado entre la proteína inhibidora de elastasa libre y elastasa endógena (principalmente alfa-1 antitripsina, AAT) [*Neutrophils and protease/antiprotease imbalance*, Stockley, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**, 49-52 (1999)]. La AAT está presente en un gran exceso en el plasma y por lo tanto neutraliza muy rápidamente la HNE libre. La concentración de elastasa libre es elevada en diversos procesos patológicos, de modo que hay un desplazamiento local en el equilibrio entre proteasa e inhibidor de proteasa en favor de la proteasa. Además, La elastasa asociada a membrana de las células PMN activadas está sustancialmente muy protegida frente a la inhibición por AAT. Lo mismo se aplica a la elastasa libre, que se sitúa en un microcompartimento de difícil acceso entre la célula neutrófila y las células del tejido adyacente (por ejemplo célula endotelial). Además, en las proximidades de los leucocitos activados, prevalecen unas condiciones de oxidación fuertes (estallido oxidativo), y por lo tanto la AAT se oxida y pierde varios órdenes de magnitud en el efecto inhibidor.

Por consiguiente, los nuevos compuestos activos inhibidores de elastasa (inhibidores de HNE administrados de forma exógena) deberían tener un bajo peso molecular para ser capaces también de alcanzar e inhibir la HNE asociada a la membrana y la HNE presente en el microcompartimento protegido (véase anteriormente). Para este fin también es necesaria una buena estabilidad in vivo de las sustancias (baja eliminación in vivo). Además, estos compuestos deberían ser estables en condiciones oxidantes para no perder potencia inhibidora en el proceso patológico.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad pulmonar progresivo que, si no se trata, conduce a la muerte en una media de 2,8 años después del diagnóstico. Una constricción en aumento de la circulación pulmonar conduce a una mayor tensión en el hemicardio derecho, que puede llevar a una insuficiencia del hemicardio derecho. Por definición, la tensión de la arteria pulmonar principal (mPAP) en caso de hipertensión pulmonar crónica es > 25 mm de Hg en reposo o > 30 mm de Hg durante esfuerzo (valor normal < 20 mm de Hg). La patofisiología de la hipertensión arterial pulmonar se caracteriza por la vasoconstricción y reconstrucción de los vasos pulmonares. En la HAP crónica se produce una neomuscularización de vasos pulmonares inicialmente sin músculo y aumenta el grosor de los músculos vasculares de los vasos ya muscularizados. Este aumento de la obliteración de la circulación pulmonar da como resultado una tensión progresiva sobre el hemicardio derecho, que conduce a un gasto reducido del hemicardio derecho y que con el tiempo finaliza en insuficiencia cardíaca del hemicardio derecho (M. Humbert et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* **2004**, *43*, 13S-24S). La HAP es una enfermedad extremadamente rara, con una prevalencia de 1-2 por millón. Se ha estimado que la media de edad de los pacientes es de 36 años, y solamente el 10 % de los pacientes tenía más de 60 años de edad. La enfermedad afecta claramente más a las mujeres que a los hombres (G.E. D'Alonzo y col., *Ann. Intern. Med.* **1991**, *115*, 343-349).

A pesar de todos los avances en la terapia de la hipertensión arterial pulmonar, hasta el momento no hay

expectativas de cura para esta grave enfermedad. Las terapias convencionales disponibles en el mercado (por ejemplo análogos de prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa) son capaces de mejorar la calidad de vida, la tolerancia al ejercicio y la prognosis de los pacientes. Los principios de estas terapias son principalmente hemodinámicos, influyendo en el tono de los vasos pero sin tener influencia directa sobre los procesos patogénicos de reconstrucción. Además, la posibilidad de usar estos medicamentos está restringida por los a veces graves efectos secundarios y/o complicados tipos de administración. El periodo en el que puede mejorarse o estabilizarse la situación clínica de los pacientes mediante monoterapia específica está limitado (por ejemplo debido al desarrollo de tolerancia). Finalmente, la terapia se administra escalonadamente y por lo tanto se aplica una terapia de combinación, en la que debe administrarse una pluralidad de medicamentos de forma concurrente.

Las nuevas terapias de combinación son una de las opciones futuras terapéuticas más prometedoras para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar. A este respecto, el descubrimiento de nuevos mecanismos farmacológicos para el tratamiento de HAP es de particular interés (Ghofrani et al., *Herz* **2005**, *30*, 296-302; E.B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* **2006**, *11*, 609-619; T. Ito et al., *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 719-733). Las opciones terapéuticas que intervienen directamente en el suceso de reconstrucción (mecanismos anti-reconstrucción) en particular pueden sentar las bases para un tratamiento más causal y de este modo pueden ser muy ventajosas para los pacientes. A este respecto, será posible combinar terapias conocidas y nuevas. Para minimizar el riesgo de interacciones interferentes medicamento-medicamento en dicha terapia de combinación, estos nuevos compuestos activos deberían inhibir las enzimas P450 CYP metabolizadoras solamente en un grado muy pequeño o no inhibirlas en absoluto.

Actualmente, se sigue suponiendo que la elastasa juega un papel central en la reconstrucción patológica. Ha sido posible encontrar una fragmentación de tejido conectivo (lámina elástica interna) en modelos animales y en pacientes con tensión arterial pulmonar elevada (hipertensión arterial pulmonar) [Rabinovitch y col., *Lab. Invest.* **55**, 632-653 (1986)], y fue posible demostrar en modelos animales de hipertensión arterial pulmonar (modelo de rata y ratón hipóxicos, modelo de ratas con monocrotalina) que la actividad de elastasa aumentaba y estaba asociada con una fragmentación del tejido conectivo [Todorovich-Hunter y col., *Am. Rev. Respir. Dis.* **146**, 213-223 (1992)]. Se sospecha que la reconstrucción tisular que se observa durante el proceso de la enfermedad de hipertensión arterial pulmonar está inducida por una liberación mediada por elastasa de factores de crecimiento asociados a tejido conectivo, por ejemplo del factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) [Rabinovitch, *Am. J. Physiol.* **277**, L5-L12 (1999)]. Fue posible demostrar un efecto positivo con una proteína inhibidora de elastasa sobreexpresada en el modelo de ratón hipóxico de hipertensión arterial pulmonar [Zaidi y col., *Circulation* **105**, 516-521 (2002)]. Fue posible demostrar un efecto positivo con inhibidores de elastasa sintéticos de bajo peso molecular en el modelo de rata con monocrotalina de hipertensión arterial pulmonar; en este caso también se producía un efecto beneficioso a observar sobre la reconstrucción tisular [Cowan y col., *Nature Med.* **6**, 698-702 (2000)]. Sin embargo, todos los inhibidores de elastasa de bajo peso molecular descritos anteriormente tienen baja selectividad, son químicamente reactivos y/o solamente tienen disponibilidad oral limitada, por lo tanto hasta la fecha frustran el desarrollo clínico de un inhibidor oral de elastasa para estas indicaciones.

La expresión "hipertensión arterial pulmonar" incluye tipos particulares de hipertensión pulmonar como se han especificado por ejemplo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (*Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*, Venedig 2003; G. Simonneau et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* **2004**, *43*, 5S-12S).

De acuerdo con esta clasificación, la hipertensión arterial pulmonar incluye hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI, anteriormente también llamada hipertensión pulmonar primaria, HPP), hipertensión arterial pulmonar familiar (HAPF), hipertensión pulmonar persistente en neonatos y también hipertensión arterial pulmonar asociada (HAPA) que está asociada con colagenasas, cortocircuito sistémico-pulmonar congénito, hipertensión auricular, Infecciones por VIH, ingesta de fármacos y medicamentos particulares (por ejemplo anorécticos), con enfermedades que tienen una significativa implicación venosa/capilar, tales como enfermedad veno-oclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar, o con otras enfermedades tales como enfermedades tiroideas, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, teleangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas y esplenectomía.

Otros tipos de hipertensión pulmonar incluyen, por ejemplo, la hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del hemicardio izquierdo, por ejemplo con enfermedades ventriculares o valvulares, la hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tracto respiratorio y/o de los pulmones, por ejemplo con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar, la hipertensión pulmonar atribuible a enfermedades trombóticas y/o embólicas crónicas, por ejemplo asociada con obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares, y la hipertensión pulmonar causada por procesos de enfermedad generalmente inflamatoria o por causas especiales (por ejemplo asociada con esquistosomiasis, sarcoidosis, enfermedades neoplásicas).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar que avanza lentamente y se caracteriza por la obstrucción de las vías respiratorias causada por enfisema pulmonar y/o bronquitis crónica. Los primeros síntomas de la enfermedad generalmente aparecen desde la cuarta a la quinta década de vida en adelante. En los siguientes años, la disnea frecuentemente empeora y se manifiesta la tos, asociada con descarga extensa y a veces prolongada y vías respiratorias obstruidas hasta la falta de aliento (disnea). La EPOC es principalmente una enfermedad de fumadores: el tabaquismo es el responsable del 90 % de todos los casos de EPOC y del 80-90 % de todas las muertes causadas por EPOC. La EPOC es un problema médico de primer orden y representa la sexta causa más frecuente de muerte en el mundo. Aproximadamente el 4-6 % de personas por encima de la edad de 45 están afectadas.

Aunque la obstrucción de las vías respiratorias puede ser solamente parcial y temporal, la EPOC no tiene cura. Por consiguiente, el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida, mejorar los síntomas, evitar un empeoramiento agudo y ralentizar el progresivo deterioro de la función pulmonar. Las farmacoterapias existentes, que apenas han cambiado en las últimas dos o tres décadas, son el uso de broncodilatadores para abrir las vías respiratorias

bloqueadas, y en algunas situaciones corticoides para combatir la inflamación del pulmón [P.J. Barnes, *N. Engl. J. Med.* **343**, 269-280 (2000)]. La inflamación crónica del pulmón, causada por el humo de cigarrillos u otros irritantes, es la fuerza impulsora del desarrollo de la enfermedad. El mecanismo en el que se basa implica células inmunes que, durante el curso de la reacción inflamatoria del pulmón, secretan diversas quimiocinas. Esto atrae a las células neutrófilas y posteriormente a macrófagos alveolares hacia el tejido conectivo del pulmón y el lumen. Las células neutrófilas secretan un coctel de proteasa que contiene principalmente HNE y proteasa 3. Esto hace que el equilibrio local de proteasa/antiproteasa se desplace a favor de las proteasas, dando como resultado, entre otros, una actividad de elastasa sin obstáculos y como consecuencia de la misma una degradación excesiva de las células alveolares [J.E. Gadek y col., *J. Clin. Invest.* **68**, 889-898 (1981); Z. Werb y col., *J. Invest. Dermatol.* **79**, 154-159 (1982); A. Janoff, *Am. Rev. Respir. Dis.* **132**, 417-433 (1985); P.J. Barnes, *N. Engl. J. Med.* **343**, 269-280 (2000)]. Esta degradación tisular causa la obstrucción bronquial. Esto está asociado con una estabilidad reducida del pulmón, que conduce a la obstrucción de las vías respiratorias y al deterioro de la respiración. Además, la inflamación frecuente y persistente del pulmón puede conducir a reconstrucción de los bronquios y como consecuencia a la formación de lesiones. Dichas lesiones contribuyen a la aparición de tos crónica, que caracteriza a la bronquitis crónica.

La alfa-1 antitripsina (AAT) es una pequeña proteína endógena y representa, como se ha mencionado anteriormente, el inhibidor de elastasa endógeno más importante. En pacientes que tienen una deficiencia genética de esta proteína (DAAT), el equilibrio de proteasa/antiproteasa está desplazado. Por consiguiente, en pacientes de DAAT, el radio efectivo y la duración de la acción de la HNE aumentan en un factor de 2,5 y 6,5, respectivamente [T.G. Liou y E.J. Campbell, *Biochemistry* **1995**, 16171-16177]. Los pacientes de DAAT corren un mayor riesgo de desarrollar enfisema pulmonar o EPOC, y en muchos pacientes de DAAT está indicado un trasplante de pulmón.

La lesión pulmonar aguda (LPA) y su forma más pronunciada, el síndrome disneico agudo (SDA), son graves enfermedades asociadas con una mortalidad del 50-60 %. De acuerdo con la definición de la North American-European Consensus Conference (NAECC) de 1994, LPA y SDA se definen mediante un inicio agudo, infiltrados bilaterales radiológicamente visibles, un índice de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mm de Hg (LPA) o  $\leq 200$  mm de Hg (SDA), una presión de enclavamiento capilar pulmonar de  $< 18$  mm de Hg y ninguna prueba física de hipertensión de la aurícula izquierda.

El desarrollo de lesión pulmonar aguda puede estar precedido tanto por enfermedades pulmonares como extrapulmonares. La aspiración del contenido del estómago, neumonías, intoxicación por humo, contusión pulmonar y casi ahogamiento se consideran factores de predisposición específicos del pulmón. En particular la aspiración del contenido del estómago y las neumonías se observan frecuentemente como enfermedades iniciales de LPA/SDA de origen pulmonar. Los sucesos indirectos más frecuentes son politraumatismo, sepsis, transfusiones sanguíneas repetidas, pancreatitis aguda y quemaduras. La incidencia es de 17,9 casos de LPA y 13,5 casos de SDA por 100.000 habitantes y año [Luhr y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159**, 1849-1861 (1999)].

Los cambios inflamatorios a gran escala en el pulmón, que son desencadenados por un sistema de mediadores ampliamente ramificados juegan un papel central en el desarrollo de estas enfermedades. Los granulocitos neutrófilos, cuyo número aumenta permanentemente durante el proceso inflamatorio, también juegan un papel importante en el desarrollo de la lesión pulmonar [Chollet-Martin y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **154**, 594-601 (1996)]. La acción de los mediadores causa daños a las membranas alveolocapilares, y esto da como resultado una mayor permeabilidad de la barrera alveolo-capilar. Debido a la mayor permeabilidad, puede penetrar fluido rico en proteínas en los alvéolos y también en el espacio intersticial; se desarrolla un edema pulmonar de baja presión. Éste es un edema no cardiogénico, característico para LPA/SDA. El fluido del edema contiene principalmente fibrina, eritrocitos, leucocitos, membranas hialinas y otras proteínas. Junto con los productos de neutrófilos activados, el exudado rico en proteínas conduce a un mal funcionamiento del tensioactivo. Los procesos inflamatorios causan daño y pérdida de neumocitos de tipo II, que forman el tensioactivo, dando como resultado una producción de tensioactivo reducida. El déficit de tensioactivo aumenta la tensión superficial en los alvéolos; los alvéolos se obstruyen y se forma atelectasis. Al mantenerse el riego sanguíneo, de este modo se produce un desequilibrio de ventilación/riego sanguíneo que da como resultado un aumento del cortocircuito pulmonar derecha-izquierda. Además, se reduce la distensibilidad (del pulmón), y en contraste el espacio muerto alveolar aumenta debido a que existen áreas que están ventiladas pero, debido a la hipertensión pulmonar, ya no reciben la suficiente sangre.

Una mayor actividad de elastasa, que se correlaciona con la gravedad de la lesión pulmonar, podía medirse en el fluido del lavado broncoalveolar (FLBA) de pacientes de SDA. En modelos animales en los que el pulmón está lesionado (por ejemplo mediante administración de LPS), puede reproducirse este efecto. En este caso, el tratamiento con inhibidores de elastasa (por ejemplo sivelestat o elafina, véase a continuación) reduce considerablemente la actividad de elastasa en el FLBA y mejora la función pulmonar.

En Japón y Corea del Sur, un inhibidor de elastasa (sivelestat, Elaspol<sup>®</sup>) está aprobado para el tratamiento de lesión pulmonar aguda asociada con SRIS. El compuesto reversible, pero reactivo solamente tiene un efecto débil sobre HNE ( $K_i$  200 nM) y también actúa sobre la elastasa pancreática ( $\text{CI}_{50}$  5,6  $\mu\text{M}$ ). El compuesto activo se administra por vía intravenosa, la administración oral no es posible.

La elafina y sus análogos estructurales también están siendo investigados como inhibidores de elastasa terapéuticamente útiles. La elafina es una pequeña proteína endógena que inhibe la elastasa y la proteinasa 3. Sin embargo, debido a su carácter peptidérgico, la administración oral de elafina no es posible.

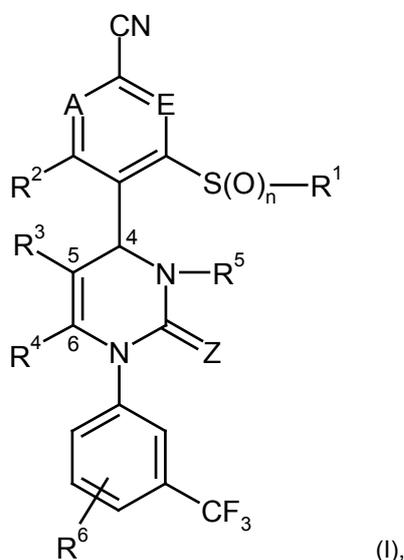
Los documentos WO 2004/024700, WO 2004/024701, WO 2005/082863 y WO 2005/082864 describen diversos derivados de 1,4-diarildihidropirimidin-2-ona como inhibidores de HNE para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca. Di- y multímeros de dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias se reivindican en los documentos WO 2006/082412, WO 2006/136857 y WO 2007/042815. Los derivados de 4-arildihidropirimidin-2-ona como inhibidores de la función de los canales de calcio para el tratamiento de hipertensión se describen en el documento

WO 2005/009392. En el documento WO 2007/129060 se dan a conocer tetrahidropirrolpirimidindionas y multímeros de las mismas como inhibidores de HNE. Entre tanto, el documento WO 2008/003412 describe el uso de derivados de 1,4-diarildihidropirimidin-2-ona para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

5 Actualmente se ha descubierto que los derivados de 1,4-diarildihidropirimidin-2-ona son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades. Estos compuestos descritos a continuación son inhibidores de elastasa neutrófila humana (HNE) no reactivos y selectivos de bajo peso molecular que, sorprendentemente, muestran una inhibición considerablemente mejor de esta proteasa que los compuestos conocidos de la técnica anterior. Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen una eliminación in vitro inesperadamente baja en hepatocitos y por lo tanto una estabilidad metabólica mejorada. Por consiguiente, estas sustancias son prometedores puntos de partida para nuevos medicamentos para el tratamiento y/o la prevención en particular de enfermedades pulmonares y del sistema cardiovascular.

10 En comparación con los compuestos de la técnica anterior, los derivados de 1,4-diarildihidropirimidin-2-ona de la presente invención tienen una estructura que se distingue por un sustituyente orto-sulfanilo, orto-sulfinilo u orto-sulfonilo en el grupo principal 4-arilo de la dihidropirimidinona que, sorprendentemente, da como resultado las propiedades mejoradas descritas anteriormente de los compuestos.

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



en la que

20 A y E representan los dos C-R<sup>7</sup> o uno de los dos miembros de anillo A y E representa N y el otro representa C-R<sup>7</sup>, significando R<sup>7</sup> en cada caso hidrógeno, flúor o cloro,

Z representa O o S,

n representa el número 0, 1 ó 2,

25 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono- o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros o hasta cinco veces con flúor, o representa alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar los grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) mencionados sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y los grupos fenilo y heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi y/o trifluorometoxi,

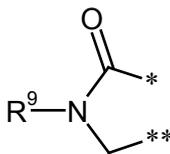
30 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro,

35 R<sup>3</sup> representa ciano o un grupo de la fórmula -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-O-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NH<sub>2</sub> o -C(=O)-NH-R<sup>8</sup>, en las que R<sup>8</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, mono- y/o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y en el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) en cada caso un grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable,

R<sup>4</sup> representa metilo o etilo

o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos entre sí y conjuntamente forman un grupo condensado de la fórmula



5 en la que \* significa el punto de unión con la posición 5, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y \*\* significa el punto de unión con la posición 6, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y R<sup>9</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>5</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono- o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o hasta tres veces con flúor, o representa fenilo, piridilo o pirimidinilo, pudiendo estar el fenilo, piridilo y pirimidinilo por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o trifluorometoxi,

10 o R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula -C(=O)-O-R<sup>10</sup>, -L<sup>1</sup>-C(=O)-O-R<sup>11</sup>, -L<sup>2</sup>-C(=O)-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -L<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -L<sup>2</sup>-C(=O)-NR<sup>14</sup>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -L<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que

L<sup>1</sup> significa alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

L<sup>2</sup> significa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>10</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

15 R<sup>11</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo,

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son iguales o diferentes e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, mono- o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcocicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o aminocarbonilo y en el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) un grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable, y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y el heterociclilo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos adicionalmente hasta dos veces de forma igual o diferente con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que por su parte puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxicarbonilo,

20 o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional en el anillo del grupo constituido por N, O, S, SO y SO<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, mono- o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) por su parte puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxicarbonilo,

25 R<sup>14</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

30 y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con cloro, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono- o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o hasta tres veces con flúor y el fenilo y el heteroarilo de 5 ó 6 miembros por su parte pueden estar sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o trifluorometoxi,

35 y R<sup>6</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro,

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

40 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, los compuestos de las fórmulas que se mencionan a continuación en este documento e incluidas por la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que se mencionan a continuación en este documento como ejemplos de realización incluidos por la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, en la medida en la que los compuestos incluidos por la fórmula (I) y que se mencionan a continuación en este documento no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en diversas formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros configuracionales o, dado el caso, también en forma de isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo atropisómeros). Por lo tanto, la presente invención se refiere a los enantiómeros y diastereómeros y a sus respectivas mezclas. Los constituyentes estereoisoméricamente puros pueden aislarse de una manera conocida a partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

50 Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden aparecer en formas tautoméricas, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas.

Las sales que se prefieren en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. También se incluyen sales que son inadecuadas por sí mismas para usos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de acuerdo con la

invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen sales de bases convencionales tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y sales de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio) y sales de amonio obtenidas a partir de amoniaco o amins orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Solvatos se refiere en el contexto de la invención a aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman, en el estado sólido o líquido, un complejo por coordinación con moléculas disolventes. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los que la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos son los solvatos preferentes en el contexto de la presente invención.

La presente invención incluye adicionalmente profármacos de los compuestos de la invención. El término "profármacos" incluye compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que se convierten durante su tiempo de residencia en el cuerpo en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, por metabolismo o hidrólisis).

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen los siguientes significados, a menos que se especifique lo contrario:

Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representan en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene respectivamente de 1 a 6 y de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse preferiblemente: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-etilpropilo, *n*-pentilo, neopentilo y *n*-hexilo.

Alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) representa en el contexto de la invención un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcanodiilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse preferiblemente: metileno, etano-1,2-diilo (1,2-etileno), etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo (1,3-propileno), propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo (1,4-butileno), butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo, pentano-1,5-diilo (1,5-pentileno), pentano-2,4-diilo, 3-metilpentano-2,4-diilo y hexano-1,6-diilo (1,6-hexileno).

Alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y alquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) representan en el contexto de la invención un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene respectivamente de 2 a 6 y de 3 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y un doble enlace. Son ejemplos que pueden mencionarse preferiblemente: alilo, isopropenilo, *n*-but-2-en-1-ilo, *n*-but-3-en-1-ilo, *n*-pent-2-en-1-ilo, *n*-pent-3-en-1-ilo, *n*-pent-4-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo y 4-metilpent-3-en-1-ilo.

Alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representa en el contexto de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse preferiblemente: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi y *terc*-butoxi.

Alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representa en el contexto de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está unido mediante un grupo carbonilo. Son ejemplos que pueden mencionarse preferiblemente: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, *iso*-propoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo y *terc*-butoxycarbonilo.

Mono-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representa en el contexto de la invención un grupo amino que tiene un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse preferiblemente: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino y *terc*-butilamino.

Di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representa en el contexto de la invención un grupo amino que tiene dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o diferentes que tienen en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse preferiblemente: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-*n*-butil-*N*-metilamino y *N*-*terc*-butil-*N*-metilamino.

Acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) [alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)] representa en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que tiene un átomo de oxígeno doblemente enlazado en la posición 1 y está unido por la posición 1. Son ejemplos que pueden mencionarse preferiblemente: formilo, acetilo, propionilo, *n*-butirilo e isobutirilo.

Acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representa en el contexto de la invención un grupo amino que tiene un sustituyente acilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está unido a través del grupo carbonilo con el átomo de nitrógeno. Son ejemplos que pueden mencionarse preferiblemente: formilamino, acetilamino, propionilamino, *n*-butirilamino e isobutirilamino.

Cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) representa en el contexto de la invención un grupo cicloalquilo saturado monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Son ejemplos que pueden mencionarse preferiblemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 Heterociclilo de 4 a 6 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo monocíclico saturado que tiene un total de 4 a 6 átomos en el anillo que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo del grupo constituido por N, O, S, SO y SO<sub>2</sub> y que está unido mediante un átomo de carbono del anillo o, dado el caso, un átomo de nitrógeno del anillo. Se da preferencia a un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo del grupo constituido por N, O y S. Son ejemplos que pueden mencionarse: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofurano, tiolano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidropiridino, morfolino y tiomorfolino. Se da preferencia a pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

10 Heteroarilo de 5 ó 6 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático (heteroaromático) que tiene un total de 5 ó 6 átomos en el anillo que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo del grupo constituido por N, O y S y está unido mediante un átomo de carbono del anillo o, dado el caso, un átomo de nitrógeno del anillo. Son ejemplos que pueden mencionarse: furilo, pirrolo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino y pirazino. Se da preferencia a tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino y pirazino.

15 Cuando los restos de los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar mono- o polisustituidos, a menos que se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención, los significados de todos los restos que aparecen más de una vez son independientes entre sí. Se da preferencia a la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere muy particularmente la sustitución con un sustituyente.

En una forma de realización particular, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) en la que

A y E representan los dos C-R<sup>7</sup> o uno de los dos miembros de anillo A y E representa N y el otro representa C-R<sup>7</sup>, significando

25 R<sup>1</sup> en cada caso hidrógeno, flúor o cloro,

Z representa O o S,

n representa el número 0, 1 ó 2,

30 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono- o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, o representa alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, pudiendo estar los grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) mencionados sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y/o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y los grupos fenilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi y/o trifluorometoxi,

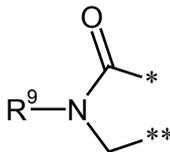
R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro,

35 R<sup>3</sup> representa ciano o un grupo de la fórmula -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-O-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NH<sub>2</sub> o -C(=O)-NH-R<sup>8</sup>, en las que R<sup>8</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, mono- y/o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y en el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) en cada caso un grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable,

40 R<sup>4</sup> representa metilo o etilo

o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos entre sí y conjuntamente forman un grupo condensado de la fórmula



45 en la que \* significa el punto de unión con la posición 5, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y \*\* significa el punto de unión con la posición 6, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y R<sup>9</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aminocarbonilo, acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

50 R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor, o representa fenilo, piridilo o pirimidino, pudiendo estar el fenilo, piridilo y pirimidino por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o trifluorometoxi,

o R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula -C(=O)-O-R<sup>10</sup>, -L<sup>1</sup>-C(=O)-O-R<sup>11</sup>, -L<sup>2</sup>-C(=O)-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -L<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -L<sup>2</sup>-C(=O)-NR<sup>14</sup>-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -L<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que

L<sup>1</sup> significa alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

L<sup>2</sup> significa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>10</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>11</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

5 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son iguales o diferentes e independientemente entre sí significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, mono- o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o aminocarbonilo y en el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) un grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable, o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional en el anillo del grupo constituido por N, O, S, SO y SO<sub>2</sub> y puede estar sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, mono- y/o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) por su parte sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>14</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), mono- o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el fenilo y el heteroarilo de 5 ó 6 miembros por su parte pueden estar sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o trifluorometoxi,

y R<sup>6</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro,

20 asi como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el ámbito de la presente invención son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A y E representan los dos CH

y

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

25 asi como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

De forma análoga son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

Z representa O,

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

En el ámbito de la presente invención son particularmente preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

30 A y E representan los dos CH

Z representa O,

n representa el número 0 ó 2,

35 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 miembros o hasta tres veces con flúor, o representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 miembros, pudiendo estar los grupos fenilo y heteroarilo mencionados sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y/o trifluorometoxi,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa ciano, acetilo o (2-hidroxietoxi)carbonilo,

40 R<sup>4</sup> representa metilo

o

45 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos entre sí y conjuntamente forman un grupo condensado de la fórmula en la que\* significa el punto de unión con la posición 5, mostrado en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y \*\* significa el punto de unión con la posición 6, mostrado en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y R<sup>9</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

50 R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con ciano o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o representa un grupo de la fórmula -L<sup>2</sup>-C(=O)-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -L<sup>2</sup>-C(=O)-NH-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -L<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que L<sup>2</sup> significa un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>12</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>13</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o aminocarbonilo y en el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) un grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable, o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> junto con el átomo de nitrógeno

5 al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional en el anillo del grupo constituido por N, O y S y puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, heterociclo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) por su parte sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxicarbonilo, y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y el fenilo puede estar sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y/o trifluorometoxi,

y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

En una forma de realización adicional particularmente preferente, la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

A y E representan los dos CH,

Z representa O,

15 n representa el número 0 ó 2,

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, o representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, pudiendo estar los grupos fenilo mencionados sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y/o trifluorometoxi,

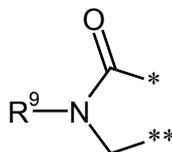
20 R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa ciano o acetilo,

R<sup>4</sup> representa metilo

o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos entre sí y conjuntamente forman un grupo condensado de la fórmula



25 en la que \* significa el punto de unión con la posición 5, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y \*\* significa el punto de unión con la posición 6, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y R<sup>9</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

30 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo de la fórmula -L<sup>2</sup>-C(=O)-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -L<sup>2</sup>-C(=O)-NH-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -L<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que L<sup>2</sup> significa un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>12</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>13</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcocicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o aminocarbonilo y en el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) un grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable, o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional en el anillo del grupo constituido por N, O y S y puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u oxo, pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) por su parte sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y/o trifluorometoxi,

y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

En el ámbito de la presente invención, son especialmente preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

45 A y E representan los dos CH,

Z representa O,

n representa el número 2,

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, ciclobutilo o fenilo o hasta tres veces con flúor,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa ciano o (2-hidroxietoxi)carbonilo,

5 R<sup>4</sup> representa metilo,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo de la fórmula -L<sup>2</sup>-C(=O)-NH-R<sup>13</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que L<sup>2</sup> significa un enlace o -CH<sub>2</sub>-, R<sup>13</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

y

10 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

En el ámbito de la presente invención, son muy particularmente preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A y E representan los dos CH,

Z representa O,

15 n representa el número 2,

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa ciano,

R<sup>4</sup> representa metilo,

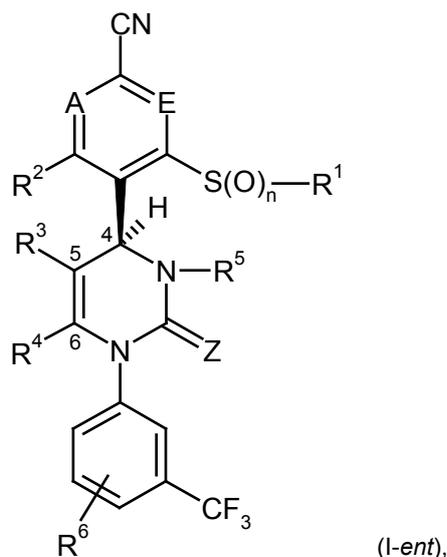
20 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-R<sup>13</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que R<sup>13</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

25 así como sus sales, solvatos y solvatos de la sal.

Son de particular relevancia compuestos de acuerdo con fórmula (I) que tiene la configuración mostrada en la fórmula (I-ent) en la posición 4 del anillo de dihidropirimidina



en la que cada uno de A, E, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tiene los significados dados anteriormente,

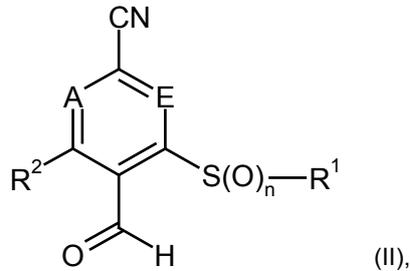
30 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones específicas de restos dadas en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de

restos, independientemente de las combinaciones de restos dadas en cada caso, también se reemplazan discrecionalmente por definiciones de restos de otras combinaciones.

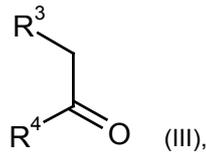
Se da preferencia muy particular a combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

- 5 Es otro objeto de la invención un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado por que un compuesto de la fórmula (II)



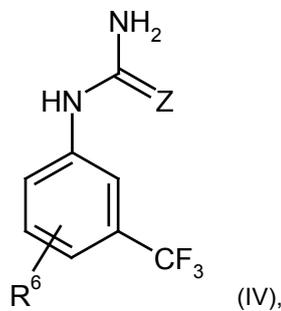
en la que cada uno de A, E, n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tiene los significados dados anteriormente,

- 10 se hace reaccionar en presencia de un ácido o un anhídrido de ácido en una reacción en un solo recipiente de 3 componentes o secuencialmente con un compuesto de la fórmula (III)

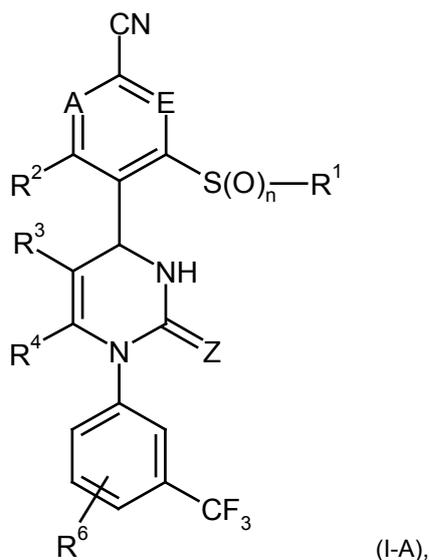


en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados dados anteriormente,

y un compuesto de la fórmula (IV)



- 15 en la que Z y R<sup>6</sup> tienen los significados dados anteriormente,  
para dar un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que cada uno de A, E, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> tiene los significados dados anteriormente,

y este compuesto, en el caso de que R<sup>5</sup> en la fórmula (I) no represente hidrógeno, se hace reaccionar en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (V)



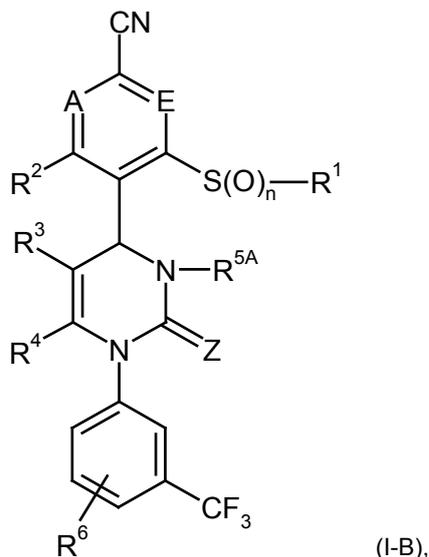
en la que

R<sup>5A</sup> tiene el significado de R<sup>5</sup> dado anteriormente, pero no representa hidrógeno,

y

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

10 para dar un compuesto de la fórmula (I-B)



en la que cada uno de A, E, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5A</sup> y R<sup>6</sup> tiene los significados dados anteriormente,

15 y el compuesto de la fórmula (I-A) o (I-B) obtenido de esta manera, dado el caso, se separa por procedimientos conocidos por el especialista en la técnica en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierte con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los disolventes adecuados para la etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (I-A) son disolventes orgánicos habituales que no se alteran en las condiciones de reacción. Éstos incluyen, por ejemplo, éteres, tales como dietiléter, éter diisopropílico, metil *terc*-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, alcoholes, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, hidrocarburos, tales como pentano, hexano,

ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, triclorometano o clorobenceno, u otros disolventes, tales como acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de metil *terc*-butil éter, tetrahidrofurano o dioxano.

- 5 Como ácidos, son adecuados para la etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (I-A) ácidos inorgánicos u orgánicos o anhídridos de ácidos habituales. Éstos incluyen preferiblemente ácido carboxílicos, tales como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético, ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos fosfónicos, anhídridos o ésteres fosfóricos o fosfónico, tales como ácido polifosfórico, éster trietilico del ácido fosfórico, éster etílico del ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo o anhídrido propanofosfónico. Se da preferencia al uso de éster trietilico del ácido fosfórico junto con pentóxido de fósforo. El ácido se emplea generalmente en una cantidad de 0,25 mol a 100 mol basándose en 1 mol del compuesto (III).

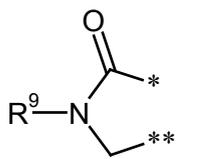
- 15 La etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (I-A) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de +20 °C a +150 °C, preferiblemente de +50 °C a +100 °C. La reacción puede realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 0,5 a 5 bar). Se realiza generalmente a presión atmosférica.

- 20 Los disolventes adecuados para la etapa de procedimiento (I-A) + (V) → (I-B) son disolventes orgánicos habituales que no se alteran en las condiciones de reacción. Éstos incluyen, por ejemplo, éteres, tales como dietiléter, éter diisopropílico, metil *terc*-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos, tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, triclorometano o clorobenceno, u otros disolventes, tales como acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metil *terc*-butil cetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenoúrea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida.

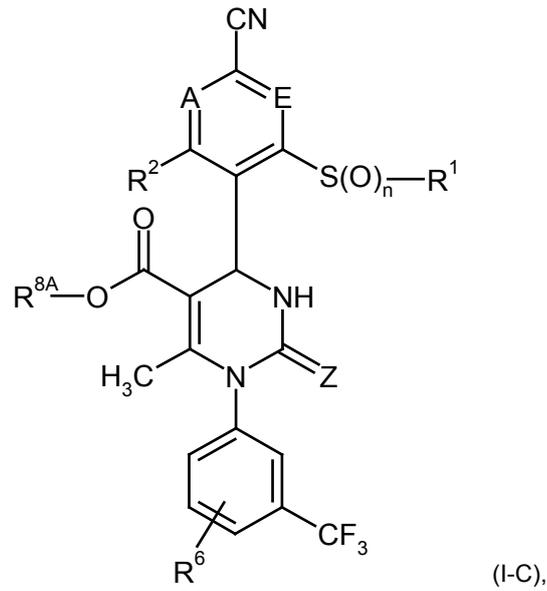
- 25 Como base, para la etapa de procedimiento (I-A) + (V) → (I-B) son adecuadas bases inorgánicas u orgánicas. Éstas incluyen, en particular, carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de calcio o carbonato de cesio, alcóxidos de metales alcalinos, tales como *terc*-butóxido sódico o *terc*-butóxido potásico, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico o hidruro potásico, amidas, tales como *bis*(trimetilsilil)amida de litio o *bis*(trimetilsilil)amida potásica o diisopropilamida de litio (LDA), aminas orgánicas, tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, o bases de fosfazina ("bases de Schwesinger"), tales como, por ejemplo, P1-*t*-Bu, P2-*t*-Bu o P4-*t*-Bu. Se da preferencia al uso de carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o *bis*(trimetilsilil)amida de litio; se prefieren particularmente hidruro sódico y *bis*(trimetilsilil)amida de litio. La base se emplea generalmente en una cantidad de 0,1 mol a 10 mol, preferiblemente de 1 mol a 3 mol, basándose en 1 mol del compuesto (I-A).

- 35 La etapa de procedimiento (I-A) + (V) → (I-B) se realiza generalmente en un intervalo de temperaturas de -78 °C a +100 °C, preferiblemente de -78 °C a +80 °C, particular y preferiblemente de -78 °C a +25 °C. La reacción puede realizarse a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). Generalmente se realiza a presión atmosférica.

- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos entre sí y, conjuntamente, forman un grupo condensado de la fórmula



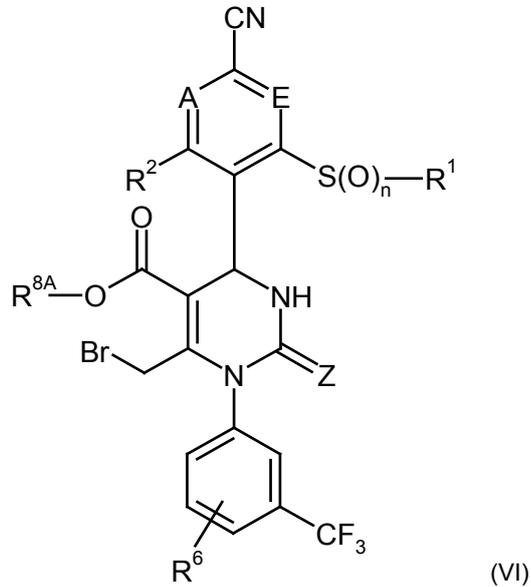
en la que \* y \*\* representan los puntos de unión descritos anteriormente y R<sup>9</sup> tiene el significado dado anteriormente también pueden prepararse por bromación de un compuesto de la fórmula (I-C)



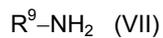
en la que cada uno de A, E, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> tiene los significados dados anteriormente  
y

R<sup>8A</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

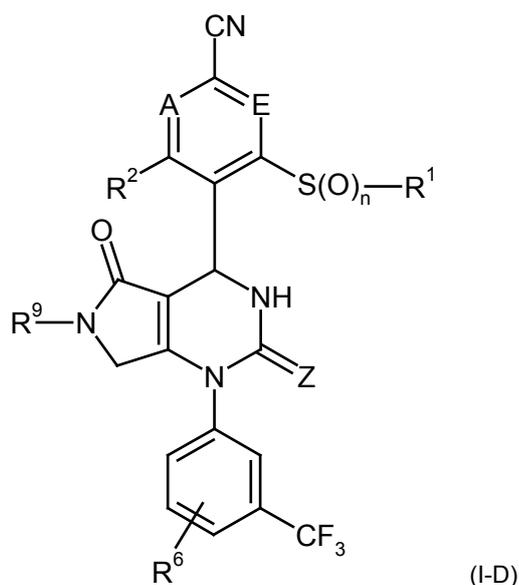
5 en un disolvente inerte para dar un compuesto de la fórmula (VI)



en la que cada uno de A, E, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8A</sup> tiene los significados dados anteriormente  
y después por ciclación del mismo con un compuesto de la fórmula (VII)

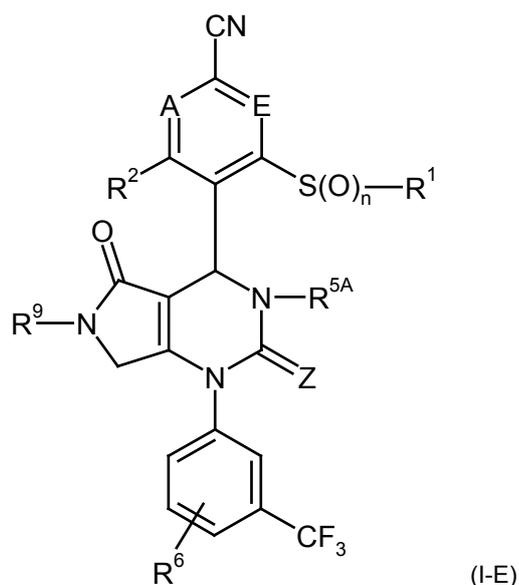


10 en la que R<sup>9</sup> tiene el significado dado anteriormente  
para dar un compuesto de la fórmula (I-D)



en la que cada uno de A, E, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> tiene los significados dados anteriormente,

que posteriormente, dado el caso, se convierte con un compuesto de la fórmula (V), como se ha descrito anteriormente, en un compuesto de la fórmula (I-E)



5

en la que cada uno de A, E, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> tiene los significados dados anteriormente.

La bromación de la etapa de procedimiento (I-C) → (VI) se realiza preferiblemente usando bromo elemental en un disolvente inerte habitual, tal como cloroformo, a una temperatura de -20 °C a +40 °C. Un doble enlace CC, que puede estar opcionalmente presente en el resto R<sup>8A</sup> [R<sup>8A</sup> = alqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)], también puede bromarse en estas condiciones de reacción; sin embargo, esto no interfiere con la reacción posterior de cierre del anillo con el compuesto (VII).

La formación de lactama en la etapa de procedimiento (VI) + (VII) → (I-D) se realiza preferiblemente en un éter tal como tetrahidrofurano o dioxano como disolvente inerte a una temperatura de -20 °C a +60 °C. Dado el caso, puede ser ventajoso usar una amina terciaria, tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina como base auxiliar.

Por su parte, el compuesto de la fórmula (I-C) puede obtenerse de acuerdo con la reacción (II) + (III) + (IV) → (I-A) descrita anteriormente.

Si es conveniente, también pueden prepararse otros compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención por transformaciones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los indicados en R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, partiendo con otros compuestos de la fórmula (I) obtenidos por el procedimiento anterior. Estas transformaciones se realizan de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por el especialista en la técnica e incluyen, por

20

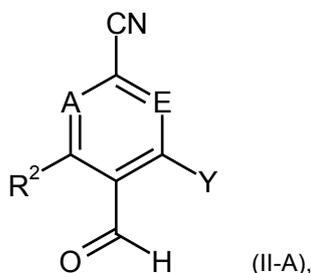
ejemplo, reacciones tales como reacciones de sustitución nucleófila o electrófila, reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición (por ejemplo, reacción de Suzuki o Heck), oxidación, reducción, hidrogenación, alquilación, acilación, aminación, hidroxilación, eterificación, esterificación, escisión de éster e hidrólisis de éster, formación de nitrilos, carboxamidas, sulfonamidas, carbamatos y ureas, y también la introducción y retirada de grupos protectores temporales [véanse también los esquemas de reacción 2-5 que se muestran a continuación y los ejemplos de realización].

Es posible realizar la separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los enantiómeros y/o diastereómeros correspondientes, dado el caso, en la etapa de los compuestos (I-B) o (I-E) o si no en la etapa de los compuestos (I-A), (I-C) o (I-D), donde los últimos pueden hacerse reaccionar posteriormente después, por separado, de acuerdo con las etapas de procedimiento descritas anteriormente. Dicha separación de estereoisómeros puede realizarse por procedimientos convencionales conocidos por el especialista en la técnica; Se da preferencia a procedimientos cromatográficos, en particular a cromatografía HPLC sobre una fase quiral.

Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (V) y (VII) están disponibles en el mercado, son conocidos per se a partir de la bibliografía o pueden prepararse por procedimientos convencionales descritos en la bibliografía.

Algunos de los compuestos de la fórmula (II) son conocidos a partir de la bibliografía o pueden prepararse de forma análoga a procedimientos descritos en la bibliografía [véanse también los esquemas de reacción 6-9 que se muestran a continuación y la bibliografía citada en ellos].

En el procedimiento descrito anteriormente, dado el caso, puede ser sintéticamente conveniente emplear inicialmente, en lugar del compuesto de la fórmula (II), un compuesto de la fórmula (II-A)



en la que A, E y R<sup>2</sup> tienen los significados dados anteriormente

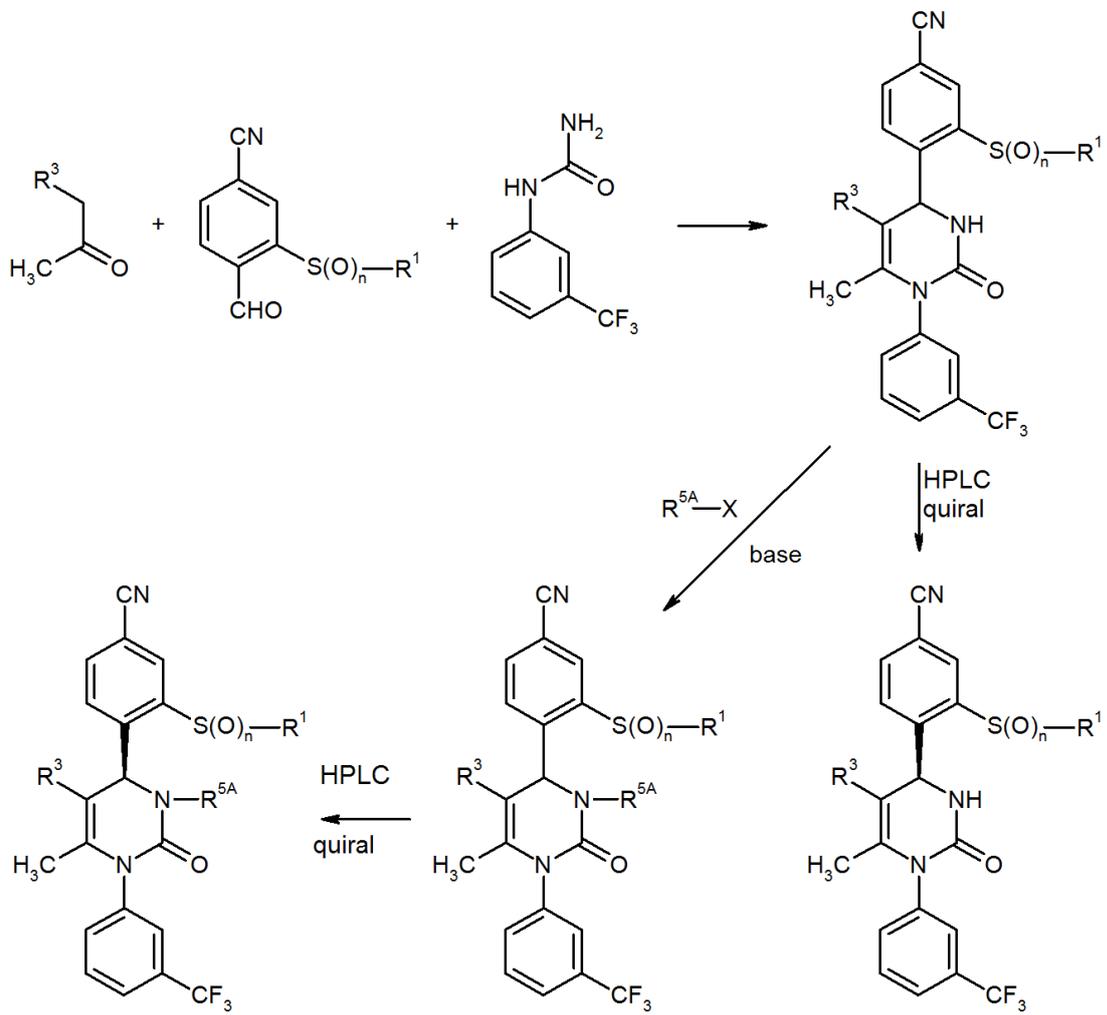
e

Y representa un grupo intercambiable, tal como, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro o amino,

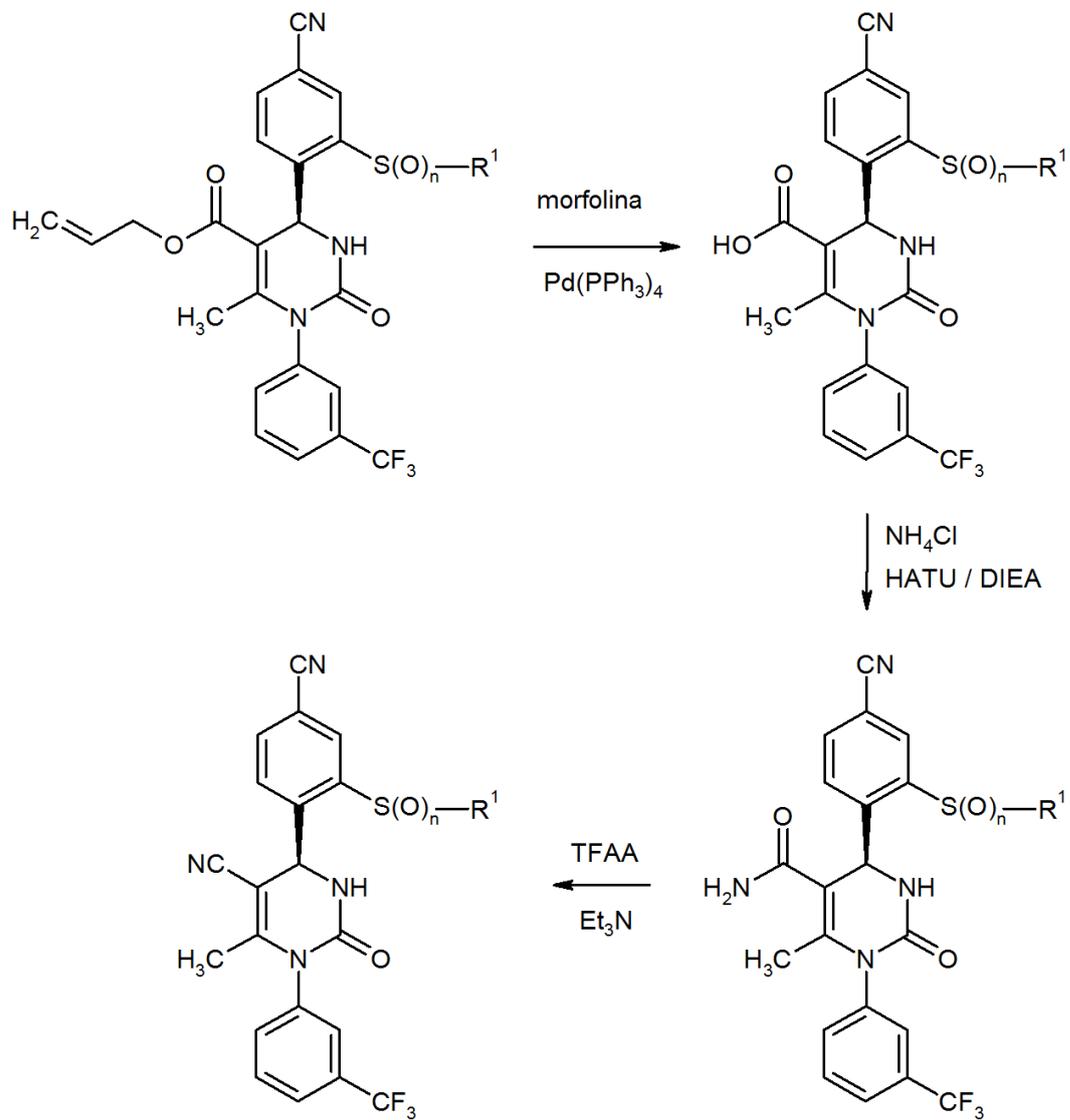
en la secuencia de reacción descrita y después introducir el sustituyente orto-tio R<sup>1</sup>-S(O)<sub>n</sub>- del grupo de cabeza arilo en la etapa de la dihidropirimidinona - que corresponde al compuesto (I-A) o (I-B) - en un intercambio por el resto Y [véase el esquema de reacción 10 que se muestra a continuación]. De forma análoga, algunos de los compuestos de la fórmula (II-A) son conocidos a partir de la bibliografía, o pueden prepararse de forma análoga a procedimientos conocidos a partir de la bibliografía.

Los procedimientos descritos anteriormente pueden ilustrarse por los esquemas de reacción que se muestran a continuación:

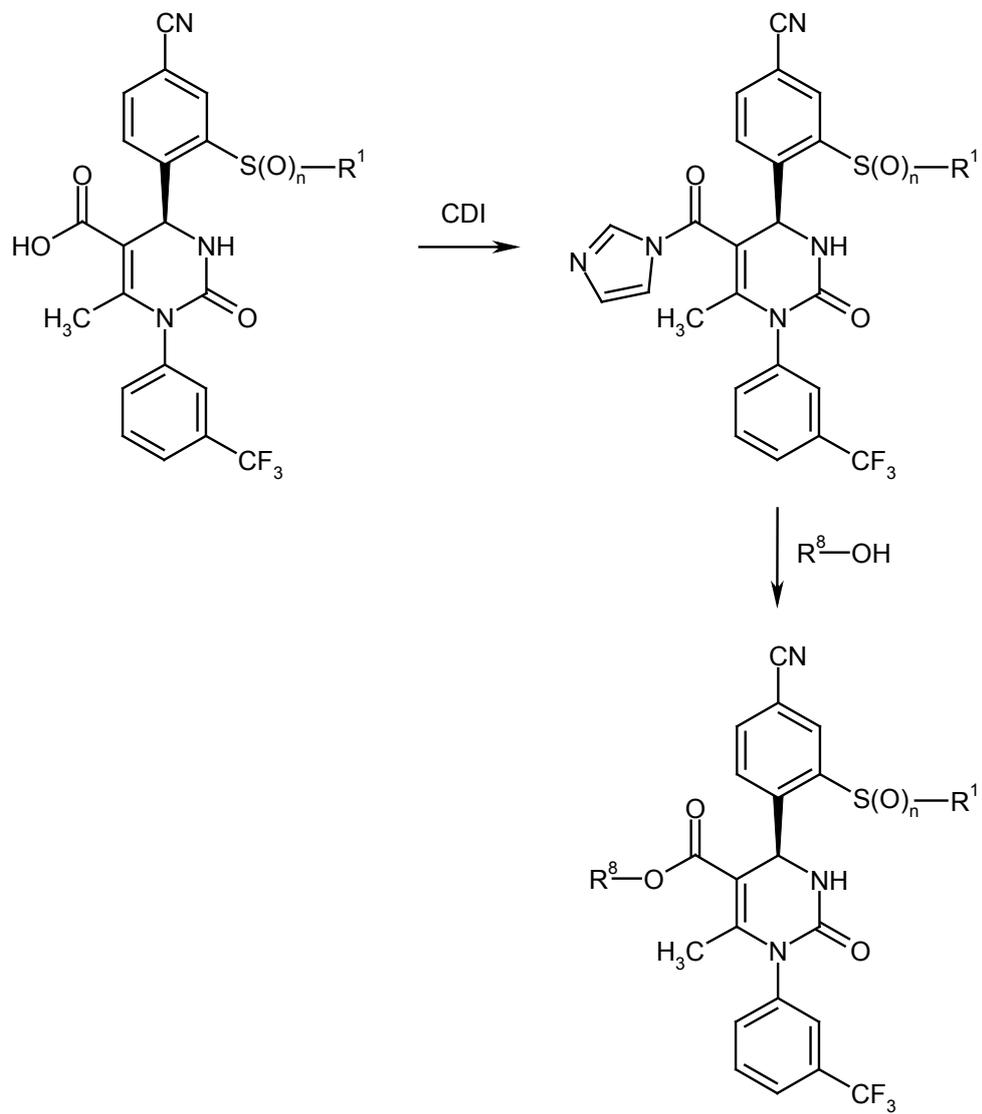
Esquema 1



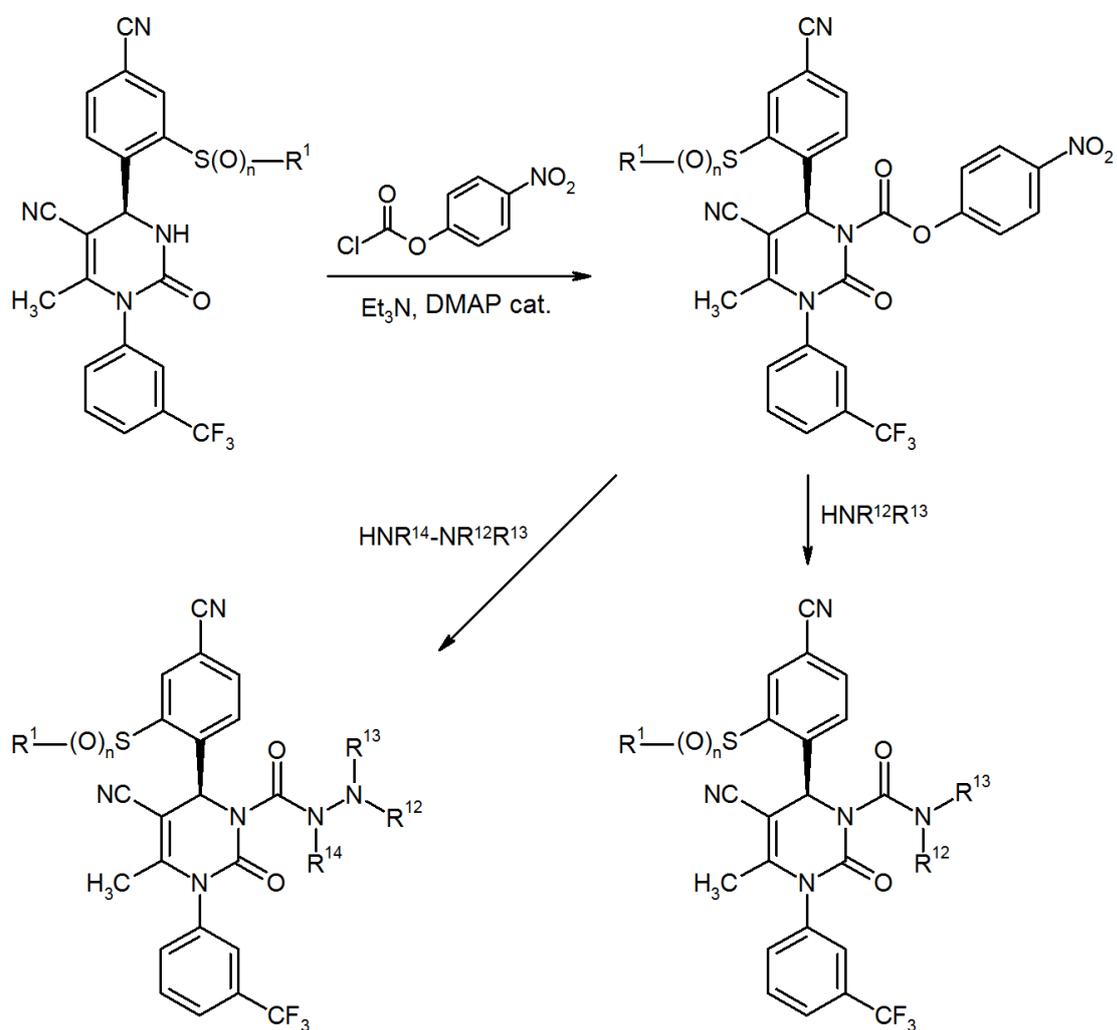
Esquema 2



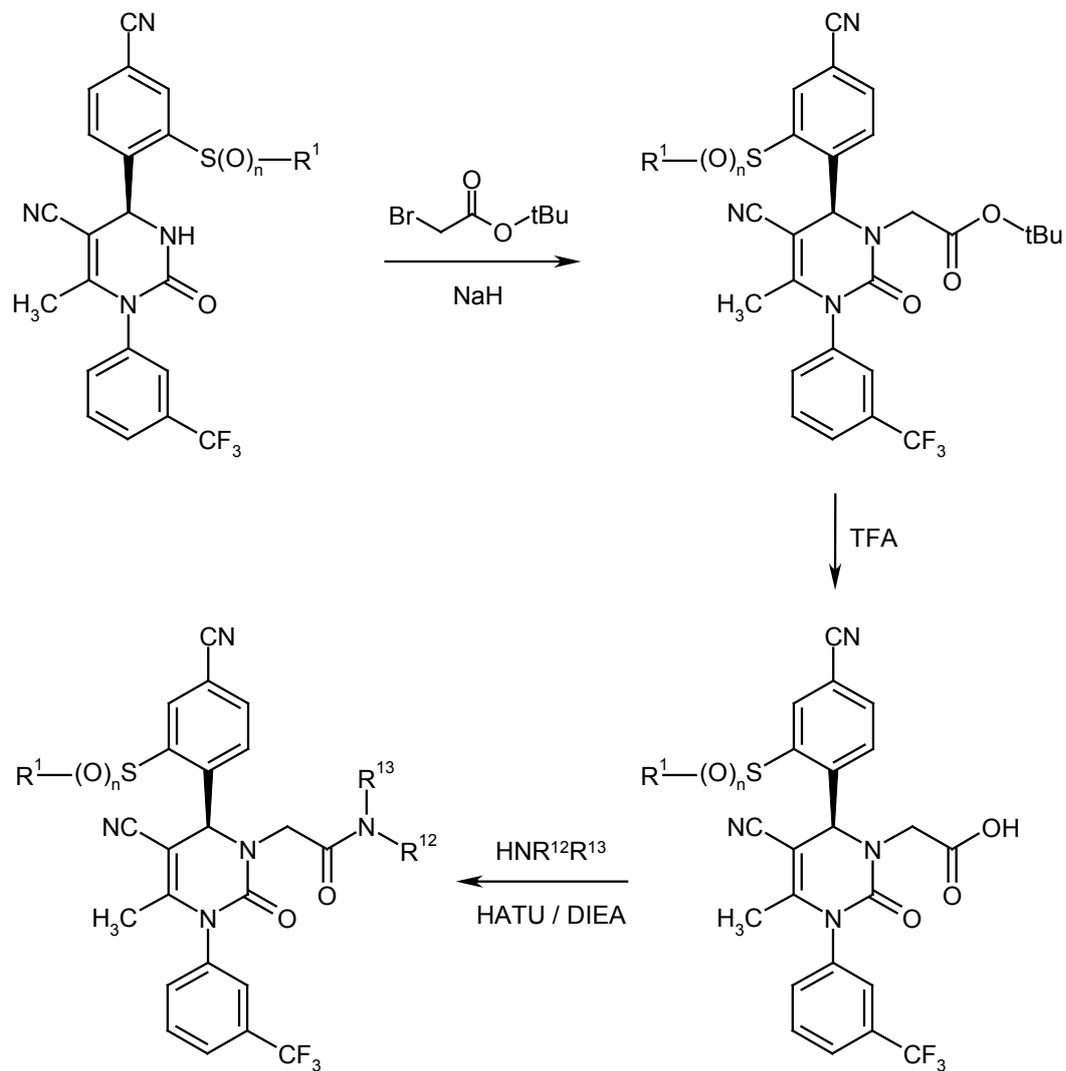
Esquema 3



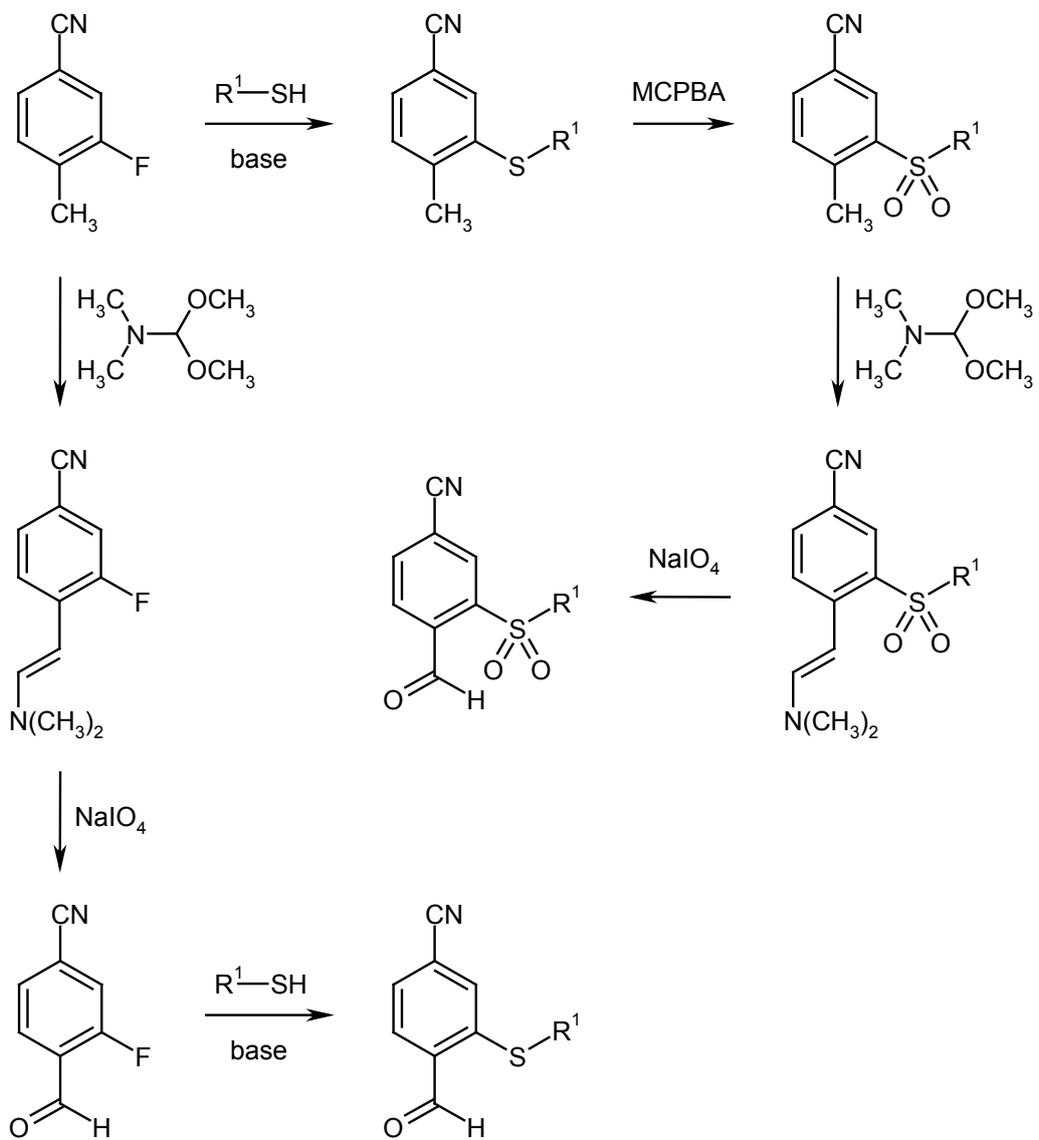
Esquema 4



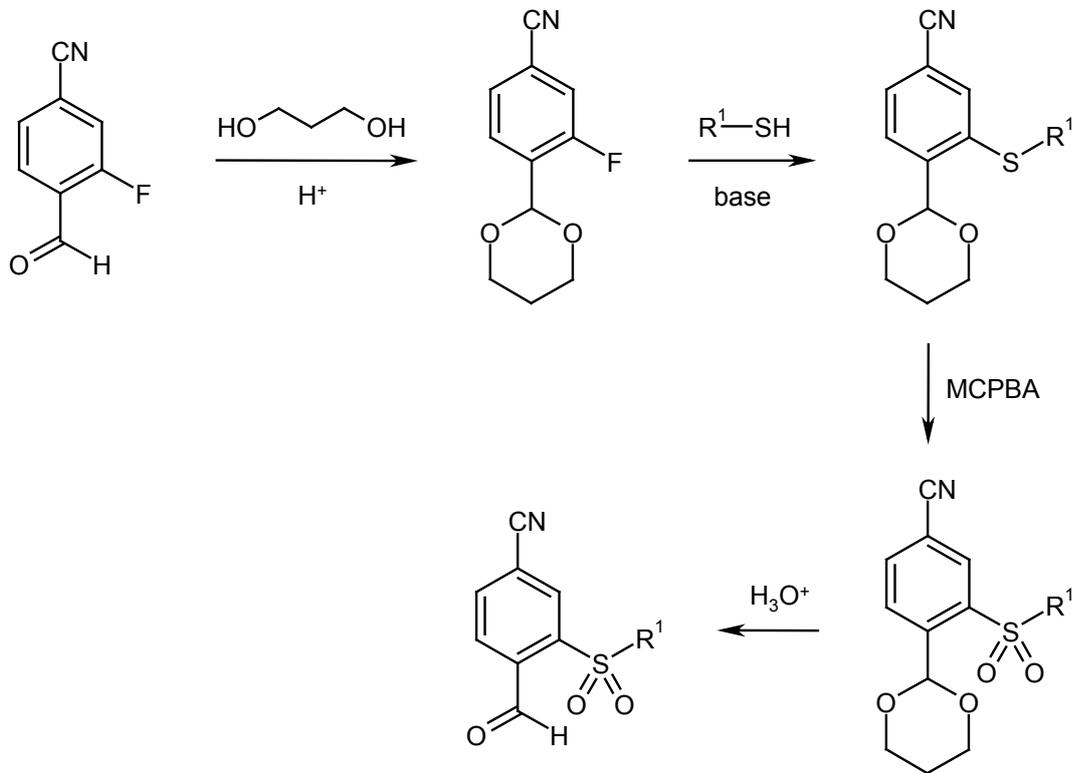
Esquema 5



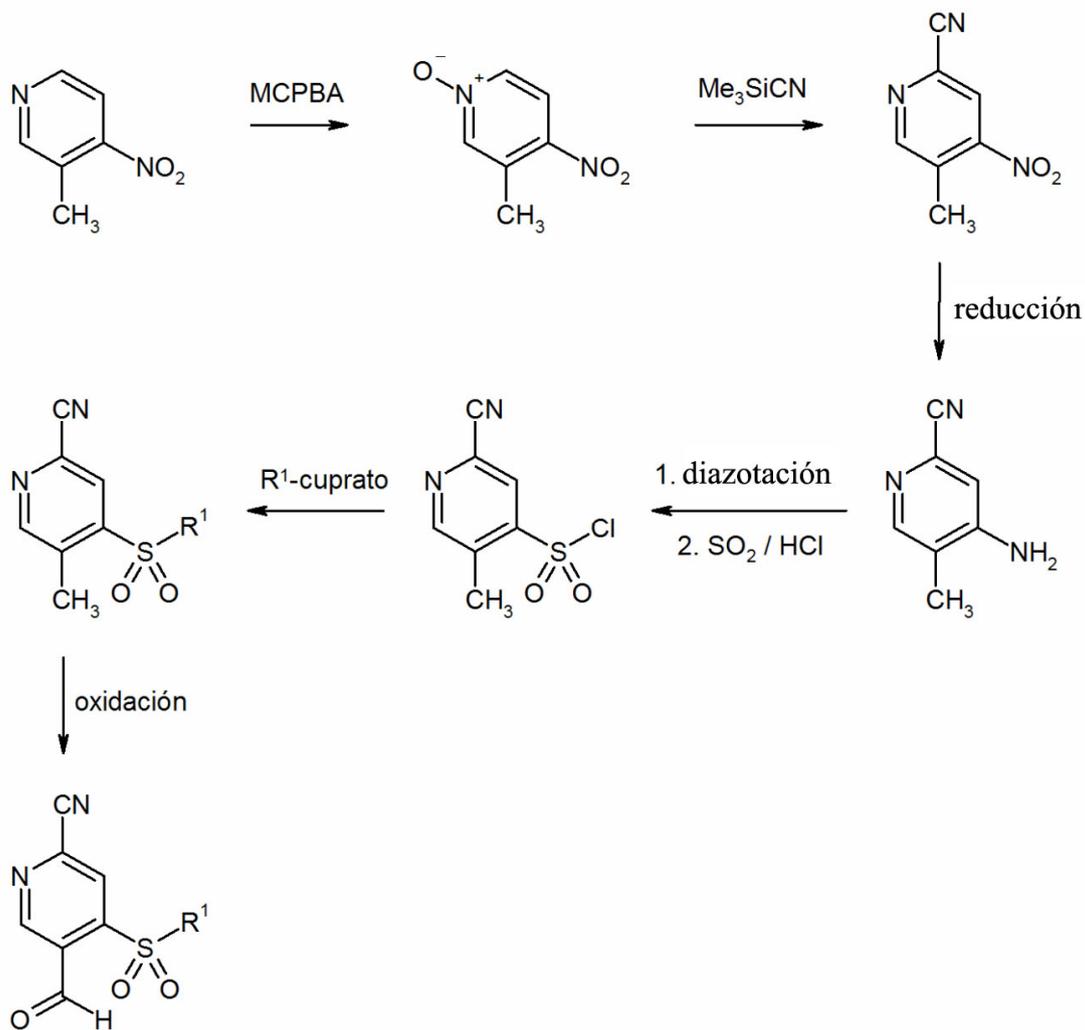
Esquema 6



Esquema 7

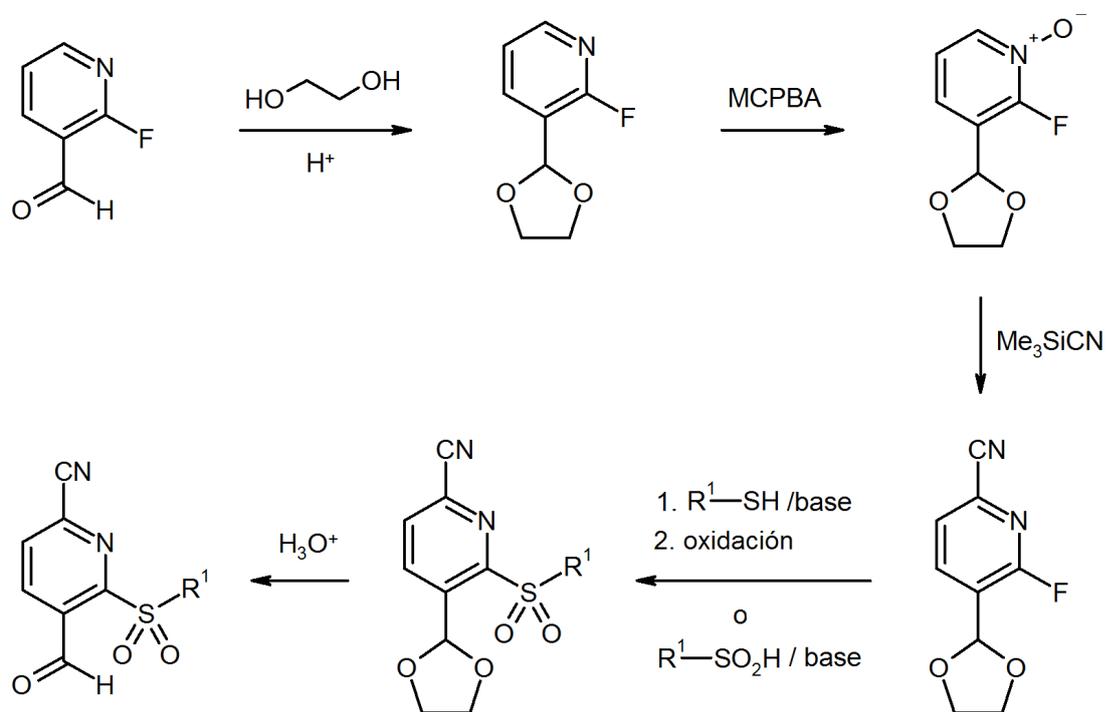


Esquema 8



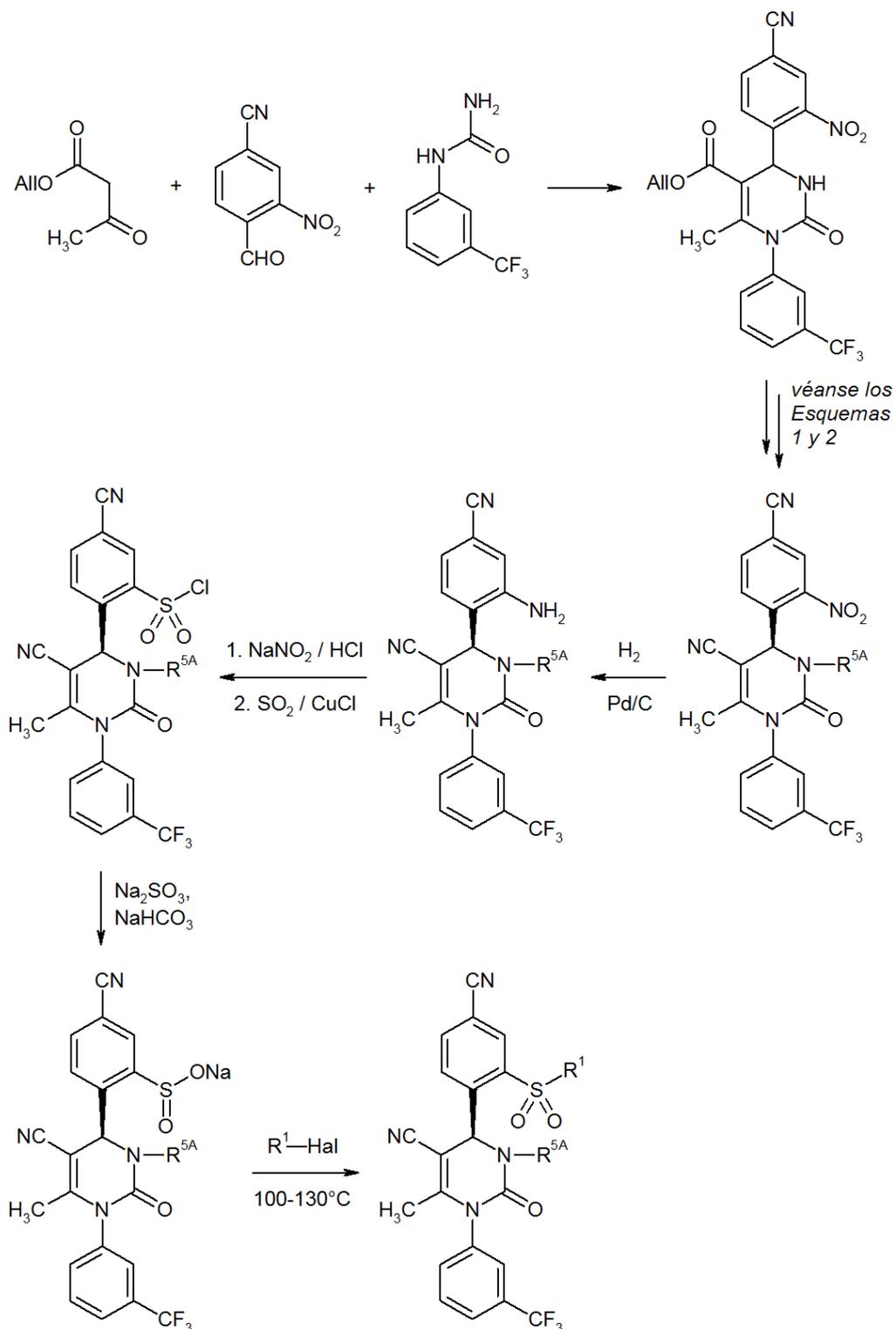
[véase, por ejemplo, W.K. Fife, *J. Org. Chem.* **48**, 1375 (1983); H. Vorbrüggen y K. Krolkiewicz, *Synthesis*, 316 (1983); R.T. Shuman y col., *J. Org. Chem.* **55**, 738 (1990); C.S. Burgey y col., *J. Med. Chem.* **46** (4), 461 (2003); V.M. Naidan y col., *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **55** (2), 346 (1985)].

Esquema 9



[véase, por ejemplo, W.K. Fife, *J. Org. Chem.* **48**, 1375 (1983); H. Vorbrüggen y K. Krolkiewicz, *Synthesis*, 316 (1983); R.T. Shuman y col., *J. Org. Chem.* **55**, 738 (1990); C.S. Burgey y col., *J. Med. Chem.* **46** (4), 461 (2003); J.J. Li y col., *J. Med. Chem.* **39**, 1846 (1996); K.N. Dack y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8** (16), 2061 (1998)].

Esquema 10



[All = alilo; Hal = halógeno].

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

Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores de elastasa neutrófila humana de bajo peso molecular, no reactivos y selectivos que, sorprendentemente, muestran una inhibición considerablemente más pronunciada de esta proteasa que los compuestos conocidos de la técnica anterior. Además, los compuestos de acuerdo con la

invención inesperadamente tienen una eliminación in vitro por hepatocitos más baja y, por lo tanto, mejoraban la estabilidad metabólica.

Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y procesos patológicos, en particular aquellos en los que la elastasa neutrófila (HNE) está implicada en un suceso inflamatorio y/o una reconstrucción tisular o de vasos.

En el sentido de la presente invención, esto incluye en particular enfermedades tales como hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome disneico agudo (SDA), lesión pulmonar aguda (LPA), deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, fibrosis quística, síndrome coronario agudo (SCA), inflamaciones del músculo cardiaco (miocarditis) y otras enfermedades cardíacas autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), infarto de miocardio, choque cardíogeno, insuficiencia cardíaca, aneurismas, sepsis (SRIS), fallo multiorgánico (SDMO, FMO), arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias del riñón, inflamaciones crónicas del intestino (EII, EC, CU), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoides, enfermedades cutáneas inflamatorias y también enfermedades oculares inflamatorias.

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de lesiones micro- y macrovasculares (vasculitis), daño por restablecimiento del riego sanguíneo, trombosis arterial y venosa, nefropatía diabética y no diabética, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipersensible, microalbuminuria, insuficiencia renal aguda y crónica, fallo renal agudo y crónico, cistitis, uretritis, prostatitis, epididimitis, ooforitis, salpingitis, vulvovaginitis, disfunción eréctil, úlcera de Hunner, enfermedad de Peyronie, hipertensión arterial, choque, arritmias auriculares y ventricular, ataques isquémicos y transitorios, insuficiencia cardíaca, apoplejía, disfunción endotelial, enfermedades periféricas y cardiovasculares, riego sanguíneo periférico alterado, formación de edemas tales como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal y edema relacionado con insuficiencia cardíaca, reestenosis, por ejemplo después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (ATP), angioplastias transluminales coronarias (ATC), trasplantes cardíacos y operaciones de bypass, para niveles aumentados de fibrinógeno y LDL de baja densidad y también para concentraciones aumentadas de inhibidor activador de plasminógeno 1 (PAI-1), de dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones aumentadas postprandial de triglicéridos en plasma, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemias combinadas) y también enfermedades metabólicas (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes dependiente de insulina, diabetes no dependiente de insulina, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, adipositis y secuelas diabéticas, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía), enfermedades neoplásicas (cáncer de piel, tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores de la médula ósea, leucemias, liposarcomas, carcinomas del tracto gastrointestinal, de hígado, de páncreas, de pulmones, de riñones, de uretra, de próstata y del tracto genital y también tumores malignos del sistema linfoproliferativo, tales como, por ejemplo, linfoma Hodgkin y no Hodgkin), de enfermedades del tracto gastrointestinal y el abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, prurito anal, diarrea, enfermedad celiaca, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis de hígado, pancreatitis y colecistitis), de enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), enfermedades inmunes, enfermedades tiroideas (hipertireosis), enfermedades cutáneas (psoriasis, acné, eccema, neurodermitis, múltiples formas de dermatitis, tales como, por ejemplo, dermatitis abacribus, dermatitis actínica, dermatitis alérgica, dermatitis amoniaca, dermatitis artefacta, dermatitis autogénica, dermatitis atrófica, dermatitis calórica, dermatitis combustionis, dermatitis congelationis, dermatitis cosmética, dermatitis escarótica, dermatitis exfoliativa, dermatitis gangrenosa, dermatitis homeostática, dermatitis herpetiforme, dermatitis liquenoide, dermatitis linearis, dermatitis maligna, dermatitis medimencatosa, dermatitis palmar y plantar, dermatitis parasitaria, dermatitis fotoalérgica, dermatitis fototóxica, dermatitis pustular, dermatitis seborreica, dermatitis solar, dermatitis tóxica, dermatitis ulcerosa, dermatitis veneata, dermatitis infecciosa, dermatitis biogénica y dermatitis similar a rosácea, y también queratitis, bullosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfomas, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), de enfermedades oculares inflamatorias (sacoidosis, blefaritis, conjuntivitis, iritis, uveitis, corioiditis, oftalmitis), enfermedades víricas (causadas por el virus de la gripe, adeno y corona virus, tales como, por ejemplo, PVH, CMVH, VIH, SARS), de enfermedades del hueso esquelético y las articulaciones y también del músculo esquelético (múltiples formas de artritis, tales como, por ejemplo, artritis alcaptonúrica, artritis anquilosante, artritis disintérica, artritis exudativa, artritis fungosa, artritis gonorreica, artritis mutilante, artritis psoriática, artritis purulenta, artritis reumática, artritis serosa, artritis sifilítica, artritis tuberculosa, artritis úrica, artritis villonodular pigmentosa, artritis atípica, artritis hemofílica, artritis crónica juvenil, artritis reumatoide y artritis metastásica, además síndrome de Still, síndrome de Felty, síndrome de Sjörgen, síndrome de Clutton, síndrome de Poncet, síndrome de Pott y síndrome de Reiter, múltiples formas de artropatías, tales como, por ejemplo, artropatía deformante, artropatía neuropática, artropatía ovaripriva, artropatía psoriática y artropatía tábica, esclerosis sistémica, múltiples formas de miopatías inflamatorias, tales como, por ejemplo, miopatía epidémica, miopatía fibrosa, miopatía mioglobínica, miopatía osificante, miopatía osificante neurótica, miopatía osificante progresiva múltiple, miopatía purulenta, miopatía reumática, miopatía triquinosa, miopatía trópica y miopatía tífosa, y también el síndrome de Günther y el síndrome de Münchmeyer), de cambios inflamatorios de las arterias (múltiples formas de arteritis, tales como, por ejemplo, endarteritis, mesarteritis, periarteritis, panarteritis, arteritis reumática, arteritis deformante, arteritis temporal, arteritis craneal, arteritis de células gigantes y arteritis granulomatosa, y también síndrome de Horton, síndrome de Churg-Strauss y arteritis de Takayasu), síndrome de Muckle-Well, enfermedad de Kikuchi, de policondritis, dermatosclerosis

y también otras enfermedades que tienen un componente inflamatorio o inmunológico, tales como, por ejemplo, cataratas, caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia, lepra, síndrome de Sezary y síndrome paraneoplásico, para reacciones de rechazo después de trasplantes de órganos y para la curación de heridas y angiogénesis en particular en el caso de heridas crónicas.

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

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

15 Otro objeto de la presente invención es también el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es también el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

20 Otro objeto de la presente invención es también un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse en solitario o, si fuera necesario, en combinación con otros principios activos. Por consiguiente, la presente invención proporciona además medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más compuestos activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Los compuestos activos adecuados para combinaciones son, a modo de ejemplo y preferiblemente:

30 • compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, por ejemplo y preferiblemente del grupo de los inhibidores de quinasa, en particular del grupo de los inhibidores de tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa;

• compuestos que inhiben la degradación y reconstrucción de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y preferiblemente inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), en particular inhibidores de estromelina, colagenasas, gelatinasas y agreganasas (en este documento en particular de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) y de metaloelastasa (MMP-12);

35 • nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como, por ejemplo, nitroprusiato sódico, nitroglicerina, mononitrato de isosorburo, dinitrato de isosorburo, molsidomina o SIN-1, y también NO inhalado;

• estimuladores de guanilato ciclasa soluble independientes de NO pero dependientes de hemo, tales como, en particular, los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;

40 • activadores de guanilato ciclasa soluble independientes de NO- y hemo, tales como, en particular, los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;

• análogos de prostaciclina, tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, iloprost, beraprost, treprostnilo o epoprostenol;

45 • compuestos que inhiben epóxido hidrolasa soluble (sEH), tales como, por ejemplo, N,N'-diclohexilurea, ácido 12-(3-adamantan-1-ilureido)dodecanoico o 1-adamantan-1-il-3-{5-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]pentil}urea;

• compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;

50 • compuestos que inhiben la degradación de guanosin monofosfato cíclico (cGMP) y/o adenosin monofosfato cíclico (cAMP), tales como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5, tales como sildenafilo, vardenafilto y tadalafilto;

• agentes que tienen acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;

55 • compuestos activos que rebajan la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopectidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes del receptor alfa, bloqueantes del receptor beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de Rho quinasa y diuréticos;

• agentes que tienen un efecto broncodilatador, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los agonistas de receptor beta-adrenérgico, tales como, en particular, albuterol, isoproterenol, metaproterenol,

terbutalina, formoterol o salmeterol, o del grupo de los anticolinérgicos, tales como, en particular, bromuro de ipratropio;

- 5 • agentes que tienen acción antiinflamatoria, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de los glucocorticoides, tales como, en particular, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o flicasona; y/o
- 10 • principios activos que alteran el metabolismo lipídico, por ejemplo y preferiblemente del grupo de los agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol, tales como, a modo de ejemplo y preferiblemente, inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, de inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de bilis poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína(s).

15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se emplean en combinación con un inhibidor de quinasa tales como a modo de ejemplo y preferiblemente bortezomib, canertinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurotinib, lonafarnib, pegaptinib, pelitinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, tandutinib, tipifarnib, vatalanib, fasudil, lonidamina, leflunomida, BMS-3354825 o Y-27632.

Agentes que tienen efecto antitrombótico significan preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas.

20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria tal como a modo de ejemplo y preferiblemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina tal como a modo de ejemplo y preferiblemente ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexano.

25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa tal como a modo de ejemplo y preferiblemente tirofiban o abciximab.

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

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

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K tales como a modo de ejemplo y preferiblemente coumarina.

35 Agentes hipotensores significan preferiblemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes del receptor alfa, bloqueantes de receptor beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de Rho quinasa y diuréticos.

40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio tal como a modo de ejemplo y preferiblemente nifedipino, amlodipino, verapamil o diltiazem.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptor alfa-1 tal como a modo de ejemplo y preferiblemente prazosina.

45 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptor beta tal como a modo de ejemplo y preferiblemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

50 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII tal como a modo de ejemplo y preferiblemente losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embusartan.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE tal como a modo de ejemplo y preferiblemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

55 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina tal como a modo de ejemplo y preferiblemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina tal como a modo de ejemplo y preferiblemente aliskireno, SPP-600 o

SPP-800.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides tal como a modo de ejemplo y preferiblemente espironolactona o eplerenona.

- 5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de Rho quinasa tal como a modo de ejemplo y preferiblemente fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A o BA-1049.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético tal como a modo de ejemplo y preferiblemente furosemida.

- 10 Agentes que alteran el metabolismo lipídico significan preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, de inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína(s).

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

- 20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor tiroideo tal como a modo de ejemplo y preferiblemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitromo (CGS 26214).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de las estatinas tales como a modo de ejemplo y preferiblemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

- 25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno tal como a modo de ejemplo y preferiblemente BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT tales como a modo de ejemplo y preferiblemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

- 30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT tales como a modo de ejemplo y preferiblemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP tal como a modo de ejemplo y preferiblemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

- 35 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma tal como a modo de ejemplo y preferiblemente pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta tal como a modo de ejemplo y preferiblemente GW-501516 o BAY 68-5042.

- 40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta tal como a modo de ejemplo y preferiblemente GW-501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol tal como a modo de ejemplo y preferiblemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

- 45 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa tal como a modo de ejemplo y preferiblemente orlistat.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares tal como a modo de ejemplo y preferiblemente colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

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

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

- 55 Otro objeto de la presente invención son también medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, normalmente en combinación con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos farmacéuticamente aceptables, y su uso para los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener efectos sistémicos y/o locales. Para este fin, pueden

administrarse de manera adecuada tal como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica o como implante o endoprótesis vascular.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

5 Son adecuadas para la administración oral las formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica y suministran los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de manera modificada, y que contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos con o sin revestimiento, que tienen por ejemplo revestimientos que son resistentes a los jugos gástricos o son insolubles o se disuelven con retardo y controlan la liberación del compuesto de la invención),  
10 comprimidos que se disgregan rápidamente en la boca, o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos revestidos de azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

15 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una absorción (por ejemplo por inhalación, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Formas de administración adecuadas para administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión (intravenosa) en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

20 Son adecuadas para otras vías de administración, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores, aerosoles), gotas nasales, soluciones, pulverizadores; comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para orejas y ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones liofílicas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos de aplicación externa, implantes o endoprótesis.

25 Son preferentes la administración oral o parenteral, especialmente administración oral e intravenosa y administración por inhalación.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración mencionadas. Esto puede realizarse de manera conocida per se mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecil sulfato sódico, oleato de polioxisorbitan), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y enmascarantes de sabores y/o olores.

35 Generalmente se ha demostrado que es ventajoso en administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal por día para conseguir resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg, y de forma muy particular preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

40 Sin embargo, puede ser necesario, en casos determinados, desviarse de las cantidades mencionadas, en particular en función del peso corporal, vía de administración, respuesta individual al ingrediente activo, tipo de preparación y tiempo e intervalo en que tiene lugar la administración. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente conformarse con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. Cuando se administran cantidades relativamente grandes, puede ser aconsejable distribuir las dosis en una pluralidad de dosis únicas a lo largo del día.

45 Las siguientes realizaciones ejemplares ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los datos de porcentaje de los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, proporciones de dilución y los datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren, en cada caso, al volumen.

**A. Ejemplos**

50 **Abreviaturas:**

ac.	acuoso/a, solución acuosa
c	concentración
cat.	catalítico/a
CDI	N,N'-carbonildiimidazol
TLC	cromatografía en capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
dest.	destilado/a

DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ee	exceso enantiomérico
ent	enantiomero, enantioméricamente puro
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
CG-EM	cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, alta presión
conc.	concentrado/a
CL-EM	cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Me	metilo
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida de media presión
EM	espectrometría de masas
MTBE	metil terc-butil éter
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio
cuant.	cuantitativo/a (en rendimiento)
rac	racémico, racemato
TA	temperatura ambiente
T <sub>R</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
p.f.	punto de fusión
tBu	terc-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	proporción volumen a volumen (de una solución)

#### **Procedimientos de HPLC, CG-EM y CL-EM:**

##### Procedimiento 1 (GC-EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante de helio: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (mantenido durante 3 min).

##### 5 Procedimiento 2 (HPLC analítica):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; fase móvil A: 5 ml de HClO<sub>4</sub> (70 % de concentración)/litro de agua, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 min B al 2 % → 0,5 min B al 2 % → 4,5 min B al 90 % → 9,0 min B al 90 % → 9,2 min B al 2 % → 10 min B al 2 %; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

5 Procedimiento 3 (HPLC analítica):

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; fase móvil A: 5 ml de HClO<sub>4</sub> (70 % de concentración)/litro de agua, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 min B al 2 % → 0,5 min B al 2 % → 4,5 min B al 90 % → 6,5 min B al 90 % → 6,7 min B al 2 % → 7,5 min B al 2 %; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

10 Procedimiento 4 (CL-EM):

Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % → 0,1 min A al 90 % → 1,5 min A al 10 % → 2,2 min A al 10 %; caudal: 0,33 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

15 Procedimiento 5 (CL-EM):

Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; Tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % → 0,1 min A al 90 % → 3,0 min A al 5 % → 4,0 min A al 5 % → 4,01 min A al 90 %; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

20

Procedimiento 6 (CL-EM):

Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; Tipo de instrumento de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 µ 30 mm x 3,0 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % → 2,5 min A al 30 % → 3,0 min A al 5 % → 4,5 min A al 5 %; caudal: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

25

Procedimiento 7 (HPLC preparativa/EM):

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

30

Procedimiento 8 (CL-EM):

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

35

Procedimiento 9 (CL-EM):

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

40

Procedimiento 10 (CL-EM):

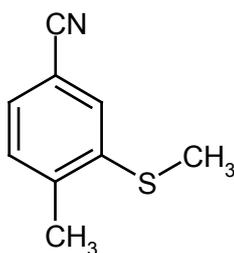
Instrumento: Micromass Quattro Micro EM con HPLC Agilent Series 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 µ 20 mm x 4 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico concentrado al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 100 %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

45

**Materiales de partida e intermedios:**

50 **Ejemplo 1A**

4-Metil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo

Procedimiento A:

5 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron inicialmente 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (3000 mg, 22,2 mmol) y metanotiolato sódico (1572 mg, 20,2 mmol) en DMF (30 ml), se añadió carbonato potásico (6973 mg, 50,5 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después, la preparación se concentró, el residuo se suspendió en cloruro de metileno/metanol (10:1) y el carbonato potásico insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró de nuevo y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (fase móvil: 10:1 de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 2,51 g (64 % del valor teórico) del compuesto deseado.

Procedimiento B:

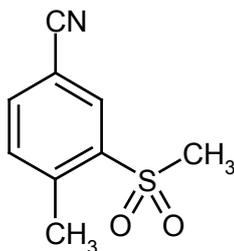
10 La reacción se realizó con la ayuda de un lavador cargado con una solución de hipoclorito sódico. Se dispuso inicialmente 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (200 g, 1479,9 mmol) en DMF (1,5 litros), se calentó a 40 °C y se añadió en porciones metanotiolato sódico (en total 126,8 g, 1627,9 mmol) (aproximadamente 25 g por porción). Durante la adición, la temperatura aumentó hasta 100 °C. La mezcla de reacción se agitó inicialmente a una temperatura del baño de 175 °C durante 1,5 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (7,5 litros) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (1875 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro sódico saturado (1875 ml), se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (fase móvil: 95:5 de éter de petróleo/acetato de etilo, aproximadamente 30 litros). Después de la retirada del disolvente en un evaporador rotatorio y del secado a alto vacío se obtuvieron 172 g (71 % del valor teórico) del compuesto deseado.

20 CG-EM (Procedimiento 1):  $T_R = 5,25$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 163,0 (100)  $[M]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,30$  (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,58 (s a, 1H).

Ejemplo 2A

4-Metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Procedimiento A:

25 Se disolvió 4-metil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo (14 050 mg, 80,1 mmol; Ejemplo 1A) en diclorometano (700 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente ácido 3-cloroperbenzoico (50 923 mg, 206,6 mmol). Después, la mezcla se agitó inicialmente a 0 °C durante 40 min y después a temperatura ambiente durante una noche. El ácido 3-clorobenzoico precipitado se retiró por filtración, el filtrado se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: 1:1 y 1:2 de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 13,65 g (81 % del valor teórico) del compuesto deseado.

Procedimiento B:

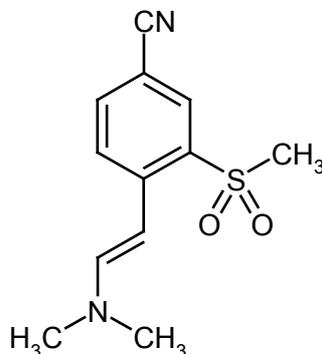
35 Se disolvió ácido 3-cloroperbenzoico (2501 g, 10 144,4 mmol) en 27,2 litros de diclorometano, se enfrió a 10 °C y se añadió en porciones 4-metil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo (552 g, 3381,5 mmol; Ejemplo 1A). Después de que finalizara la adición, la mezcla se agitó a TA durante 5 h. El ácido 3-clorobenzoico precipitado se retiró por filtración con succión y el sólido se lavó con diclorometano (3 litros). Los filtrados combinados se agitaron con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (15 litros), la mezcla se filtró y la fase orgánica se separó. Esta última se agitó una vez más con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (15 litros), se separó de la solución de hidróxido sódico, se secó y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se suspendió en dietiléter (4 litros), se agitó durante 10 min y después se filtró. El sólido se lavó con una pequeña cantidad de dietiléter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 613 g (93 % del valor teórico) del compuesto deseado.

40 CG-EM (Procedimiento 1):  $T_R = 6,59$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 195,0 (100)  $[M]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,30 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,58 (s a, 1H).

### **Ejemplo 3A**

4-[2-(Dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



#### 5 Procedimiento A:

La reacción se realizó en atmósfera de argón. A 140 °C, se agitaron 4-metil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (13 000 mg, 66,6 mmol; Ejemplo 2A) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (10 315 mg, 86,6 mmol) en DMF (200 ml) durante 14 h. Para completar la reacción, después se añadió más cantidad de 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3967 mg, 33,3 mmol) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 24 h más. Después, la DMF se retiró en un evaporador rotatorio y el residuo se hizo reaccionar sin purificación adicional en la siguiente etapa.

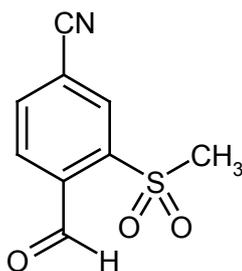
#### Procedimiento B:

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso 4-metil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (612 g, 3134,6 mmol; Ejemplo 2A) en DMF (6,12 litros), se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-di-metilmetanamina (859 g, 7209,5 mmol) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 7 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en 35 litros de una solución de cloruro sódico a una concentración del 10 % y se extrajo dos veces con en cada caso con 10 litros de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (5 litros), se secaron y se concentraron en un evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío durante una noche. Se obtuvieron 1098 g (98 % del valor teórico) del compuesto deseado.

CG-EM (Procedimiento 1):  $T_R$  = 8,95 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 250,0 (10)  $[M]^+$ .

### 20 **Ejemplo 4A**

4-Formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



#### Procedimiento A:

Se dispuso 4-[2-(dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (16 666 mg, 66,6 mmol; Ejemplo 3A) en agua/THF (1:1, 500 ml), se añadió peryodato sódico (42 722 mg, 199,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 4,6 g (33 % del valor teórico) del compuesto deseado.

#### 30 Procedimiento B:

Se dispuso 4-[2-(dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (1098 g, 3070,5 mmol; Ejemplo 3A) en THF/agua (1:1, 13,8 litros), se añadió peryodato sódico (1970 g, 9211,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con acetato de etilo (17 litros). A los filtrados combinados se les añadió agua (17 litros) y, después de la extracción, la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (8,5 litros) y una solución saturada de cloruro sódico (8,5 litros) y después se secó y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: 9:1 de diclorometano/acetato de etilo, 60 litros). Las fracciones del

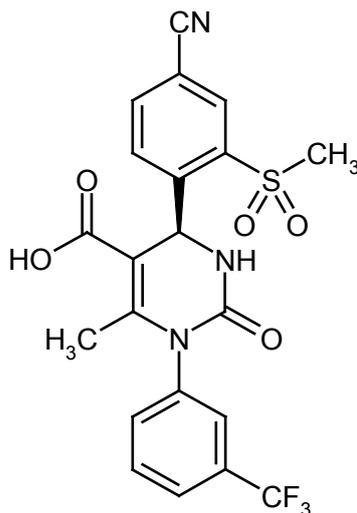
producto se concentraron, el residuo se suspendió en éter de petróleo y después se retiraron por filtración con succión y el sólido se secó a alto vacío durante una noche. Se obtuvieron 436 g (65 % del valor teórico) del compuesto deseado.

CG-EM (Procedimiento 1):  $T_R = 6,89$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 191,1 (15)  $[M-18]^+$ , 161,0 (100).

- 5 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3,57$  (s, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

### Ejemplo 5A

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



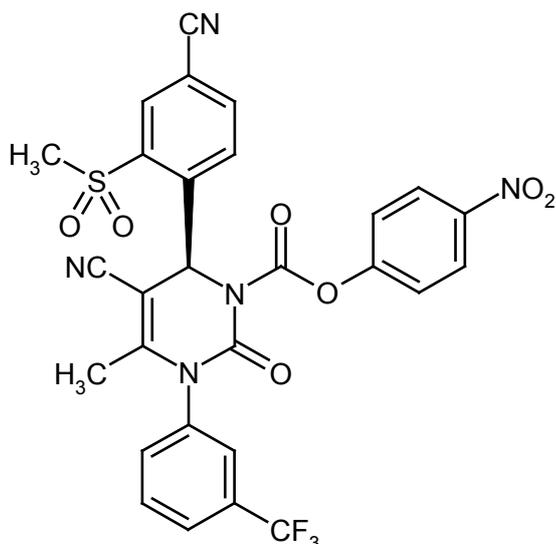
- 10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (800 mg, 1,54 mmol; Ejemplo 4) y morfolina (1,5 equiv., 201 mg, 2,31 mmol) en THF seco (25 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó repetidamente (vacío seguido de ventilación con argón). En una atmósfera de gas protector, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 equiv., 89 mg, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 90 min (control con HPLC).
- 15 Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml), con agua (50 ml) y con una solución conc. de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu$ m; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvieron un sólido amorfo incoloro (696 mg, pureza del 86 %, 81 % del valor teórico).

- 20 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,15$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 480,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 478,1 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,14$  (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 6,35 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 12,64 (s a, 1H).

### Ejemplo 6A

- 25 (6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluoro-metil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo



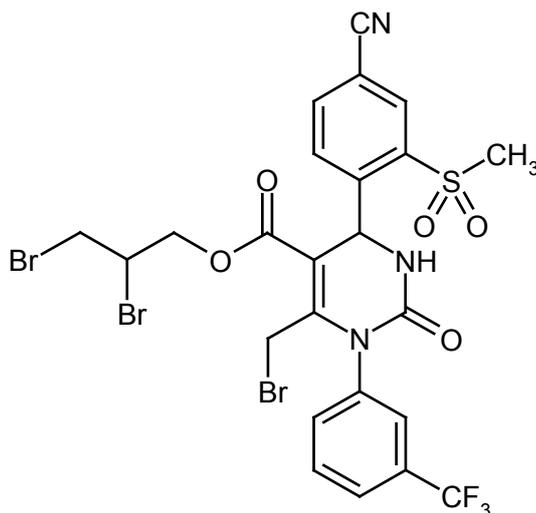
Se suspendieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (1,00 g, 2,17 mmol; Ejemplo 6) y trietilamina (659 mg, 6,52 mmol), junto con una punta de espátula de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, en diclorometano (8,3 ml). Después, se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (875 mg, 4,34 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se añadió agua (1 ml). Además, al contenido del matraz se le añadió tolueno (7 ml) y la preparación se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: diclorometano). Las fracciones del producto concentradas se trituraron con etanol (20 ml) y el sólido resultante se retiró por filtración con succión. Se obtuvo el compuesto objetivo (559 mg, 39 % del valor teórico).

HPLC (Procedimiento 3):  $T_R = 4,92$  min (94 %); EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 626,3 (18)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,88$  (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,78-8,22 (m, 5H), 8,24 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

### Ejemplo 7A

6-(Bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*rac*)-2,3-dibromopropilo

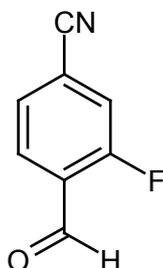


A 0 °C, una solución de bromo (335,6 mg, 2,1 mmol, 2,1 equiv.) en cloroformo (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de (*rac*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (Ejemplo 3; 519 mg, 1,0 mmol) en cloroformo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Después, el control por HPLC mostró la conversión completa. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y después se lavó con una solución acuosa de sulfito sódico a una concentración del 10 % (2 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvo un sólido en forma del producto bruto (880 mg, cuant., pureza de acuerdo con CL-EM de aproximadamente el 94 %) que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,79$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 759,8 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 714,9 (90), 758,0 (100)  $[M-H]^-$ .

### Ejemplo 8A

3-Fluoro-4-formilbenzonitrilo



5

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se disolvieron 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (121 g, 895 mmol) y *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal (245 g, 2,06 mol) en DMF (1,8 litros) y se agitaron a la temperatura de reflujo durante una noche. Después, el contenido del matraz se vertió en agua (2 litros), la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en THF/agua (1:1, 2,7 litros). Se añadió peryodato sódico (503 g, 2,35 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, el precipitado se retiró por separación y el filtrado se recuperó y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron y se concentraron, dando un aceite. Éste se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: 6:4 y después 4:6 de éter de petróleo/diclorometano, finalmente diclorometano puro). Las fracciones del producto se concentraron. Se obtuvieron 28,0 g (20 % del valor teórico) del compuesto objetivo en forma de un sólido cristalino de color blanco.

10

15

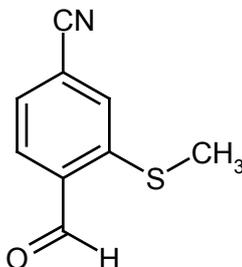
CG-EM (Procedimiento 1):  $T_R = 3,63$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 149,0 (48)  $[M]^+$ , 150,0 (5)  $[M+H]^+$

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

20

### Ejemplo 9A

4-Formil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo



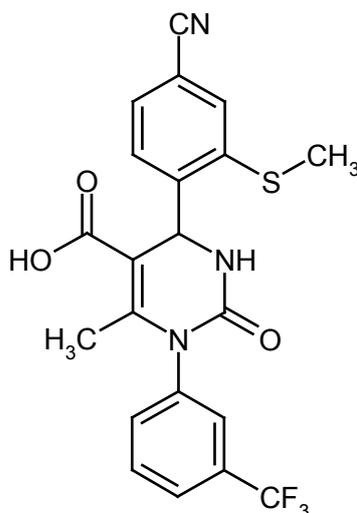
25

Se disolvió 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo (2,00 g, 13,4 mmol; Ejemplo 8A) en DMSO (27 ml) y se añadió metanotiolato sódico (1,50 g, 21,5 mmol) con refrigeración de baño de hielo. La mezcla se agitó durante 45 min y después se diluyó con agua (100 ml). El producto precipitado resultante se retiró por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 1,36 g (51 % del valor teórico) del compuesto objetivo en forma de un sólido cristalino de color amarillo.

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

### Ejemplo 10A

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

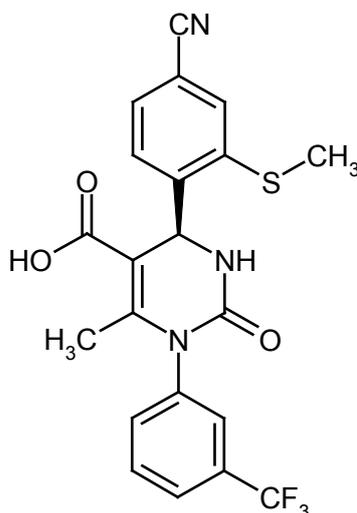


5 Se disolvió (*rac*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (750 mg, 1,54 mmol; Ejemplo 39) en THF (10 ml) y se añadió morfolina (201 mg, 2,308 mmol). La solución de reacción se saturó con argón (se burbujeó argón a través de la solución durante 30 min). Después, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio (0) (7,47 mg, 0,006 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Como mediante control por HPLC sólo pudo observarse una pequeña conversión, se añadió más cantidad de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (7,47 mg, 0,006 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h más. Después, el contenido del matraz se filtró a través de tierra de diatomeas y el residuo se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recristalizó en dietiléter (15 ml). Los cristales se retiraron por filtración con succión y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 663 mg (96 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

10 CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,10$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 448,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 446,3 (100)  $[M-H]^-$ .

#### Ejemplo 11A

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



20 Se separó ácido (*rac*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (663 mg, 1,48 mmol; Ejemplo 10A) en los enantiómeros por cromatografía por HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*D*-leucina-diciclopropilmetilamida); dimensiones de la columna: 670 mm x 40 mm; preparación de la muestra: la muestra se disolvió en 20 ml de 1:3 de metanol/acetato de etilo; volumen de inyección: 15 ml; gradiente de elución: acetato de etilo (100 %) → metanol (100 %); caudal: 80 ml/min; temperatura: 25 °C; detección: 260 nm]. Se obtuvieron 279 mg (84 % del valor teórico, 96 % de ee) del enantiómero 4*S* en forma de un sólido amorfo incoloro.

HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,15$  min.

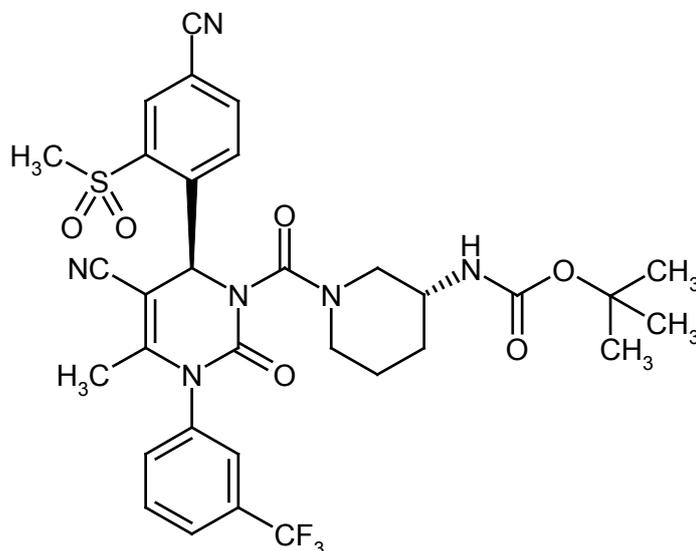
25 EM (DCI /  $NH_3$ ):  $m/z = 448,1$   $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 2,07$  (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 5,80 (d, 1H), 7,62-7,83 (m, 7H), 8,02 (d, 1H).

Rotación óptica:  $[\alpha]_{\text{Na}}^{20} = +14,0^\circ$  ( $c = 0,210$  en DMF).

### Ejemplo 12A

[(3*R*)-1-[(6*S*)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]carbonil]piperidin-3-il]-carbamato de *tert*-butilo



5

Se disolvió (6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluoro-metil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (Ejemplo 6A; 100 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (1,25 ml) y se añadió (3*R*)-piperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (96,1 mg, 0,48 mmol) con agitación. La mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,01 %, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10 % de B  $\rightarrow$  2 min 10 % de B  $\rightarrow$  9 min 90 % de B  $\rightarrow$  12 min 90 % de B  $\rightarrow$  12,1 min 10 % de B  $\rightarrow$  15 min 10 % de B; caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 81 mg (74 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

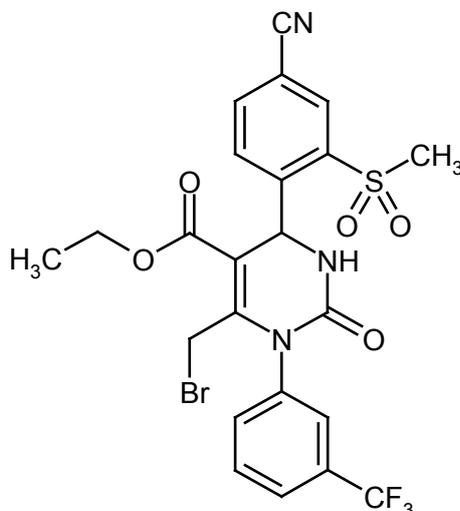
10

HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,90$  min.

15 EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 709,1 (35)  $[M+Na]^+$ .

### Ejemplo 13A

6-(Bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*rac*)-etilo



20 Se disolvió 4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*rac*)-etilo (Ejemplo 115; 3,00 g, 5,62 mmol) en cloroformo (49,9 ml) y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Después, se añadió gota a gota bromo (987 mg, 6,18 mmol). Posteriormente, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadió una solución de tiosulfato sódico (50 ml)

y la fase orgánica se retiró por separación, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietiléter y el sólido se retiró por filtración con succión y se lavó con dietiléter. Se obtuvieron 2,96 g (90 % del valor teórico) del compuesto objetivo en forma de un sólido cristalino de color amarillo.

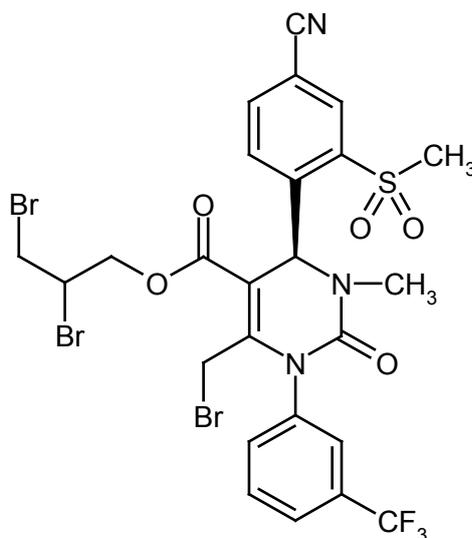
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,73$  min.

5 EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 586 (57), 588 (62)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0,97$  (t, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,94-4,09 (c, 2H), 4,18 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 4H), 8,07 (s a, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,42 (s, 1H).

#### Ejemplo 14A

10 (4S)-6-(Bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2,3-dibromopropilo

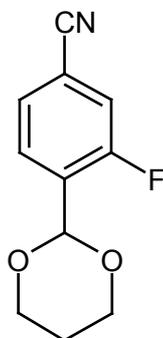


15 A 0 °C, una solución de bromo (320,8 mg, 2,0 mmol, 2,1 equiv.) en cloroformo (5 ml) se añadió gota a gota a una solución de (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (510 mg, 0,96 mmol) en cloroformo (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después, el control por HPLC mostró la conversión completa. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y posteriormente se lavó con una solución acuosa de sulfito sódico a una concentración del 10 % (2 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvo un sólido como producto bruto (803 mg, cuant.) que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

20 CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,50$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 773,7 (100)  $[M+H]^+$

#### Ejemplo 15A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-fluorobenzonitrilo



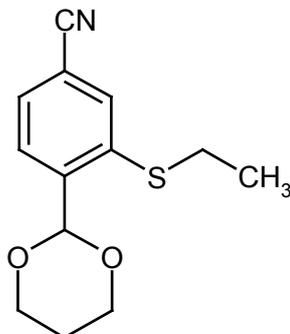
25 Se dispusieron 4-ciano-2-fluorobenzaldehído (65 g, 436 mmol) y 1,3-propanodiol (36,5 g, 479 mmol; 1,1 equiv.), junto con ácido 4-toluenosulfónico monohidrato (1,66 g, 8,72 mmol; 0,02 equiv.), en tolueno (1000 ml) y se agitaron hasta alcanzar el punto de ebullición en un separador de agua durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 300 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (3 x 300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (92 g, cuant.).

CG-EM (Procedimiento 1):  $T_R = 5,49$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 206,1 (100)  $[M-H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,46$  (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 4,15 (dd, 2H), 5,80 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,90 (m, 1H).

### Ejemplo 16A

5 4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(etilsulfanil)benzonitrilo



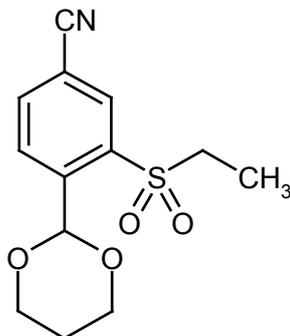
10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (4,14 g, 20 mmol) y etanotiolato sódico (1,68 g, 20 mmol; 1 equiv.) en DMF (100 ml). Se añadió carbonato potásico (6,91 g, 50 mmol; 2,5 equiv.) a TA y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. Después, el control por TLC mostró la conversión completa. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 4:1 de ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (4,8 g, 97 % del valor teórico).

EM (DCI /  $NH_3$ ):  $m/z = 266,1$   $[M+NH_3]^+$

15 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,25$  (t, 3H), 1,45 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,10 (c, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,85 (m, 1H).

### Ejemplo 17A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo



20 Se dispuso 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(etilsulfanil)benzonitrilo (1060 mg, 4,25 mmol) en diclorometano (45 ml). A 0 °C, se añadió en porciones MCPBA (2641 mg, 15,3 mmol; 3,6 equiv.). La mezcla se calentó lentamente a TA y después se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml), posteriormente se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico a una concentración del 5 % (6 x 50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró. El producto resultante (1230 mg, cuant., pureza de acuerdo con CL-EM 100 %) se hizo reaccionar posteriormente tal cual.

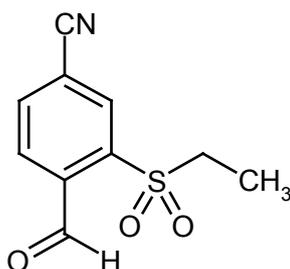
25 CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 0,97$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 208,0 (100), 282,1 (20)  $[M+H]^+$

EM (DCI /  $NH_3$ ):  $m/z$  (%) = 282,0 (15)  $[M+H]^+$ , 299,1 (100)  $[M+NH_4]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,13$  (t, 3H), 1,50 (d, 1H), 2,05 (m, 1H), 3,40 (c, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,25 (m, 1H).

### Ejemplo 18A

30 3-(Etilsulfonil)-4-formilbenzonitrilo

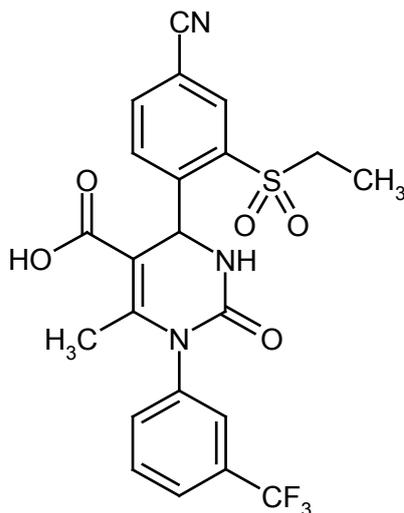


5 En un microondas Emrys, se calentaron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(etilsulfonyl)benzonitrilo (1230 mg, 4,4 mmol) y 4-toluenosulfonato de piridinio (814 mg, 3,3 mmol; 0,75 equiv.) en acetona/agua (1:1, 20 ml) con agitación a 165 °C durante 7 min. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (6 x 50 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 3:2 de ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido (0,89 g, 90 % del valor teórico).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,22 (t, 3H), 3,65 (c, 2H), 8,10 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 10,60 (s, 1H).

#### 10 **Ejemplo 19A**

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



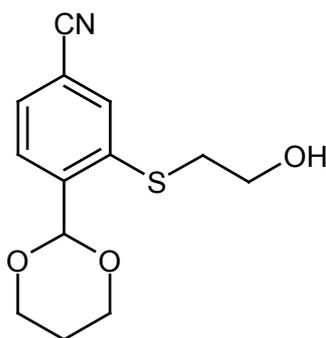
15 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron *(rac)*-4-[4-ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (1300 mg, 2,44 mmol) y morfolina (1,5 equiv., 318 mg, 3,66 mmol) en THF seco (65 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó repetidamente (vacío seguido de ventilación con argón). En una atmósfera de gas protector, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 equiv., 141 mg, 0,122 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h (control por HPLC). Después, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N (2 x 40 ml) y con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió metanol (10 ml). El producto precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con metanol (2 x 5 ml). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido (1120 mg, 93 % del valor teórico).

25 CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R$  = 1,76 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 494,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 492,1 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,70 (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 6,21 (d a, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,70-7,85 (m, 4H), 8,10 (d a, 1H), 8,30-8,35 (m, 2H), 12,65 (s a, 1H).

#### **Ejemplo 20A**

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-[(2-hidroxietil)sulfanil]benzonitrilo

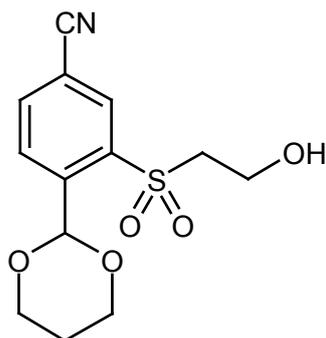


5 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (2,07 g, 10 mmol; 1,1 equiv.) y 2-mercaptoetanol (0,71 g, 9,1 mmol; 1 equiv.) en DMF (50 ml). Se añadió carbonato potásico (3,14 g, 22,7 mmol; 2,5 equiv.) a TA y la mezcla se agitó hasta alcanzar el punto de ebullición durante 1 h. Después, el control por TLC mostró la conversión completa. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 1:2 de ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (2,33 g, 88 % del valor teórico).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,45 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 3,55 (c, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 5,00 (t, 1H), 5,70 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,90 (m, 1H).

#### 10 **Ejemplo 21A**

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-[(2-hidroxietil)sulfonil]benzonitrilo



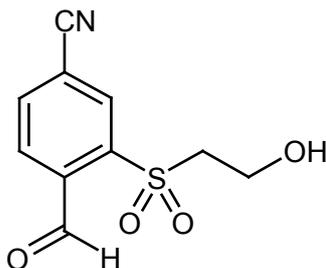
15 Se dispuso 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-[(2-hidroxietil)sulfonil]benzonitrilo (2000 mg, 7,55 mmol) en diclorometano (60 ml). A 0 °C, se añadió en porciones MCPBA (4460 mg, 18,1 mmol; 2,4 equiv.). La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y después se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), posteriormente se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico a una concentración del 5 % (4 x 50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró. El producto obtenido (2,25 g, cuant., pureza de acuerdo con CL-EM 100 %) se hizo reaccionar posteriormente tal cual.

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R$  = 1,17 min; EM (ESI pos):  $m/z$  = 298  $[M+H]^+$

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,50 (d, 1H), 2,05 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,70 (c, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,90 (t, 1H), 6,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H).

#### **Ejemplo 22A**

3-[(2-Hidroxietil)sulfonil]-4-formilbenzonitrilo



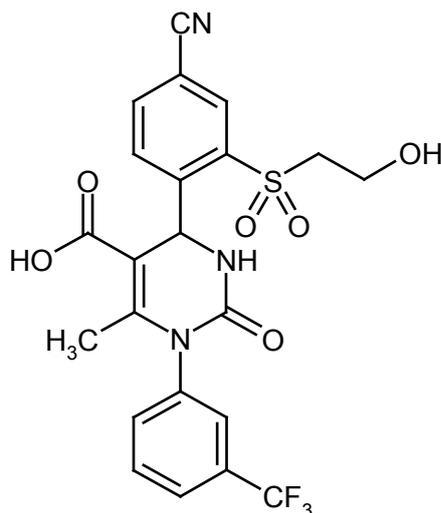
25 En un microondas Emrys, se calentaron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-[(2-hidroxietil)sulfonil]benzonitrilo (1970 mg, 6,6 mmol) y 4-toluenosulfonato de piridinio (1249 mg, 4,97 mmol; 0,75 equiv.) en acetona/agua (1:1, 30 ml) con agitación a 160 °C durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8 x 50

ml). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Para aumentar el rendimiento, la solución de lavado de cloruro sódico se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (1,57 g, 99 % del valor teórico).

5 EM (DCI / NH<sub>3</sub>):  $m/z = 257,1$  [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23A

Ácido (rac)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxi)etil)sulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



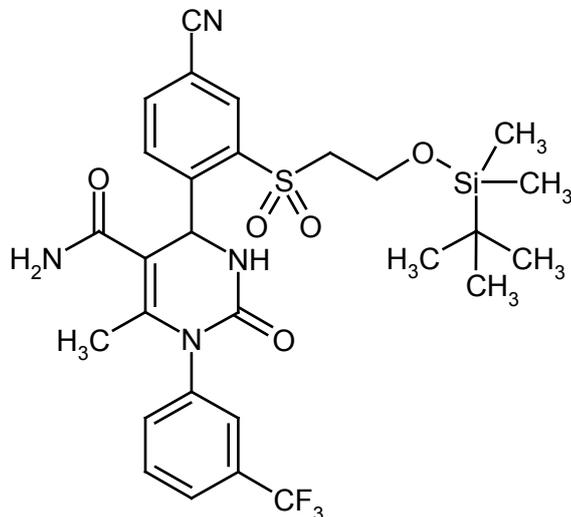
10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron (rac)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxi)etil)sulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (150 mg, 0,273 mmol) y morfolina (1,5 equiv., 35,6 mg, 0,409 mmol) en THF seco (4 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó repetidamente (vacío seguido de ventilación con argón). En una atmósfera de gas protector, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 equiv., 15,8 mg, 0,014 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h (control por HPLC). Después,

15 la mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó repetidamente con una solución saturada de cloruro de amonio (3 x 20 ml), agua (20 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90 → 80:20 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (60 mg, 43 % del valor teórico).

20 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,04$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 510,1 (100) [M+H]<sup>+</sup>; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 508,1 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 24A

(rac)-4-[2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)sulfonyl]-4-cianofenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

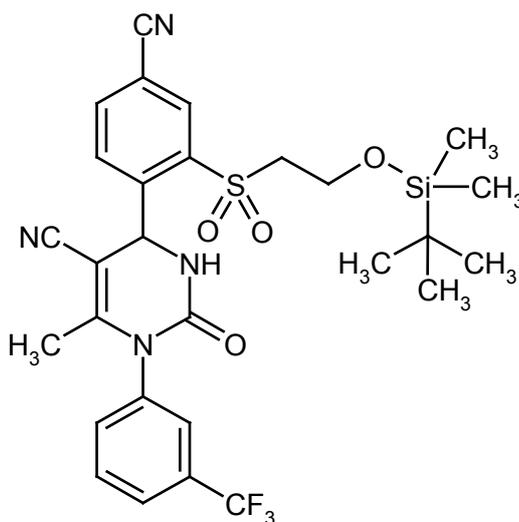


La preparación se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (*rac*)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxiethylsulfonil)fenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (600 mg, 1,18 mmol) en DMF (40 ml). A 0 °C, se añadió imidazol (803 mg, 11,8 mmol; 10 equiv.), seguido de cloruro de *tert*-butil(dimetil)sililo (1245 mg, 8,26 mmol; 7 equiv.). La mezcla se calentó lentamente a TA y posteriormente se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución de cloruro de amonio (3 x 50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido en forma del producto bruto (740 mg, cuant.), que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,69$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 623,2 (100)  $[M+H]^+$ .

#### 10 **Ejemplo 25A**

(*rac*)-4-{2-[(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)sulfonil]-4-cianofenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

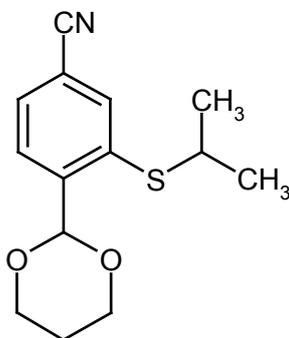


La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (*rac*)-4-{2-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-sulfonil]-4-cianofenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxamida (740 mg, 1,18 mmol) en THF seco (30 ml), se añadió hidróxido de metoxi-carbonilsulfamoiltriethylamonio (reactivo de Burgess; 1,699 g, 7,13 mmol; 6 equiv.) y la mezcla se agitó a TA. Después de 75 min, el control por HPLC mostró la conversión completa. Después, la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (550 mg, 77 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,96$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 605,2 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 560,2 (100), 603,3 (50)  $[M-H]^-$ .

**Ejemplo 26A**

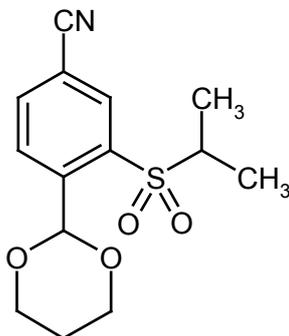
4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(propan-2-ilsulfanil)benzonitrilo



- 5 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (5,51 g, 27 mmol) y 2-propanotiolato sódico (2,90 g, 26,6 mmol; pureza del 90 %; 1 equiv.) en DMF (125 ml). Se añadió carbonato potásico (9,19 g, 66,5 mmol; 2,5 equiv.) a TA y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. Después, el control por TLC mostró la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 4:1 de ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido (6,72 g, 96 % del valor teórico).
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,25 (d, 6H), 1,45 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,95 (m, 1H).

**Ejemplo 27A**

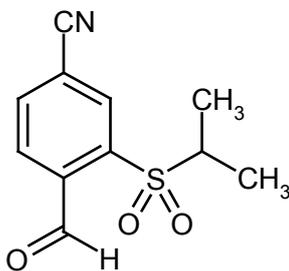
4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(propan-2-ilsulfonil)benzonitrilo



- 15 Se dispuso 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(propan-2-ilsulfanil)benzonitrilo (1090 mg, 4,14 mmol) en diclorometano (40 ml). A 0 °C, se añadió en porciones MCPBA (2449 mg, 9,9 mmol; 2,4 equiv.). La mezcla se calentó lentamente a TA y después se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, posteriormente se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), una solución acuosa de carbonato sódico a una concentración del 5 % (5 x 50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró. El producto obtenido de esta manera (1,17 g, 96 %, pureza de acuerdo con CL-EM del 89 %) se hizo reaccionar sin purificación adicional.
- 20

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R$  = 1,63 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 240,3 (100), 296,3 (40)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ EM (DCI /  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 296,1 (25)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 313,1 (100)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .**Ejemplo 28A**

- 25 4-Formil-3-[(1-metiletil)sulfonil]benzonitrilo

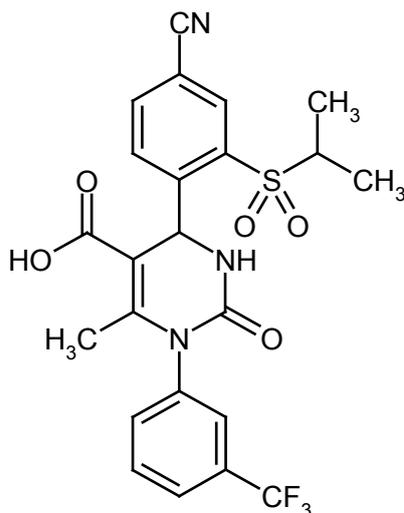


En un microondas Emrys, se calentaron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(propan-2-ilsulfonil)benzonitrilo (1090 mg, 3,7 mmol) y 4-toluenosulfonato de piridinio (696 mg, 2,8 mmol; 0,75 equiv.) en acetona/agua (1:1, 15 ml) con agitación a 165 °C durante 7 min. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (9 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con una solución saturada de cloruro sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 3:2 de ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido (0,764 g, 87 % del valor teórico).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,25 (d, 6H), 3,80 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,40 (m, 2H), 10,60 (s, 1H).

### Ejemplo 29A

10 Ácido (*rac*)-4-{4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico

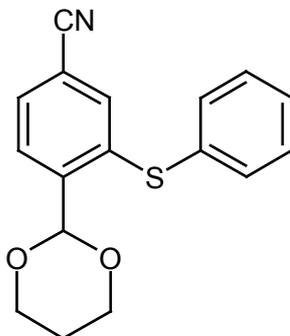


La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-{4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (1200 mg, 2,19 mmol) y morfolina (1,5 equiv., 286 mg, 3,30 mmol) en THF seco (60 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó repetidamente (vacío seguido de ventilación con argón). En una atmósfera de gas protector, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 equiv., 127 mg, 0,110 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,5 h (control por HPLC). Después, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N (40 ml) y con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió metanol (10 ml). El producto precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con una pequeña cantidad de metanol (2 x 5 ml). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido (1060 mg, 95 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R$  = 1,81 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 508,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 506,1 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

### 25 Ejemplo 30A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(fenilsulfanil)benzonitrilo



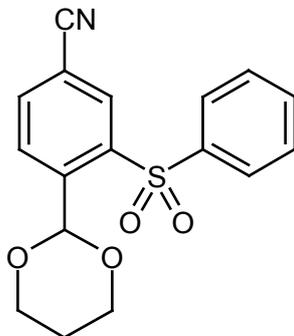
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (207 mg, 1 mmol) y tiofenol (100 mg, 0,9 mmol; 1,1 equiv.) en DMF (3 ml). Se añadió carbonato potásico (314 mg, 2,27 mmol; 2,5 equiv.) a TA y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. Después, el control por CL/EM mostró la conversión completa. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90 → 90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido

(238 mg, 80 % del valor teórico).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,45 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,15 (dd, 2H), 5,85 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,75 (m, 2H).

### **Ejemplo 31A**

5 4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(fenilsulfonyl)benzonitrilo

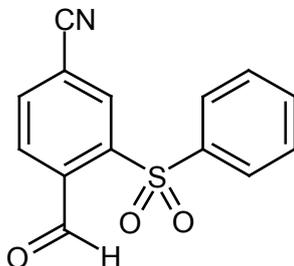


10 Se dispuso 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(fenilsulfonyl)benzonitrilo (230 mg, 0,773 mmol) en diclorometano (7 ml). A 0 °C, se añadió en porciones MCPBA (458 mg, 1,85 mmol, contenido del 70 %; 2,4 equiv.). La mezcla se calentó lentamente a TA e inicialmente se agitó durante 3 h y después se dejó en reposo a 5 °C durante 12 h más. Después, se añadió agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  75:25 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (260 mg, cuant.).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R$  = 1,84 min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 330,2 (90)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### **Ejemplo 32A**

15 4-Formil-3-(fenilsulfonyl)benzonitrilo



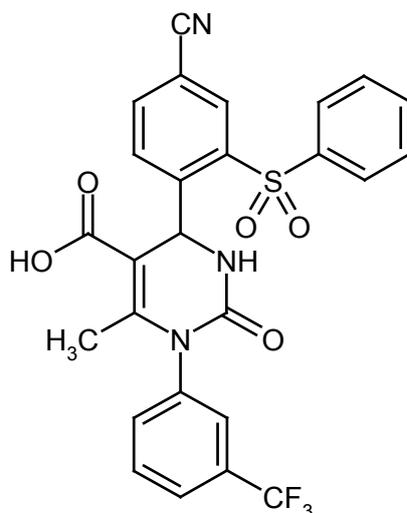
20 En un microondas Emrys, se calentaron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(fenilsulfonyl)benzonitrilo (260 mg, 0,789 mmol) y 4-toluenosulfonato de piridinio (149 mg, 0,592 mmol; 0,75 equiv.) en acetona/agua (1:1, 3 ml) con agitación a 160 °C durante 6 min. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (0,21 g, cuant.).

CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R$  = 2,11 min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 272,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,35 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

### **Ejemplo 33A**

Ácido (rac)-4-{4-ciano-2-[fenilsulfonyl]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico

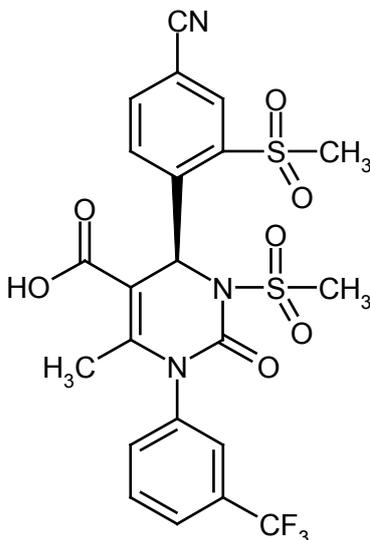


5 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-[4-ciano-2-(fenilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (220 mg, 0,378 mmol) y morfolina (1,5 equiv., 43 mg, 0,567 mmol) en THF seco (6 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó repetidamente (vacío seguido de ventilación con argón). En una atmósfera de gas protector, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 equiv., 22 mg, 0,019 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h (control por HPLC). Después, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,1 N (6 ml), una solución saturada de cloruro de amonio (3 x 50 ml), agua (30 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90 → 80:20 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El producto objetivo se obtuvo en forma de un sólido (104 mg, 51 % del valor teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,35$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 542,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 540,2 (80)  $[M-H]^-$ .

#### Ejemplo 34A

15 Ácido (4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



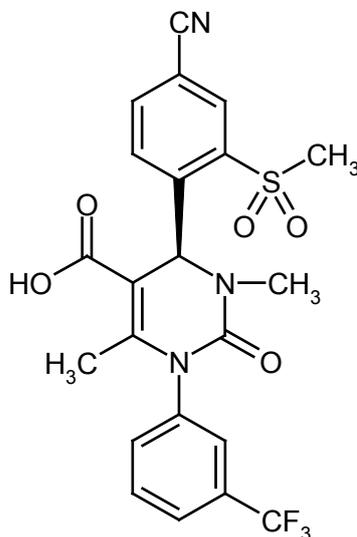
20 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron (4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (288 mg, 0,482 mmol) y morfolina (1,5 equiv., 63 mg, 0,723 mmol) en THF seco (5 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó repetidamente (vacío seguido de ventilación con argón). En una atmósfera de gas protector, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 equiv., 28 mg, 0,024 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h (control por HPLC). Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90 → 75:25 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (187 mg, 70 % del valor teórico).

25 CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 1,81$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 540,1 (100), 558,1 (40)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):

$m/z$  ( %) = 556,2 (10) [M-H]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 35A

Ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



5

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (157 mg, 0,294 mmol) y morfolina (1,5 equiv., 38 mg, 0,441 mmol) en THF seco (5 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó repetidamente (vacío seguido de ventilación con argón). En una atmósfera de gas protector, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 equiv., 17 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h (control por HPLC). Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90 → 90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (120 mg, 83 % del valor teórico).

10

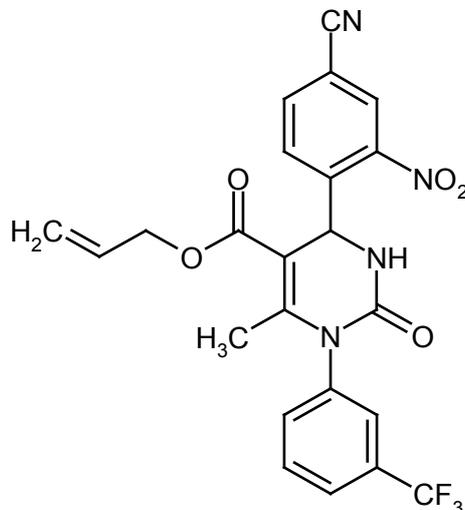
CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R$  = 1,84 min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 494,1 (100) [M+H]<sup>+</sup>; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 492,1 (100) [M-H]<sup>-</sup>

15

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,05 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 7,75-7,80 (m, 3H), 7,90 (s a, 1H), 8,15 (d a, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 12,75 (s a, 1H).

### Ejemplo 36A

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



20

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso acetoacetato de alilo (5,94 g, 41,5 mmol; 1,0 equiv.) en THF (117 ml) a TA. Posteriormente, se añadieron 4-ciano-2-nitrobenzaldehído (10,45 g, 41,5 mmol, pureza del 70 %; 1,0 equiv.), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (8,48 g, 41,5 mmol) y fosfato de trietilo (17,7 g). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Para el procesamiento, inicialmente se añadió hielo-agua y después la mezcla

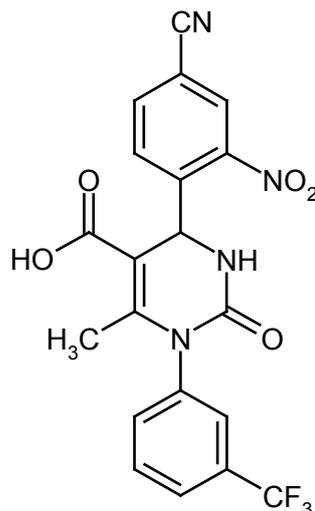
se recogió en acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se recrystalizó en agua caliente/isopropanol (2:1, ~400 ml). El sólido obtenido se trituró con dietiléter (60 ml), se retiró una vez más por filtración con succión, se lavó con una pequeña cantidad de dietiléter y se secó a alto vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (16,63 g, 82 % del valor teórico).

5 CL-EM (Procedimiento 8):  $T_R = 3,70$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 487,1 (100)  $[M+H]^+$

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

### **Ejemplo 37A**

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

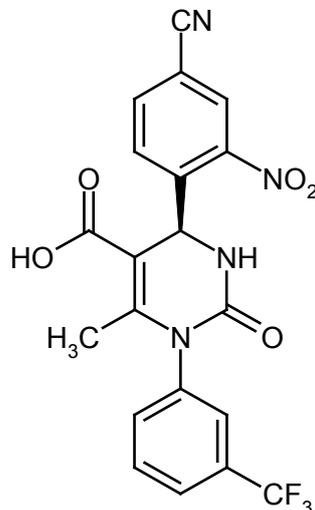


10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*rac*)-alilo (15,0 g, 30,8 mmol) y morfolina (1,5 equiv., 4,03 g, 46,3 mmol) en THF seco (300 ml) a TA. La mezcla de reacción se desgasificó repetidamente (vacío seguido de ventilación con argón). En una atmósfera de gas protector, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 equiv., 1,78 g, 1,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h (control por HPLC). Después, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (700 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (500 ml) y con una solución saturada de cloruro sódico (300 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se recrystalizó en acetato de etilo y se secó a alto vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (12,87 g, 93 % del valor teórico).

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

### **Ejemplo 38A**

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

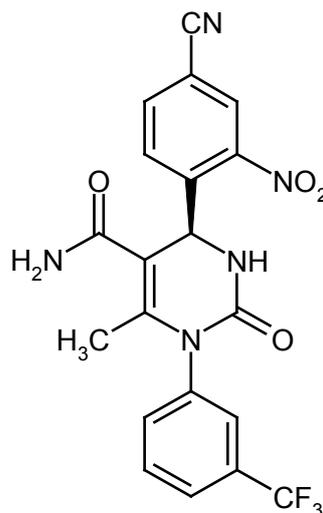


5 Se separó ácido (*rac*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico (590 g) en los enantiómeros por cromatografía HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucina-*terc*-butilamida); dimensiones de la columna: 670 mm x 40 mm; preparación de la muestra: 100 g de muestra disueltos en 2000 ml de THF; volumen de inyección: 70 ml; fase móvil: 100:1 → 1:100 de acetato de etilo/metanol; caudal: 80 ml/min; temperatura: 24 °C; detección: 260 nm]. Se obtuvieron 280 g (95 % del valor teórico; 99,6 % de ee) del enantiómero 4*R*.

El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*L*-leucina-*terc*-butilamida); dimensiones de la columna: 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 10:1 de acetato de etilo/metanol; caudal: 2 ml/min; detección: 265 nm;  $T_R = 1,38$  min].

#### 10 **Ejemplo 39A**

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

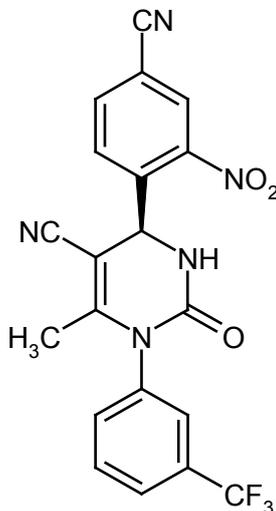


15 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (6,0 g, 11,4 mmol, pureza del 85 %), DMAP (140 mg, 1,143 mmol; 0,1 equiv.), DIEA (1,77 g, 13,7 mmol; 1,2 equiv.) y PyBOP (7,14 g, 13,71 mmol; 1,2 equiv.) en THF seco (34 ml) a TA, después de una breve agitación (15 min), se añadió una solución 0,5 M de amoníaco en THF (5 equiv., 57,1 mmol) y después la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 20:1 de diclorometano/metanol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (5,0 g, 98 % del valor teórico).

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

#### **Ejemplo 40A**

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

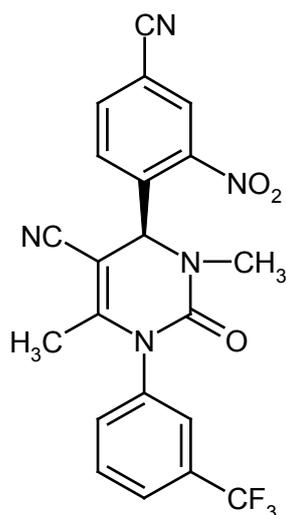


La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (5,0 g, 10,1 mmol; pureza del 90 %) en THF seco (135 ml), se añadió hidróxido de metoxicarbonilsulfamoiltrietilamonio (reactivo de Burgess; 3,85 g, 16,17 mmol; 1,6 equiv.) y después la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se recristalizó en ciclohexano/acetato de etilo. Los cristales obtenidos se secaron a alto vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (2,8 g, 65 % del valor teórico).

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

#### 10 **Ejemplo 41A**

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



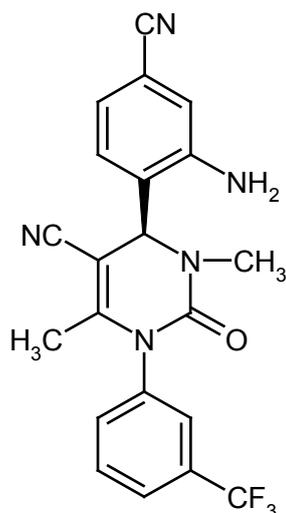
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (5,0 g, 11,7 mmol) en THF absoluto (500 ml) y se añadió una solución 1 M de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) en THF (13,5 ml, 13,5 mmol, 1,15 equiv.) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Después de 30 min de agitación, se añadió yodometano (8,30 g, 58,5 mmol; 5 equiv.) en THF y la mezcla se agitó con calentamiento gradual de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a TA durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío e inicialmente se añadieron ácido clorhídrico 1 N (14,0 ml) y después MTBE (500 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x), una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución saturada de cloruro de amonio y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (4,3 g, 83 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R$  = 1,28 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 442,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 440,2 (50)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,75-8,25 (m, 5H), 8,35 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

#### 25 **Ejemplo 42A**

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

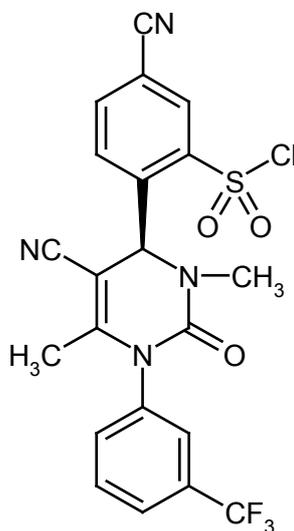


5 En una atmósfera de argón, se disolvió (4R)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (6,0 g, 11,3 mmol) en metanol (420 ml). Después, se añadió paladio al 10 % sobre carbono activado (5,5 g) y la mezcla se hidrogenó a TA y a presión atmosférica durante 5,5 h (controlada estrictamente por HPLC). Después, la mezcla de reacción se retiró por filtración sobre tierra de diatomeas y el residuo de filtro se lavó con metanol (1000 ml). El filtrado se concentró y el producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 2:1 de acetato de etilo/ciclohexano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (2,28 g, 40 % del valor teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 9):  $T_R = 1,06$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 412,3 (80)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 410,3 (100)  $[M-H]^-$ .

#### Ejemplo 43A

Cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonilo



15 En una atmósfera de argón, se dispuso inicialmente (4R)-4-(2-amino-4-cianofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (2,1 g, 5,1 mmol) en una mezcla 2:1:1 de ácido acético/ácido clorhídrico conc./agua (50 ml en total) a -10 °C. Se añadió lentamente gota a gota una solución de nitrato sódico (371 mg, 5,38 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla se agitó a -10 °C a -5 °C durante 40 min. Después, esta solución se añadió a 45 ml de una suspensión saturada en dióxido de azufre, enfriada a -10 °C, de cloruro de cobre (I) (101,4 mg, 1,0 mmol) en ácido acético glacial (44 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante aproximadamente 30 min y después a +15 °C durante 1 h (la reacción se controló por HPLC y CL-EM). Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y posteriormente se añadió a aproximadamente 300 ml de agua enfriada con hielo usando una pipeta. El precipitado se retiró por filtración y se recogió en acetato de etilo (150 ml). La solución se lavó dos veces con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (2,13 g, 77 % del valor teórico, pureza del 92 %) que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

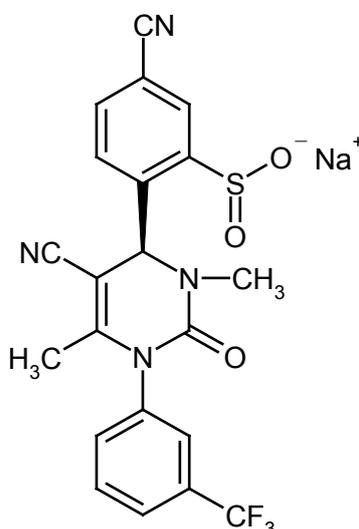
25

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,37$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 495,1 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,75-8,00 (m, 6H), 8,10 (s, 1H).

#### Ejemplo 44A

5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il)bencenosulfonato sódico



5

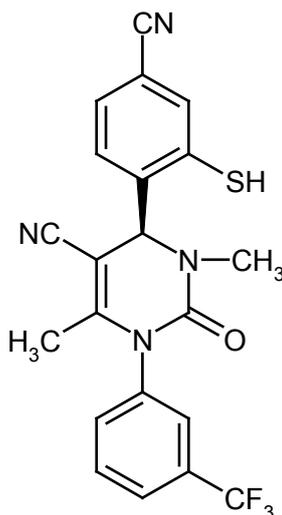
10

Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonilo (600 mg) en THF (4,25 ml). Después, se añadieron sulfito sódico (195 mg, 1,55 mmol; 1,5 equiv.) y bicarbonato sódico (303 mg, 3,61 mmol; 3,5 equiv.), disueltos en agua (1,7 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, la solución de reacción se liofilizó directamente. Se obtuvo un sólido como producto (962 mg, 58 % del valor teórico, pureza del 32 %) que se usó sin purificación adicional en las siguientes reacciones.

CL-EM (Procedimiento 9):  $T_R$  = 0,80 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 461,2 (80)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 459,2 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

#### Ejemplo 45A

(4S)-4-(4-Ciano-2-sulfanilfenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



15

20

En una atmósfera de argón, se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonilo (52 mg, 105  $\mu\text{mol}$ ) en diclorometano (10 ml). Se añadió resina de trifetilfosfina-poliestireno (capacidad 1 mmol/g, 315 mg, 315  $\mu\text{mol}$ , 3 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 h. Después, se añadió más cantidad de resina de trifetilfosfina-poliestireno (1 mmol/g, 105 mg, 105  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 5 h más. Después, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se secó a alto vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (90 mg, pureza del 50 %, cuant.) que se usó sin purificación adicional en las siguientes reacciones.

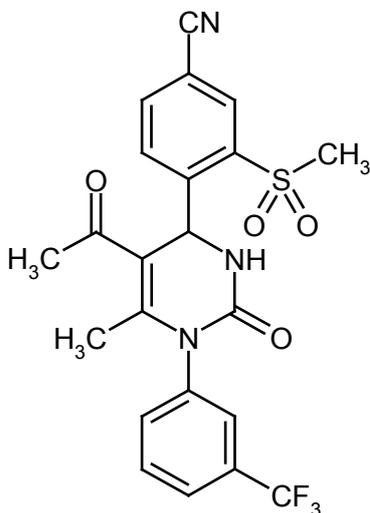
CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R$  = 1,25 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 429,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 427,0 (40)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 7,60-7,90 (m, 7H), 8,00 (s, 1H).

**Ejemplos de realización:**

**Ejemplo 1**

5 (rac)-4-{5-Acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se agitaron fosfato de trietilo (251 mg, 1,38 mmol) y pentóxido de difósforo (130 mg, 0,918 mmol) a 50 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con MTBE (5 ml) y se añadieron 4-formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (240 mg, 1,15 mmol; Ejemplo 4A), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (234 mg, 1,15 mmol) y 2,4-pentanodiona (173 mg, 1,72 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Para el procesamiento, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió en dietiléter y después se retiró por filtración con succión. Se obtuvieron 404 mg (73 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

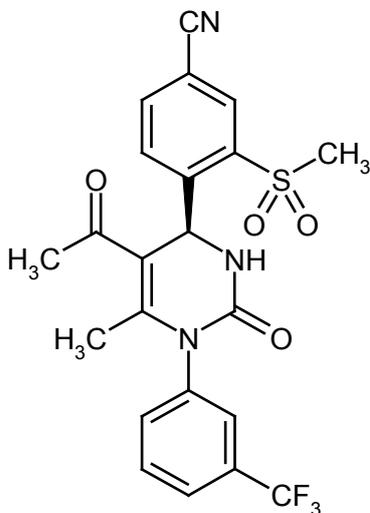
EM (DCI /  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 478,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 495,2 (28)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

HPLC (Procedimiento 2):  $T_R$  = 4,38 min.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,10 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,68-7,86 (m, 4H), 8,02 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,37 (s, 1H).

**Ejemplo 2**

4-{(4S)-5-Acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



20 Se separó (rac)-4-{5-acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (Ejemplo 1, 290 mg) en los enantiómeros por cromatografía por HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IA, 250 mm x 20 mm; preparación de la muestra: la muestra se disolvió en 30 ml de 1:1:1 de MTBE/metanol/acetonitrilo; volumen de inyección: 1,0 ml; fase móvil: 1:1 de MTBE/metanol; caudal

15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 121 mg (83 % del valor teórico) del enantiómero 4S en forma de un sólido amorfo incoloro.

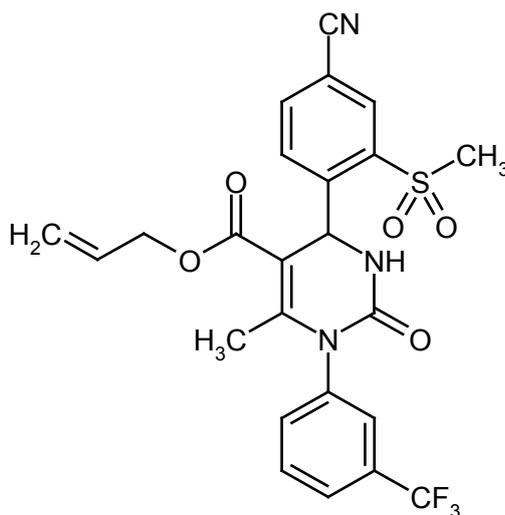
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,38$  min.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,10$  (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,33 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,68-7,88 (m, 4H), 8,02 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,37 (s, 1H).

Rotación óptica:  $[\alpha]_{\text{Na}}^{20} = +18,7^\circ$  ( $c = 0,56$  en DMF).

### Ejemplo 3

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



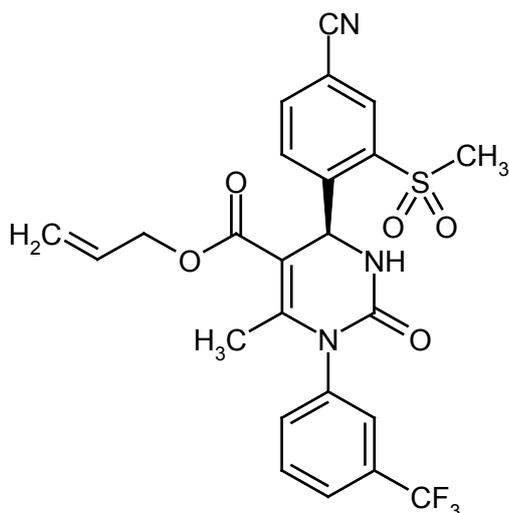
10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se agitaron fosfato de trietilo (22,98 g, 126 mmol) y pentóxido de difósforo (11,94 g, 84,1 mmol) a 50 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con MTBE (450 ml) y se añadieron 4-formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (22,00 g, 105 mmol; Ejemplo 4A), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (21,47 g, 105 mmol) y acetoacetato de alilo (22,42 g, 158 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Como la reacción no se había completado, la mezcla de reacción se concentró eliminado por destilación 350 ml de MTBE. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h más. Para el procesamiento, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió en dietiléter y después se retiró por filtración con succión. El sólido se lavó con agua dest. (350 ml) y después con dietiléter (50 ml). Se obtuvieron 34,74 g (64 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,28$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 520,2 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,15$  (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,85 (s a, 1H), 8,10 (d a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

### Ejemplo 4

25 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo



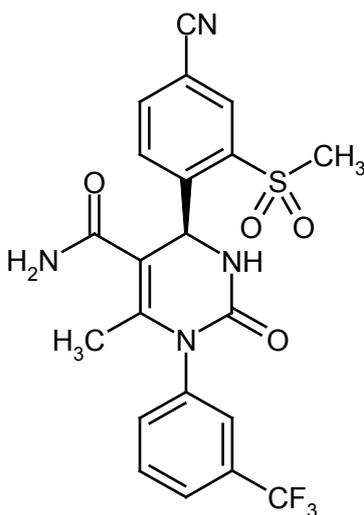
5 Se separó (*rac*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (Ejemplo 3, 2,33 g) en los enantiómeros por cromatografía por HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*D*-leucinadiciclopropilmetilamida); preparación de la muestra: en cada caso 1 g de muestra disuelto en 70 ml de 20:25:25 de THF/acetato de etilo/isohexano; volumen de inyección: 8 ml; fase móvil: 1:1 de isohexano/isopropanol; caudal: 60 ml/min; temperatura: 24 °C; detección: 260 nm]. Se obtuvieron 0,8 g (69 % del valor teórico, > 99,5 % de ee) del enantiómero 4*S*. El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*D*-leucinadiciclopropilmetilamida), 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 1:1 de isohexano/acetato de etilo; caudal: 2 ml/min; detección: 260 nm;  $T_R = 1,45$  min].

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 2,11$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 520,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 475,2 (100), 518,2 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,10$  (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,85 (s a, 1H), 8,10 (d a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

### 15 **Ejemplo 5**

(4*S*)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



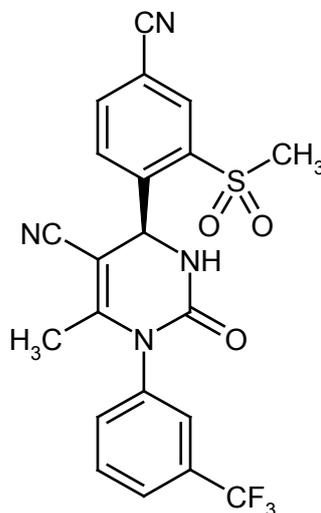
20 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (4*S*)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (696 mg, 1,45 mmol; Ejemplo 5A) y HATU (2 equiv., 1104 mg, 2,9 mmol) en DMF seca (35 ml) a 0 °C y después de una breve agitación (20 min) se añadieron cloruro de amonio (5 equiv., 388 mg, 7,26 mmol) y DIEA (7 equiv., 1314 mg, 10,16 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 h (se controló por HPLC). Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu$ m; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (612 mg, 88 % del valor teórico).

25 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 1,94$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 479,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 434,1 (100), 477 (40)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,65-7,80 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (d, 1H).

### Ejemplo 6

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



5

#### Procedimiento A:

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (560 mg, 1,17 mmol; Ejemplo 5) en THF seco (35 ml), se añadió hidróxido de metoxycarbonilsulfamoyltriethylamonio (reactivo de Burgess; 1115 mg, 4,68 mmol, 4 equiv.) y la mezcla se agitó a TA. Después de 90 min, el control por HPLC mostró la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo as un sólido amorfo incoloro (470 mg, 87 % del valor teórico).

10

#### Procedimiento B:

Se disolvió (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (10,4 g, 21,7 mmol; Ejemplo 5), junto con trietil-amina (5,63 g, 55,6 mmol), en THF seco (50 ml). Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (11,69 g, 55,6 mmol) con un ligero calentamiento (hasta 35  $^{\circ}\text{C}$ ). Después de 15 min de agitación, la reacción se había completado (se controló por HPLC). Se añadió gota a gota una solución saturada de bicarbonato sódico (250 ml) a la preparación y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio, se añadieron 30 g de gel de sílice y la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio. El producto bruto, que se absorbió de esta manera en gel de sílice, se purificó cromatográficamente sobre 500 g más de gel de sílice (fase móvil: 2:1 de diclorometano/acetato de etilo). Se obtuvieron 6,46 g (65 % del valor teórico) del compuesto del título.

20

25 p.f.: 258-259  $^{\circ}\text{C}$

Rotación óptica:  $[\alpha]_{\text{Na}}^{20} = -222,0^{\circ}$  ( $c = 0,48$  en DMF)

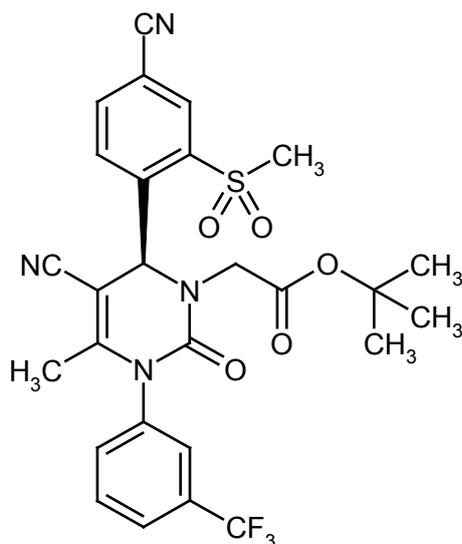
CL-EM (Procedimiento 6):  $T_{\text{R}} = 2,28$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 461,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 352,3 (70), 416,1 (100), 459,2 (70)  $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

30

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,95 (s a, 1H), 8,30-8,40 (m, 4H).

### Ejemplo 7

[(6R)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluoro-metil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-il]acetato de *tert*-butilo



5 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (290 mg, 630  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 6) e hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 30,2 mg, 756  $\mu\text{mol}$ , 1,2 equiv.) en THF (12 ml) a 0 °C y, después de una breve agitación (15 min), se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (175 mg, 882  $\mu\text{mol}$ , 1,4 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA. Después de 150 min, se observó la conversión completa. Después, la mezcla de reacción se añadió a acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto objetivo en forma de un sólido (309 mg, 85 % del valor teórico).

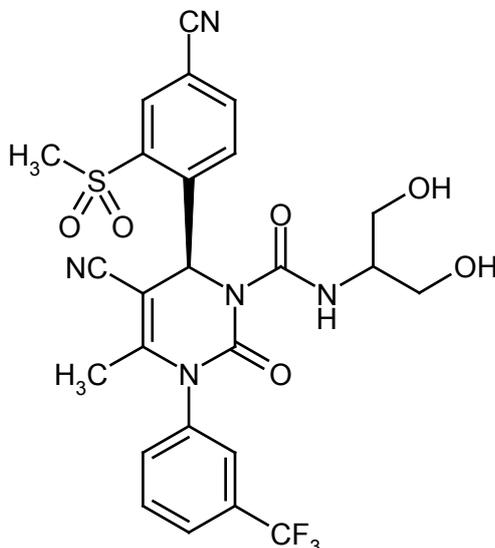
10 CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,38$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 519,1 (100); EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 573,4 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

#### Procedimiento general 1: Síntesis de derivados de N-aminocarbonildihidropirimidinona (Procedimiento A)

15 Se disolvió (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluoro-metil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (Ejemplo 6A, 1 equiv.) en acetonitrilo y se añadió la amina apropiada (3 equiv.). Después de que la reacción se completara (se controló por HPLC), la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 100 Å; fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,01 %, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10 % de B  $\rightarrow$  2 min 10 % de B  $\rightarrow$  9 min 90 % de B  $\rightarrow$  12 min 90 % de B  $\rightarrow$  12,1 min 10 % de B  $\rightarrow$  15 min 10 % de B; caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida.

#### Ejemplo 8

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida



De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)-fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; Ejemplo 6A) con 2-amino-1,3-propanodiol (34,1 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (50 mg, 69 % del valor teórico).

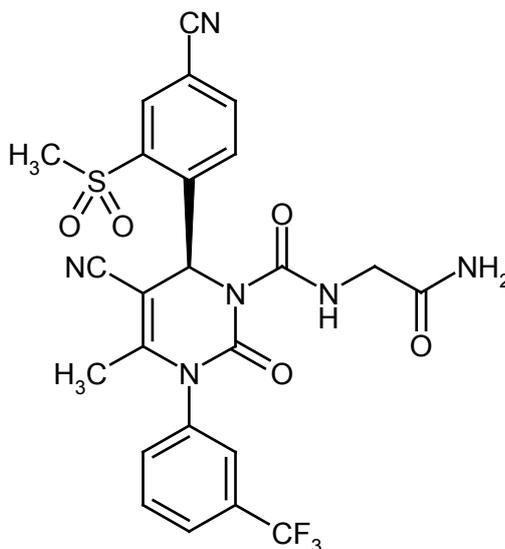
5 HPLC (Procedimiento 3):  $T_R = 4,27$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 578,3 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,78$  (s, 3H), 3,20-3,57 (m, 5H), 3,50 (s, 3H), 4,70 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,74-8,23 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,90-9,02 (s a, 1H).

### **Ejemplo 9**

10 (6S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida



De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)-fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (197 mg, 0,315 mmol; Ejemplo 6A) con clorhidrato de glicinamida (104 mg, 0,945 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (122 mg, 0,945 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml), dando el compuesto objetivo (72 mg, 39 % del valor teórico).

15

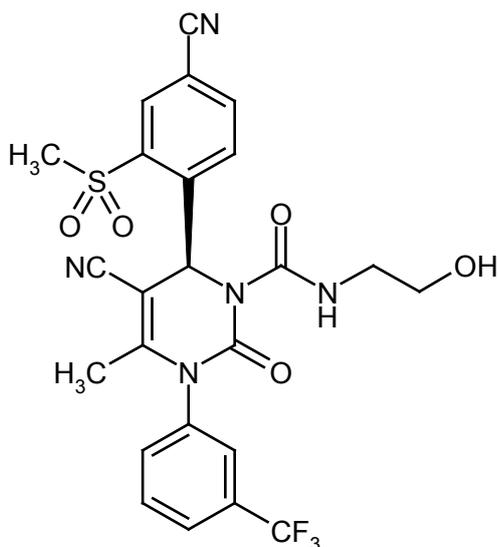
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,24$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 561,3 (100)  $[M+H]^+$ , 583,2 (50)  $[M+Na]^+$

20 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,67 (dd, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,72-8,23 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,14 (s a, 1H).

### **Ejemplo 10**

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida



De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (80,0 mg, 0,128 mmol; Ejemplo 6A) con 2-aminoetanol (23,4 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (27 mg, 39 % del valor teórico).

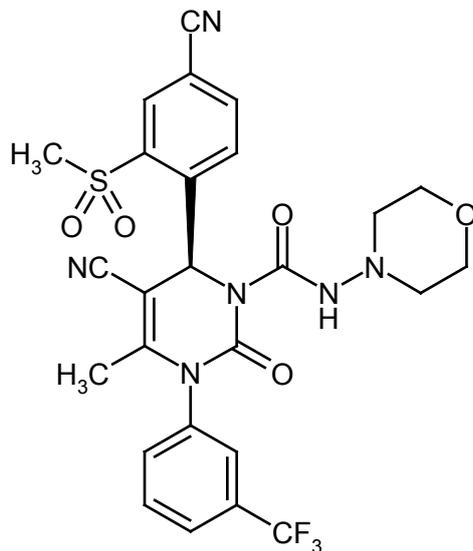
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,39$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 548,2 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,78$  (s, 3H), 3,03-3,45 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 4,74 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,74-8,22 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,94 (s a, 1H).

#### 10 **Ejemplo 11**

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-N-morfolin-4-il-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida



De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; Ejemplo 6A) con N-aminomorfolina (38,2 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (46 mg, 61 % del valor teórico).

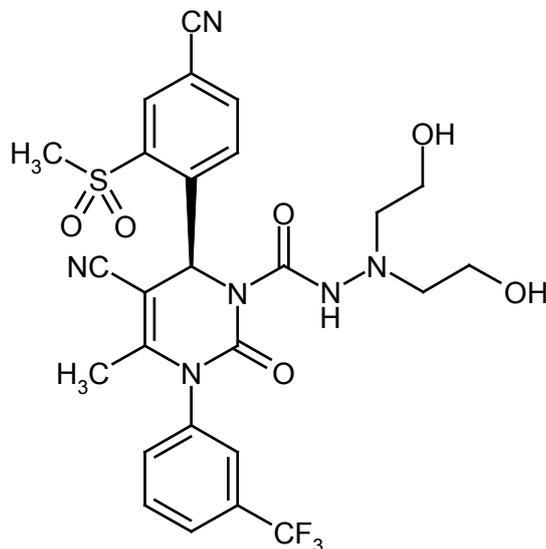
HPLC (Procedimiento 3):  $T_R = 4,49$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 589,3 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H), 2,53-2,72 (m, 4H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,74-8,21 (m, 5H), 8,32 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

**Ejemplo 12**

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N',N'-bis(2-hidroxi-etil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carbohidrazida



- 5 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; Ejemplo 6A) con 2,2'-hidrazin-1,1-diildietanol (45,0 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (40 mg, 51 % del valor teórico).

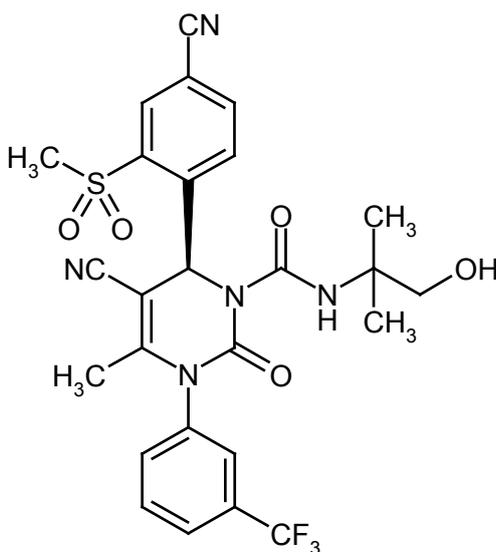
HPLC (Procedimiento 3):  $T_R = 4,23$  min.

- 10 EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 607,3 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,80 (s, 3H), 2,70 (t, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,74-8,37 (m, 6H), 8,44 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

**Ejemplo 13**

- 15 (6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida



- 20 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metil-sulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (75,0 mg, 0,120 mmol; Ejemplo 6A) con 2-amino-2-metilpropanol (32,1 mg, 0,360 mmol) en acetonitrilo (0,96 ml), dando el compuesto objetivo (51 mg, 74 % del valor teórico).

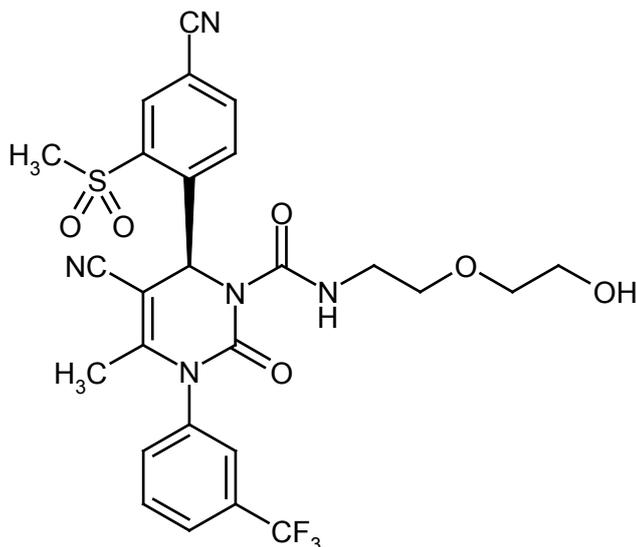
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,65$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 576,2 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,02 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 3,13-3,28 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 4,98 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,74-8,23 (m, 5H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,98 (s a, 1H).

#### Ejemplo 14

- 5 (6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida



- 10 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (46,5 mg, 0,074 mmol; Ejemplo 6A) con 2-(2-aminoetoxi)etanol (23,4 mg, 0,223 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (30 mg, 68 % del valor teórico).

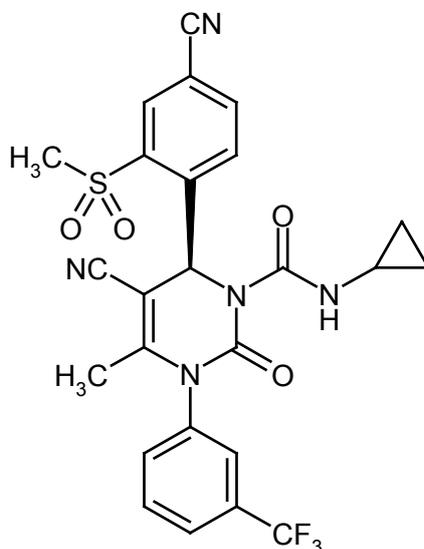
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R$  = 4,39 min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 592,2 (100)  $[M+H]^+$

- 15 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,78 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 2H), 3,26-3,43 (m, 6H), 3,50 (s, 3H), 4,52 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,74-8,23 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,90 (s a, 1H).

#### Ejemplo 15

- (6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N-ciclopropil-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida



- 20 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-

2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (80,0 mg, 0,128 mmol; Ejemplo 6A) con ciclopropilamina (21,9 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (45 mg, 65 % del valor teórico).

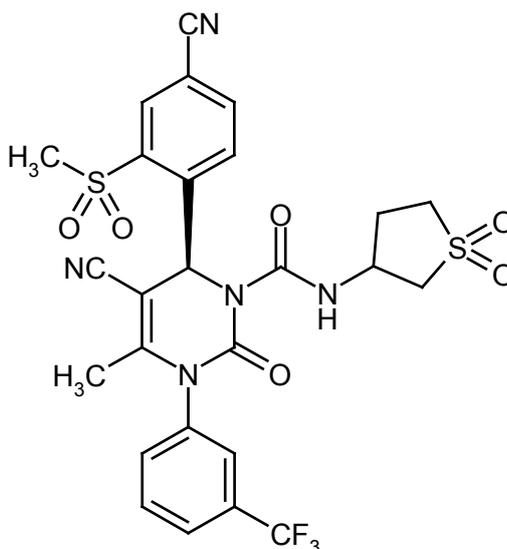
HPLC (Procedimiento 3):  $T_R = 4,83$  min.

5 EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 544,2 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0,28-0,65$  (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 2,51-2,61 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,74-8,19 (m, 5H), 8,30 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,72 (s a, 1H).

### Ejemplo 16

10 (6*S*)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-*N*-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2*H*)-carboxamida



15 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; Ejemplo 6A) con 1,1-dióxido de tetrahidrotiofen-3-amina (50,6 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (52 mg, 66 % del valor teórico).

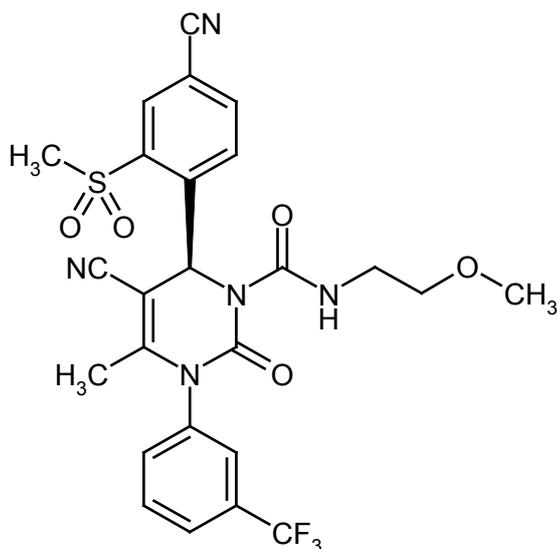
HPLC (Procedimiento 3):  $T_R = 4,55$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 622,3 (70)  $[M+H]^+$ , 639,3 (38)  $[M+NH_4]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,79$  (s, 3H), 1,92-2,37 (m, 2H), 2,90-3,35 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 4,39 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,72-8,18 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,13 (s a, 1H).

20 **Ejemplo 17**

(6*S*)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-*N*-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2*H*)-carboxamida



- 5 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; Ejemplo 6A) con 2-metoxietilamina (28,1 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (55 mg, 78 % del valor teórico).

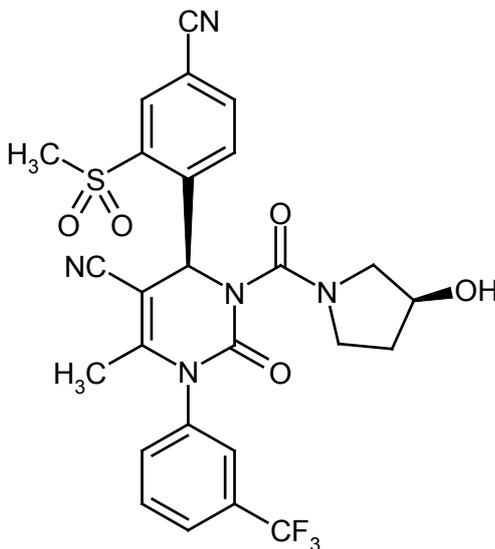
HPLC (Procedimiento 3):  $T_R = 4,72$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 562,3 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,78$  (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,17-3,32 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,74-8,23 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,90 (s a, 1H).

#### 10 **Ejemplo 18**

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[[3(S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



- 15 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (135 mg, 0,216 mmol; Ejemplo 6A) con (S)-(-)-3-pirrolidinol (56,4 mg, 0,647 mmol) en acetonitrilo (1,7 ml), dando el compuesto objetivo (48 mg, 38 % del valor teórico).

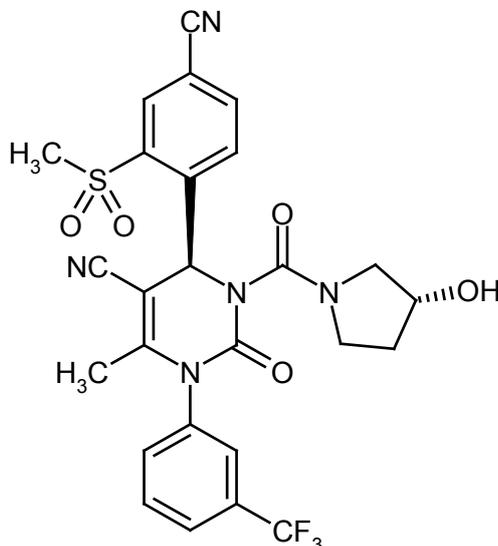
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,21$  min.

EM (DCI /  $NH_3$ ):  $m/z = 574$   $[M+H]^+$ , 591,3  $[M+NH_4]^+$

- 20 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,59-1,95$  (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 2,86-3,36 (m, 2H), 3,44-3,72 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 4,19 (m, 1H), 4,87 y 5,08 (en cada caso d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,73-8,43 (m, 7H).

**Ejemplo 19**

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-[[3(R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



- 5 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)-fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (135 mg, 0,216 mmol; Ejemplo 6A) con (R)-(+)-3-pirrolidinol (56,4 mg, 0,647 mmol) en acetonitrilo (1,7 ml), dando el compuesto objetivo (92 mg, 74 % del valor teórico).

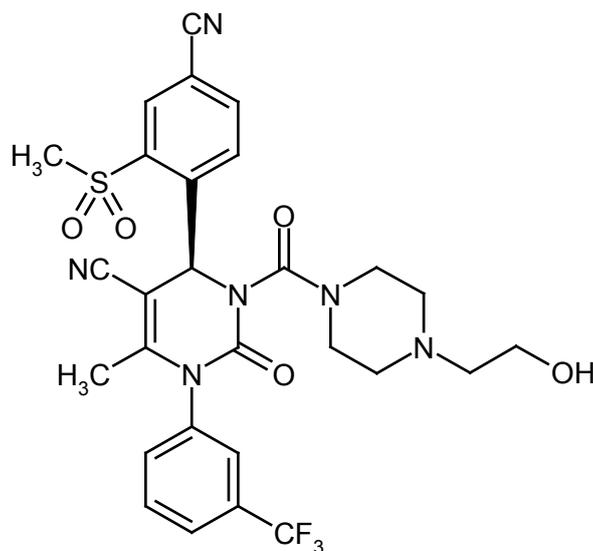
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,21$  min.

- 10 EM (ESI):  $m/z$  (%) =  $ESI^+$  574,2 (10)  $[M+H]^+$ ,  $ESI^-$  618,1 (100)  $[M-H+HCOOH]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,63-1,88$  (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 2,95-3,23 (m, 2H), 3,34-3,84 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 4,17 y 4,26 (en cada caso s a, 1H), 4,86 y 4,91 (en cada caso s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,73-8,25 (m, 6H), 8,34-8,41 (m, 1H).

**Ejemplo 20**

- 15 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-[[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



- 20 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)-fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78 mg, 0,125 mmol; Ejemplo 6A) con N-(2-hidroxi-etil)piperazina (48,7 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml), dando el compuesto objetivo (68 mg, 85 % del valor teórico).

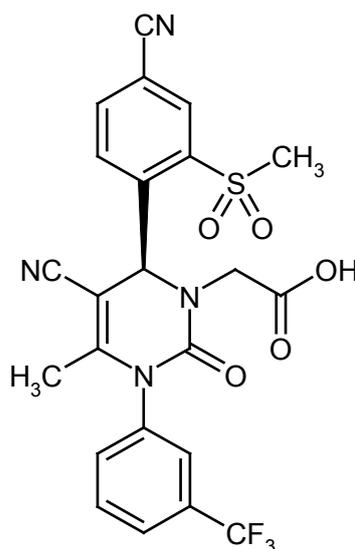
HPLC (Procedimiento 3):  $T_R = 4,18$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 617,3 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,81$  (s, 3H), 2,03-2,73 (m, 4H), 2,94-3,87 (m, 11H, incluyendo t a 3,47, s a 3,51), 4,41 (s a, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,91-8,52 (m, 7H).

### 5 **Ejemplo 21**

Ácido 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético

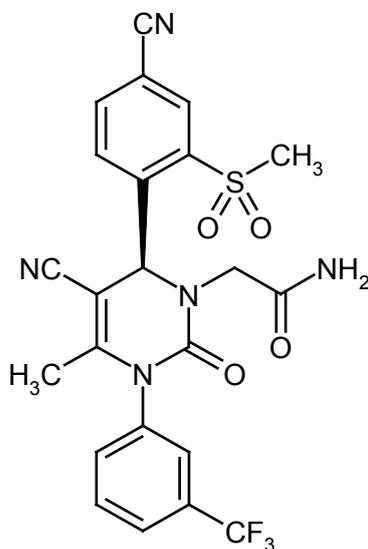


10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso [(6R)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetato de *tert*-butilo (350 mg, 609  $\mu$ mol; Ejemplo 7) en diclorometano (60 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 90 min. Después, los componentes volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en tolueno (50 ml) y se concentró de nuevo a presión reducida. Este procedimiento se repitió una vez más. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu$ m; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (290 mg, 92 % del valor teórico).

15 CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,11$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 519,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 352,1 (100), 415,9 (70), 517,0 (50)  $[M-H]^-$ .

### **Ejemplo 22**

20 2-[(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetamida



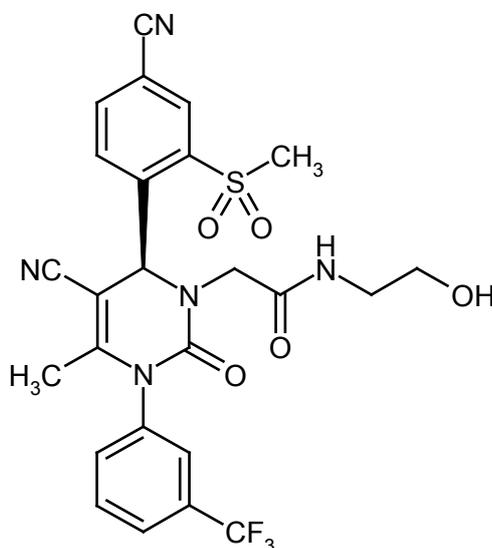
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso ácido 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (90 mg, 174  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 21) en DMF (3 ml), se añadió HATU (330 mg, 868  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, se añadieron cloruro de amonio (18,1 mg, 340  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (224 mg, 1736  $\mu\text{mol}$ , 10 equiv.) y la mezcla se agitó a TA hasta que se consiguió la conversión completa (después de varias horas; control por HPLC). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (85 mg, 94 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,07$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 501,1 (70), 518,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 516,7 (80)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,85$  (s, 3H), 3,15 (d a, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,05 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,65-8,05 (m, 4H), 8,40 (m, 3H).

### Ejemplo 23

2-[(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]-*N*-(2-hidroxietyl)acetamida



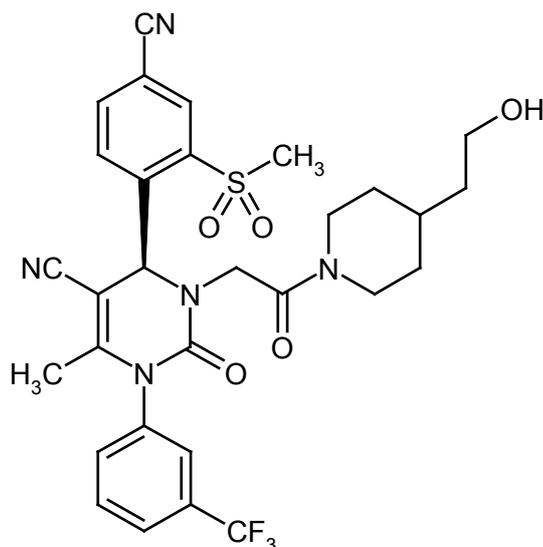
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso ácido 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (45 mg, 87  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 21) en DMF (1,5 ml), se añadió HATU (165 mg, 434  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, se añadieron 2-aminoetanol (26,5 mg, 434  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (56 mg, 434  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h hasta que se consiguió la conversión completa (control por HPLC). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (40 mg, 82 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,05$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 562,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,85$  (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,05 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,65-8,10 (m, 5H), 8,30-8,45 (m, 3H).

### Ejemplo 24

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-{2-[4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

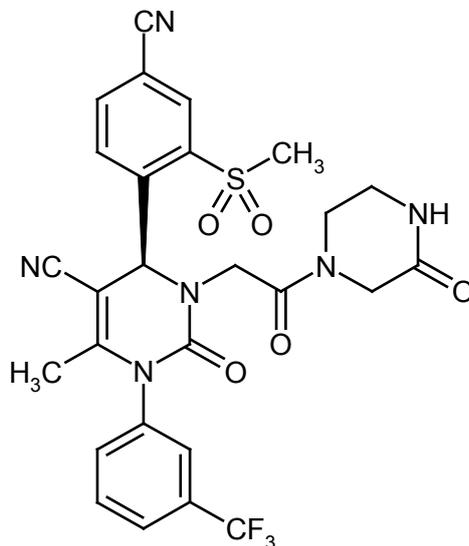


La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso ácido 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (45 mg, 87  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 21) en DMF (1,5 ml), se añadió HATU (165 mg, 434  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, se añadieron 4-piperidinaetanol (33,6 mg, 260  $\mu\text{mol}$ , 3 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (56 mg, 434  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h hasta que se consiguió la conversión completa (control por HPLC). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (26 mg, 48 % del valor teórico, pureza de aproximadamente el 80 %).

10 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,22$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 630,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 25

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-3-[2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



15 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso ácido 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (50 mg, 96  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 21) en DMF (2 ml), se añadió HATU (183 mg, 482  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, se añadieron 2-oxopiperazina (48,3 mg, 482  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (62 mg, 482  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min hasta que se consiguió la conversión completa (control por HPLC). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (32 mg, 55 % del valor teórico).

20

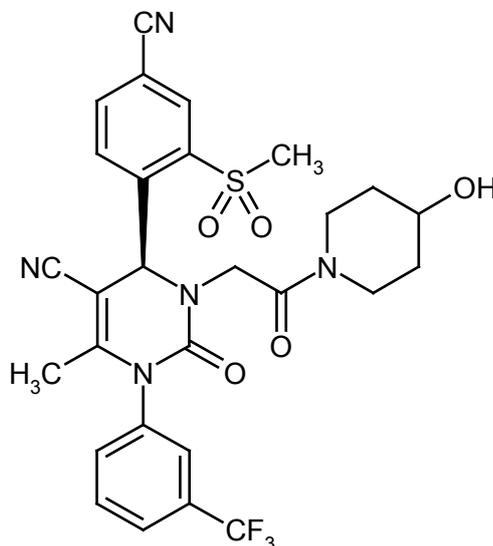
CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,05$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 601,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1,85$  (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,20-3,65 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,80-4,00 (m, 2H),

4,45 (t, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,65-8,10 (m, 5H), 8,30-8,45 (m, 3H).

### Ejemplo 26

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-{2-[4-hidroxipiperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



5

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso ácido 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (45 mg, 87  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 21) en DMF (1,5 ml), se añadió HATU (165 mg, 434  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, se añadieron 4-hidroxipiperidina (43,9 mg, 434  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) y *N,N*-diisopropiletamina (56 mg, 434  $\mu\text{mol}$ , 5 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h hasta que se consiguió la conversión completa (control por HPLC). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (51 mg, 98 % del valor teórico).

10

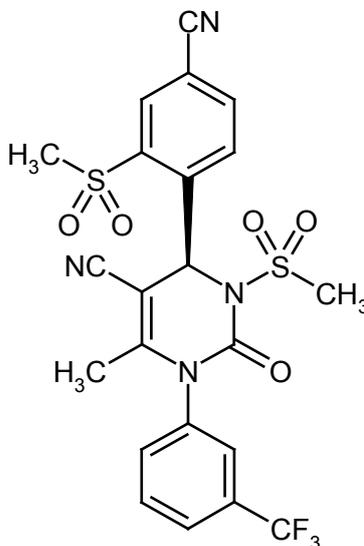
CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,13$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 602,1 (100)  $[M+H]^+$

15

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1,20$  (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,65-8,10 (m, 4H), 8,30-8,45 (m, 3H).

### Ejemplo 27

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



20

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (69,1 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 6) en THF (2 ml) y se

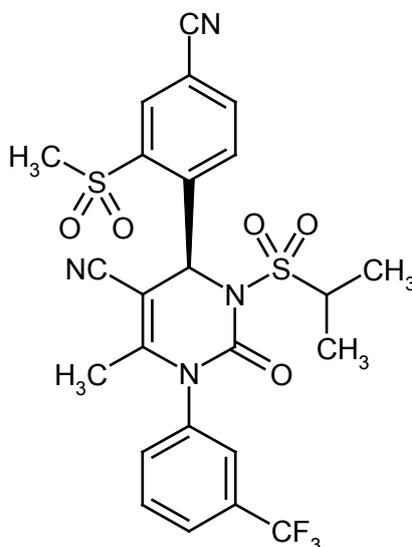
añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral; 7,2 mg, 180  $\mu\text{mol}$ ) a 0 °C. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió lentamente gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (20,6 mg, 180  $\mu\text{mol}$ , 1,2 equiv.) en THF (1 ml). Después de un tiempo de reacción de 16 h, se añadió más cantidad de cloruro de metanosulfonilo (6,7 mg, 60  $\mu\text{mol}$ , 0,4 equiv.) y la mezcla se agitó de nuevo a TA durante 60 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  80:20 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (47 mg, 58 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,22$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 539,0 (30)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 353,3 (100), 415,9 (50), 457,2 (80), 535,6 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H),  $\sim 3,40$  (2s, 6H), 7,30 (s, 1H), 7,75-8,35 (m, 6H), 8,55 (s, 1H).

### **Ejemplo 28**

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(isopropilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



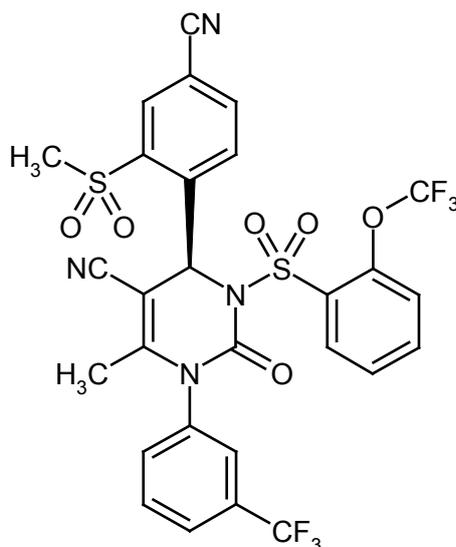
15 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 27, se hicieron reaccionar (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 217  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 6), hidruro sódico (al 60 %, 11,2 mg, 282  $\mu\text{mol}$ ) y cloruro de 2-propanosulfonilo (40,3 mg, 282  $\mu\text{mol}$ ) entre sí durante 16 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (88 mg, 72 % del valor teórico).

20 CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 2,15$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 567,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 565,2 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,10$  (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,75-8,25 (m, 6H), 8,55 (s, 1H).

### **Ejemplo 29**

25 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



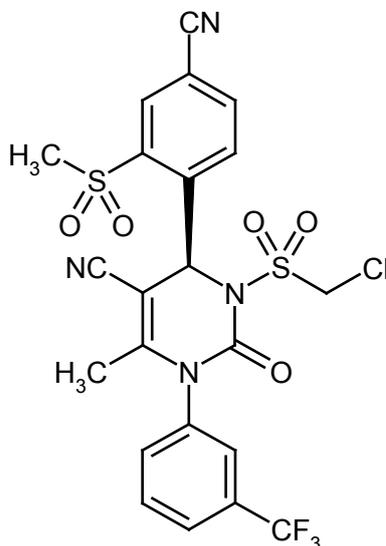
5 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 27, se hicieron reaccionar (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 217  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 6), hidruro sódico (al 60 %, 11,2 mg, 282  $\mu\text{mol}$ ) y cloruro de [2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonilo (73,6 mg, 282  $\mu\text{mol}$ ) entre sí durante 16 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (115 mg, 77 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,39$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 685,0 (40)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 457,5 (100), 683,6 (80)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 7,35-8,40 (m, 11H), 8,60 (s, 1H).

### Ejemplo 30

10 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-((clorometil)sulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



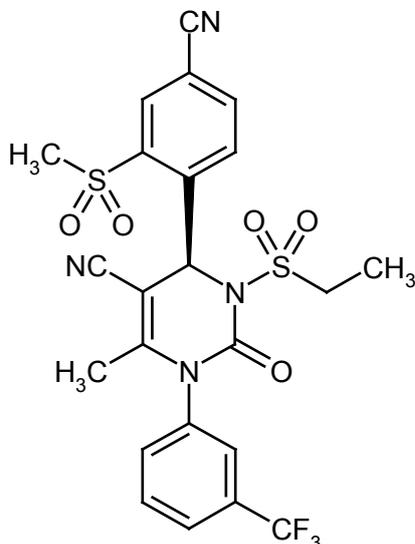
15 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 27, se hicieron reaccionar (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 217  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 6), hidruro sódico (al 60 %, 11,3 mg, 282  $\mu\text{mol}$ ) y cloruro de clorometanosulfonilo (42 mg, 282  $\mu\text{mol}$ ) entre sí durante 3 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (86 mg, 69 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 2,11$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 573,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 571,1 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,85$  (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,80-8,35 (m, 6H), 8,60 (s, 1H).

**Ejemplo 31**

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(etilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



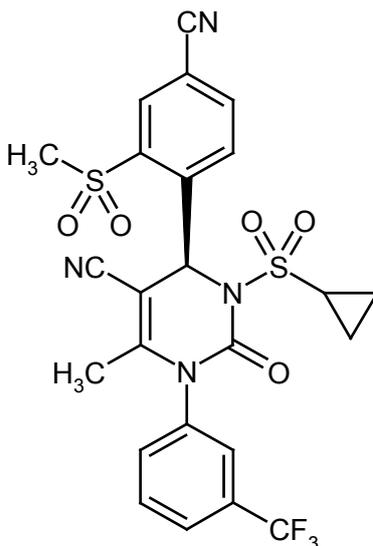
5 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 27, se hicieron reaccionar (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 217  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 6), hidruro sódico (al 60 %, 11,2 mg, 282  $\mu\text{mol}$ ) y cloruro de etanosulfonyl (36 mg, 282  $\mu\text{mol}$ ) entre sí durante 3 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (99 mg, 83 % del valor teórico).

10 CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 2,06$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 553,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 416,2 (50), 551,2 (90)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,15$  (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,70-8,35 (m, 6H), 8,55 (s, 1H).

**Ejemplo 32**

15 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(ciclopropilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



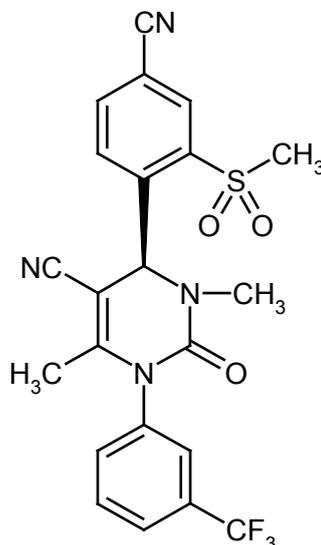
20 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 27, se hicieron reaccionar (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 217  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 6), hidruro sódico (al 60 %, 11,2 mg, 282  $\mu\text{mol}$ ) y cloruro de ciclopropilsulfonyl (39,7 mg, 282  $\mu\text{mol}$ ) entre sí durante 16 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (57 mg, 47 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 2,07$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 565,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 416,2 (80), 563,2 (80)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0,30 (m a, 1H), 0,85 (m a, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,75-8,35 (m, 6H), 8,55 (s, 1H).

### Ejemplo 33

5 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



#### Procedimiento A:

10 La preparación se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (75 mg, 163  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 6) en THF (2 ml) y se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral; 9,2 mg, 228  $\mu\text{mol}$ ). Después de 20 min de agitación, se añadió yodometano (32,4 mg, 14,2  $\mu\text{l}$ , 228  $\mu\text{mol}$ ) y la mezcla se agitó a TA durante 120 min más. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna: Kromasil-100A, C-18 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  80:20 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (18 mg, 23 % del valor teórico).

#### 15 Procedimiento B:

20 La preparación se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (460,4 mg, 1 mmol; Ejemplo 6) en THF absoluto (10 ml) y a -78  $^{\circ}\text{C}$  se añadió una solución 1 M de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) en THF (1 ml; 1 equiv.). Después de 20 min de agitación, se añadió yodometano (710 mg; 5 equiv.) y la mezcla se agitó con calentamiento gradual de -78  $^{\circ}\text{C}$  a TA durante 60 h. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Gromsil, C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (454 mg, 96 % del valor teórico).

#### Procedimiento C:

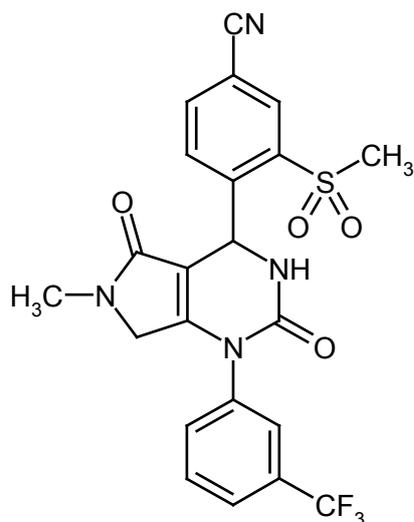
25 Se suspendió 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)benzenosulfonato sódico (150 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ; pureza de aproximadamente el 21 %) en atmósfera de argón en un tubo de vidrio resistente a la presión en DMF (1 ml). Se añadieron tamices moleculares (4 Å, 20 mg) y yoduro de metilo (82  $\mu\text{l}$ , 1,3 mmol; 20 equiv.). El tubo cerrado herméticamente se calentó a 115  $^{\circ}\text{C}$  durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Gromsil C18; fase móvil: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Después de la liofilización se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (29,4 mg, 95 % del valor teórico).

30 CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R$  = 1,21 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 475,0 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 473,2 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,65-8,40 (m, 6H), 8,45 (s, 1H).

### 35 Ejemplo 34

(rac)-4-[6-Metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



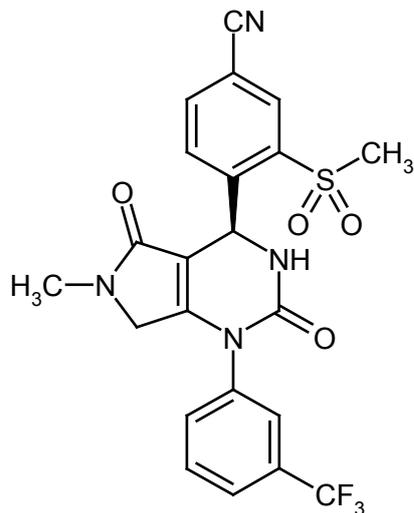
5 En una atmósfera de gas protector argón, se mezcló 6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*rac*)-2,3-dibromopropilo (758,2 mg, 1,0 mmol; Ejemplo 7A) con una solución 1 M de metilamina en THF (20 ml, 20,0 mmol, 20 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu$ m; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (328 mg, 67 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 1,61$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 491,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 489,1 (100)  $[M-H]^-$

10 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,65$  (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H).

### Ejemplo 35

4-[(4*S*)-6-Metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-pirrolo-[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo

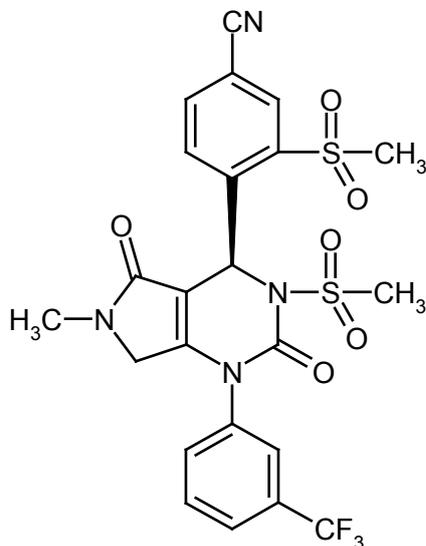


15 Se separó (*rac*)-4-[6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-pirrolo-[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (Ejemplo 34, 190 mg) en los enantiómeros por cromatografía por HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; preparación de la muestra: la muestra se disolvió en 70 ml de 25:10:35 de metanol/acetonitrilo/MTBE; volumen de inyección: 1 ml; fase móvil: 75:25 de MTBE/metanol (0-7 min); caudal: 15 ml/min; temperatura: 30  $^{\circ}C$ ; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 97 mg (100 % del valor teórico, > 99,0 % de ee) del enantiómero 4*S*. El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 75:25 de MTBE/metanol; caudal: 1 ml/min; temperatura: 25  $^{\circ}C$ ; detección: 220 nm;  $T_R = 6,62$  min].

25 CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 1,59$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 491,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 446,2 (70), 489,2 (100)  $[M-H]^-$ .

**Ejemplo 36**

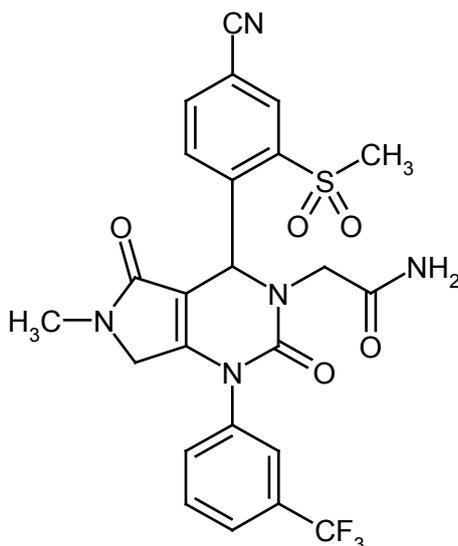
4-((4S)-6-Metil-3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



- 5 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 27, se hicieron reaccionar 4-((4S)-6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (20 mg, 41  $\mu$ mol; Ejemplo 35), hidruro sódico (al 60 %, 2,3 mg, 57  $\mu$ mol) y cloruro de metanosulfonylo (6,5 mg, 57  $\mu$ mol) entre sí durante 2 h. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (1,7 mg, 7 % del valor teórico). Además, se recuperaron 6,4 mg (32 % del valor teórico) del material de partida.
- 10 CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,10$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 569,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 568,4 (100)  $[M-H]^-$ .

**Ejemplo 37**

(rac)-2-[4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-3-il]acetamida



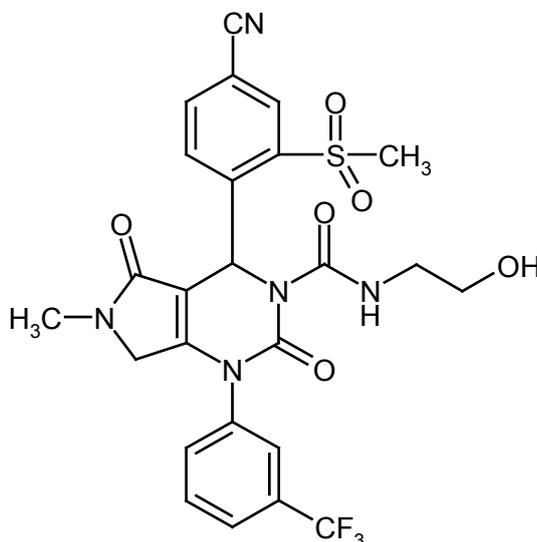
- 15 El compuesto del título se obtuvo a partir de (rac)-4-[6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (Ejemplo 34) de forma análoga a la preparación de varias etapas de 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metil-sulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]-acetamida (Ejemplo 22) a partir de (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplo 6).
- 20

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 1,44$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 548,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 546,1 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,70 (s, 3H), 3,30 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,75-7,85 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,20-8,30 (m, 2H), 8,35 (s, 1H) [un grupo metilo está tapado por el pico de disolvente].

### Ejemplo 38

- 5 (*rac*)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-*N*-(2-hidroxietil)-6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidina-3-carboxamida

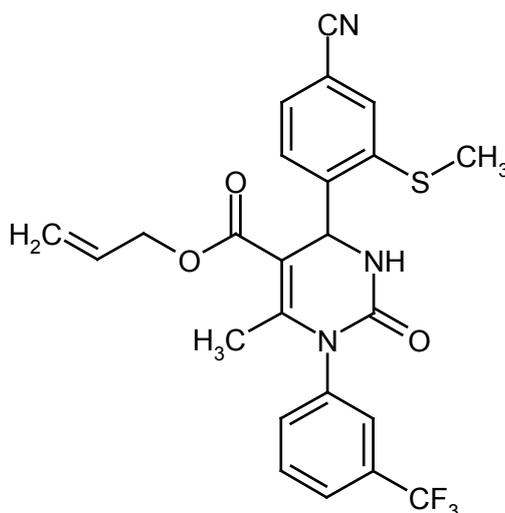


- 10 El compuesto del título se preparó a partir de (*rac*)-4-[6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzocitrilo (Ejemplo 34) de forma análoga a la preparación de varias etapas de (6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-*N*-(2-hidroxietil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2*H*)-carboxamida (Ejemplo 10) a partir de (4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplo 6).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R$  = 1,56 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 578,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 489,2 (100), 576 (70)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

### 15 Ejemplo 39

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

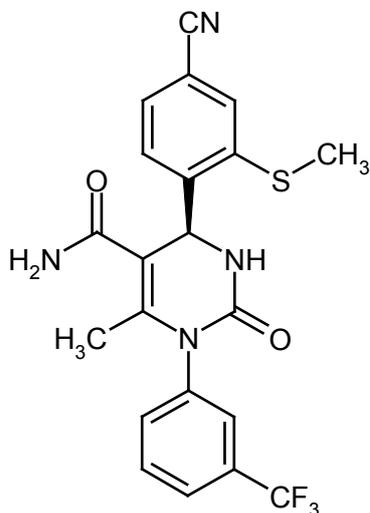


- 20 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se agitaron fosfato de trietilo (1,46 g, 8,04 mmol) y pentóxido de difósforo (761 mg, 5,36 mmol) a 50 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con MTBE (27 ml) y se añadieron 4-formil-3-(metilsulfanyl)benzocitrilo (1,18 g, 6,70 mmol; Ejemplo 9A), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (1,37 g, 6,70 mmol) y acetoacetato de alilo (1,43 g, 10,1 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Para el procesamiento, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió en dietiléter y después se retiró por filtración con succión. Se obtuvieron 978 mg (19 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,37$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 488,3 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 486,2 (65)  $[M-H]^-$ .

#### **Ejemplo 40**

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



5

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se disolvió ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (240 mg, 0,536 mmol; Ejemplo 11A) en THF (5 ml) y se añadieron PyBOP (419 mg, 0,805 mmol) y trietilamina (380 mg, 3,76 mmol). Después de una breve agitación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de amonio (143 mg, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después el contenido del matraz se añadió a ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N y con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 161 mg (67 % del valor teórico) del compuesto del título.

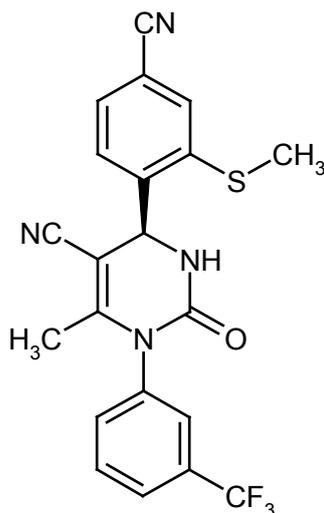
10

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 0,99$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 447,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 445,3 (100)  $[M-H]^-$ .

15

#### **Ejemplo 41**

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



20

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se disolvió (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (95,0 mg, 0,213 mmol; Ejemplo 40) en THF (4 ml) y se añadió hidróxido de metoxicarbonilsulfamoiltriethyl-amonio (reactivo de Burgess; 101 mg, 0,426 mmol). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, el control por HPLC mostró la conversión completa. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (4 ml) y se añadió agua (1 ml). Después, la mezcla se pasó sobre una columna Merck Extrelut® NT3 y el filtrado se purificó por HPLC preparativa. Después de concentrar las fracciones del producto se obtuvieron 96,0 mg (cuantitativo) del compuesto del título.

25

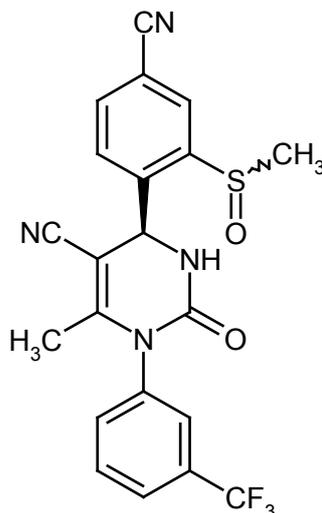
HPLC (Procedimiento 3):  $T_R = 4,61$  min.

EM (DCI /  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 429,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $446,1$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H),  $2,61$  (s, 3H),  $5,76$  (s, 1H),  $7,67$ - $7,89$  (m, 7H),  $8,28$  (s, 1H).

### Ejemplo 42

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



#### Procedimiento A:

10 Se disolvió (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfinil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplo 41; 55 mg, 0,13 mmol) en etanol (5,5 ml) y se añadieron metiltrioxorenio (3,20 mg, 0,013 mmol) y peróxido de hidrógeno (16,0 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 min y después se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 27 mg (47 % del valor teórico) del compuesto objetivo en forma de una mezcla de diastereómeros.

#### Procedimiento B:

15 Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfinil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (3,00 g, 7,00 mmol; Ejemplo 41) en metanol/agua (5:1, ~60 ml), se añadió peryodato sódico (2,85 g, 13,30 mmol; 1,9 equiv.) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano → acetato de etilo). Se  
20 obtuvo un sólido incoloro (1,6 g, 51 % del valor teórico).

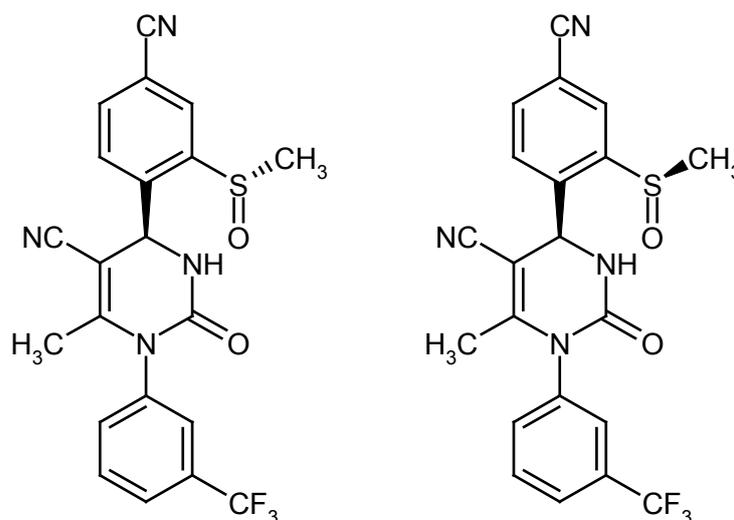
CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,05$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) =  $445,0$  (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 43

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

25 y

(4S)-4-[4-ciano-2-[(R)-metilsulfinil]fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (separación de diastereómeros)



5 Se separó (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfinil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplo 42; 27 mg) en los diastereómeros enantioméricamente puros por cromatografía por HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: Daicel Chiral-pak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; preparación de la muestra: la muestra se disolvió en 2 ml de metanol + 4 ml de MTBE; volumen de inyección: 600  $\mu$ l; fase móvil: 80:20 de MTBE/metanol; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30  $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]. El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 75:25 de MTBE/metanol; caudal: 1 ml/min; temperatura: 25  $^{\circ}$ C; detección: 230 nm].

Diastereómero 1:

10 Rendimiento: 20 mg

$T_R$  = 4,71 min, ee > 99,0 %

CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R$  = 2,02 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 445,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 442,9 (80)  $[M-H]^-$

15 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,94 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 5,72 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,42-7,56 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,01 (s, 1H).

Diastereómero 2:

Rendimiento: 7 mg

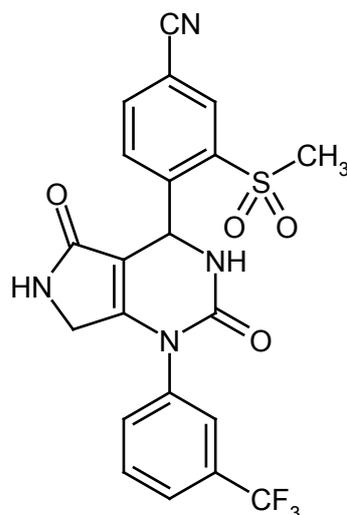
$T_R$  = 6,04 min, ee > 99,0 %

20 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R$  = 2,02 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 445,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 442,9 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,97 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 5,97 (s a, 1H), 7,06 (s a, 1H), 7,31-7,50 (m, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,11 (s, 1H).

**Ejemplo 44**

25 (*rac*)-4-[2,5-Dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



5 Se disolvió (rac)-6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,34 mmol; Ejemplo 13A) en acetonitrilo (4 ml), se añadió una solución 7 N de amoníaco en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 60 min. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con acetonitrilo (3 ml). Los cristales formados se retiraron por filtración con succión, se lavaron con acetonitrilo y agua y, para la purificación adicional, se separaron por HPLC preparativa [columna: Sunfire C-18, 5  $\mu$ m, 19 mm x 150 mm; preparación de la muestra: la muestra se disolvió en 3 ml de acetonitrilo + 3 ml de una solución acuosa de TFA a una concentración del 1 % + 2 ml de THF; volumen de inyección: 1000  $\mu$ l; fase móvil: 25:60:15 de acetonitrilo/agua/TFA ac. al 1 % (0-12 min); caudal: 25 ml/min; temperatura: 40  $^{\circ}$ C; detección: 210 nm]. Se obtuvieron 59 mg (36 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

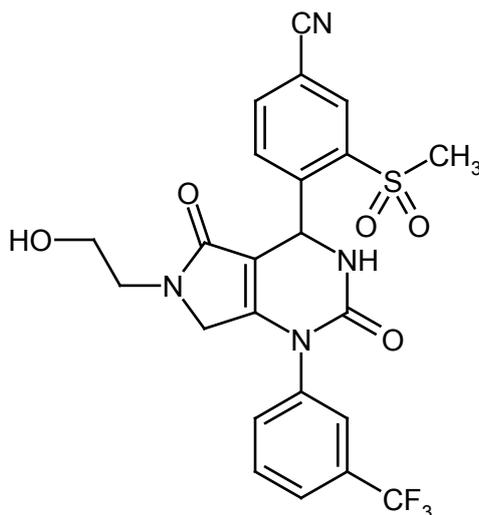
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R$  = 3,89 min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 476,9 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3,53 (s, 3H), 3,75 (dd, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,70-7,86 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

#### 15 **Ejemplo 45**

(rac)-4-[6-(2-Hidroxietil)-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



20 Se disolvió 6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (rac)-etilo (200 mg, 0,34 mmol; Ejemplo 13A) en acetonitrilo (5 ml), se añadió 2-aminoetanol (62,5 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5  $\mu$ m, 100  $\text{\AA}$ ; fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,01 %, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10 % de B  $\rightarrow$  2 min 10 % de B  $\rightarrow$  9 min 90 % de B  $\rightarrow$  12 min 90 % de B  $\rightarrow$  12,1 min 10 % de B  $\rightarrow$  15 min 10 % de B; caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se obtuvieron 98 mg (54 % del valor teórico) del compuesto del título.

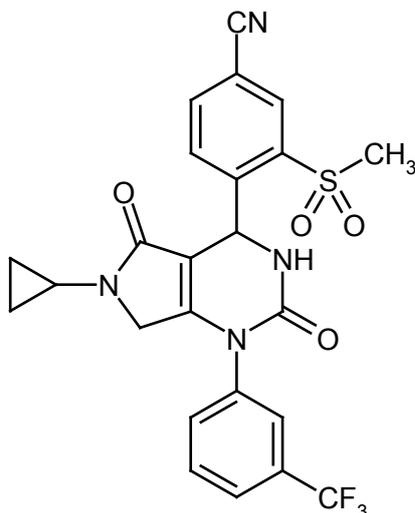
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R$  = 3,79 min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 521,1 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 3,14-3,42 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,93 (d, 2H), 4,63 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,80-7,87 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

#### Ejemplo 46

- 5 (rac)-4-{6-Ciclopropil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



- 10 Se disolvió 6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (rac)-etilo (200 mg, 0,34 mmol; Ejemplo 13A) en acetonitrilo (5 ml), se añadió ciclopropilamina (58,4 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5  $\mu$ m, 100 Å; fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,01 %, fase móvil B acetonitrilo; gradiente: 0 min 10 % de B  $\rightarrow$  2 min 10 % de B  $\rightarrow$  9 min 90 % de B  $\rightarrow$  12 min 90 % de B  $\rightarrow$  12,1 min 10 % de B  $\rightarrow$  15 min 10 % de B; caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se sometieron una vez más a separación por HPLC [columna: Sunfire C-18, 5  $\mu$ m, 19 mm x 150 mm; preparación de la muestra: la muestra se disolvió en 2 ml de acetonitrilo + 2 ml de una solución acuosa de TFA a una concentración del 1 % + 1 ml de THF; volumen de inyección: 1000  $\mu$ l; fase móvil: 35:52:13 de acetonitrilo/agua/TFA ac. al 1 % (0-10 min); caudal: 25 ml/min; temperatura: 40  $^{\circ}$ C; detección: 210 nm]. Se obtuvieron 38 mg (22 % del valor teórico) del compuesto del título.

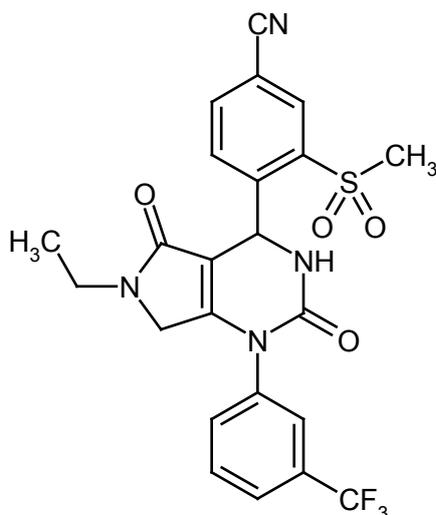
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R$  = 4,24 min.

- 20 EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 516,9 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0,48-0,60 (m, 4H), 2,43-2,48 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

#### Ejemplo 47

- 25 (rac)-4-{6-Etil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



5 Se disolvió 6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*rac*)-etilo (200 mg, 0,34 mmol; Ejemplo 13A) en acetonitrilo (5 ml), se añadió etilamina (46,1 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5  $\mu$ m, 100 Å; fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,01 %, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10 % de B  $\rightarrow$  2 min 10 % de B  $\rightarrow$  9 min 90 % de B  $\rightarrow$  12 min 90 % de B  $\rightarrow$  12,1 min 10 % de B  $\rightarrow$  15 min 10 % de B; caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se obtuvieron 120 mg (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

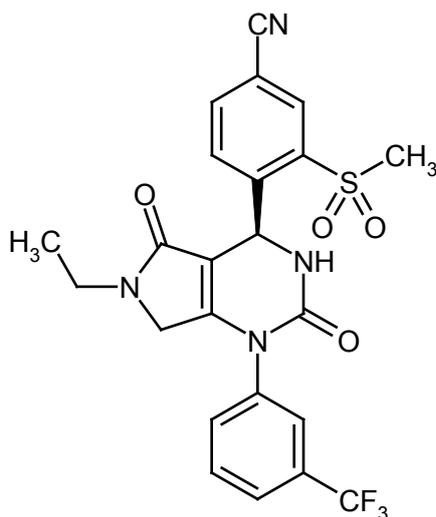
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R$  = 4,20 min.

10 EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 505,0 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0,94 (t, 3H), 3,11-3,26 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

#### Ejemplo 48

15 4-[(4S)-6-Etil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo



20 Se separó (*rac*)-4-[6-etil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (Ejemplo 47; 120 mg) en los enantiómeros por cromatografía por HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: Daicel Chiral-pak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; preparación de la muestra: la muestra se disolvió en 1 ml de metanol + 1 ml de acetonitrilo + 3 ml de MTBE; volumen de inyección: 700  $\mu$ l; fase móvil: 80:20 de MTBE/metanol; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30  $^{\circ}C$ ; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 42 mg (84 % del valor teórico, > 99,0 % de ee) del enantiómero 4S. El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 80:20 de MTBE/metanol; caudal: 1 ml/min; temperatura: 25  $^{\circ}C$ ; detección: 230 nm;  $T_R$  = 6,83 min].

25 HPLC (Procedimiento 2):  $T_R$  = 4,20 min.

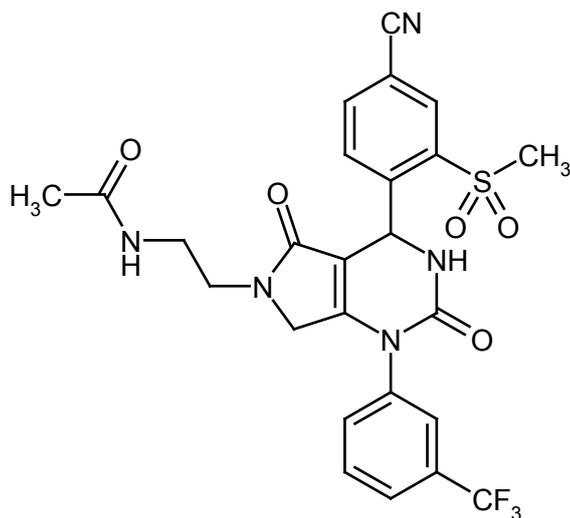
EM (DCI / NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 505,1 [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,94 (t, 3H), 3,10-3,27 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Rotación óptica: [α]<sub>Na</sub><sup>20</sup> = -107° (c = 0,230 en acetona).

#### 5 **Ejemplo 49**

(*rac*)-*N*-(2-{4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,7-hexahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il]etil}acetamida



Se disolvió (*rac*)-6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,34 mmol; Ejemplo 13A) en acetonitrilo (5 ml), se añadió *N*-(2-aminoetil)acetamida (105 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5 μm, 100 Å; fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,01 %, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10 % de B → 2 min 10 % de B → 9 min 90 % de B → 12 min 90 % de B → 12,1 min 10 % de B → 15 min 10 % de B; caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se obtuvieron 107 mg (56 % del valor teórico) del compuesto del título.

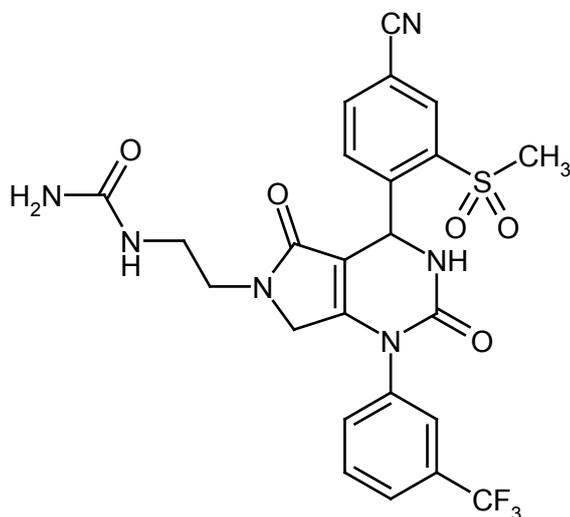
HPLC (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 3,78 min.

EM (DCI / NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 562,1 (25) [M+H]<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,66 (s, 3H), 2,97-3,24 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,73-7,86 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 8,11-8,17 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

#### 20 **Ejemplo 50**

(*rac*)-1-(2-{4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,7-hexahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il]etil}urea



5 Se disolvió 6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*rac*)-etilo (200 mg, 0,34 mmol; Ejemplo 13A) en acetonitrilo (5 ml), se añadió 1-(2-aminoetil)urea (106 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5 µm, 100 Å; fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,01 %, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10 % de B → 2 min 10 % de B → 9 min 90 % de B → 12 min 90 % de B → 12,1 min 10 % de B → 15 min 10 % de B; caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se obtuvieron 69 mg (34 % del valor teórico) del compuesto del título.

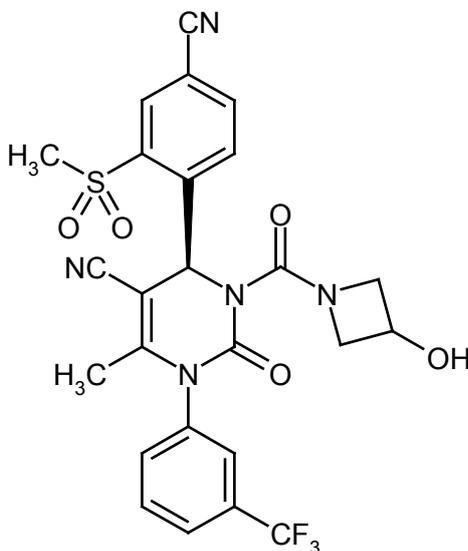
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 3,69$  min.

EM (DCI /  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 563,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2,90\text{-}3,24$  (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,85 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,73-7,86 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,10-8,14 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

### Ejemplo 51

(4*S*)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



15 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)-fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (80,0 mg, 0,128 mmol; Ejemplo 6A) con clorhidrato de acetidin-3-ol (42,0 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (40 mg, 56 % del valor teórico).

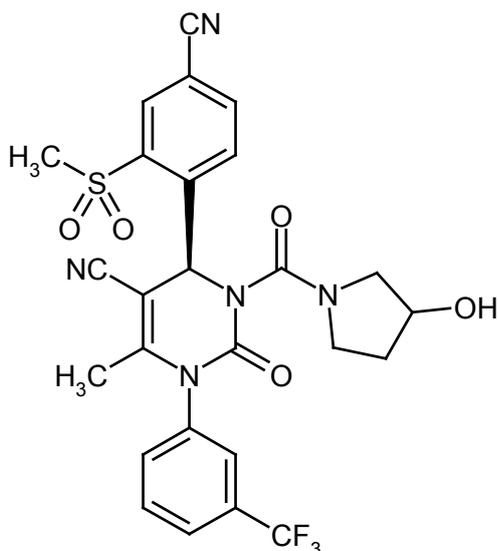
20 HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,20$  min.

EM (DCI /  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 560  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 577,2  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1,81$  (s, 3H), 3,38-3,61 (m, 4H), 3,79-4,08 (m, 2H), 4,22-4,45 (m, 2H), 5,74 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,74-7,90 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,36-8,43 (m, 2H).

### Ejemplo 52

25 (4*S*)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[(3-hidropirrolidin-1-il)carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



5 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; Ejemplo 6A) con pirrolidina-3-ol (32,6 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (58 mg, 81 % del valor teórico).

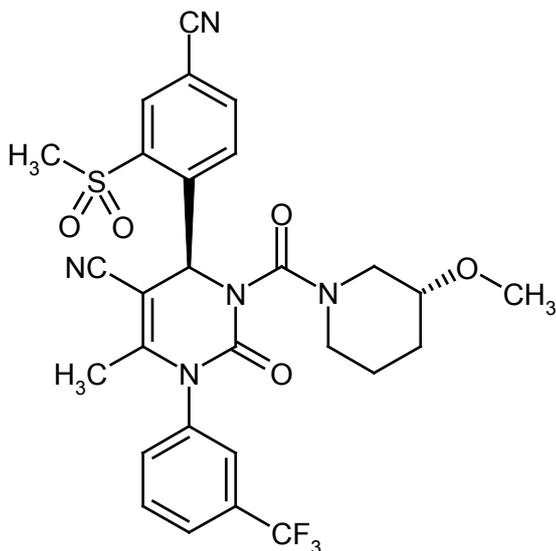
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,31$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 574,3 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,61-1,93$  (m, 5H), 2,87-3,26 (m, 2H), 3,42-3,84 (m, 5H), 4,13-4,29 (m, 1H), 4,83-5,10 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,73-7,90 (m, 3H), 7,98-8,42 (m, 4H).

#### 10 **Ejemplo 53**

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-[(3R)-3-metoxipiperidin-1-il]carbonil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



15 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (80,0 mg, 0,128 mmol; Ejemplo 6A) con (3R)-3-metoxipiperidina (44,2 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (45 mg, 57 % del valor teórico).

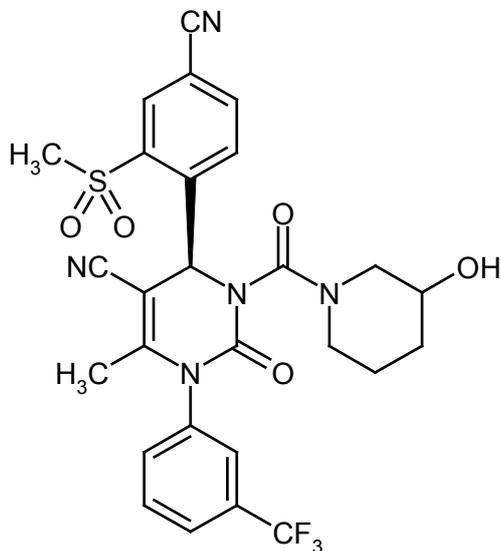
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,70$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 602,0 (100)  $[M+H]^+$

20 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,15-1,94$  (m, 7H), 2,63-4,24 (m, 11H), 6,76-6,88 (m, 1H), 7,38-8,55 (m, 7H).

**Ejemplo 54**

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



- 5 De acuerdo con el Procedimiento General 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (80,0 mg, 0,128 mmol; Ejemplo 6A) con piperidin-3-ol (38,8 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (1 ml), dando el compuesto objetivo (58 mg, 77 % del valor teórico).

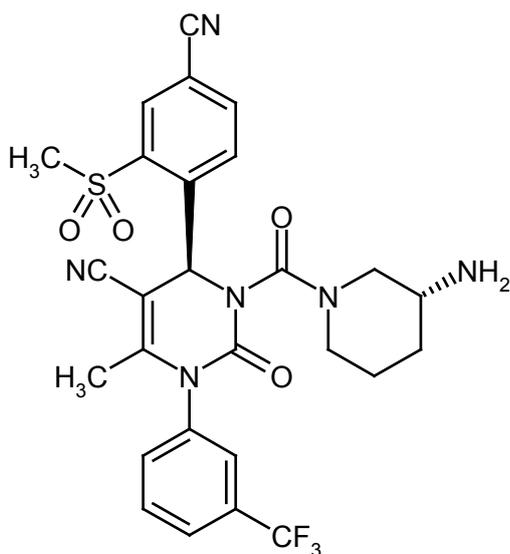
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,31$  min.

- 10 EM (DCI /  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 588  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 605,2  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 0,78-1,92$  (m, 7H), 2,24-5,00 (m, 9H), 6,75-6,87 (m, 1H), 7,72-8,07 (m, 4H), 8,18-8,52 (m, 3H).

**Ejemplo 55**

- 15 (4S)-3-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]carbonil-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



- 20 Se disolvió [(3R)-1-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]carbonil]piperidin-3-il]carbamatato de *tert*-butilo (Ejemplo 12A; 56,0 mg, 0,082 mmol) en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,15 ml) y se agitó a TA durante 60 min. Después, el contenido del matraz se concentró al vacío y el residuo se recogió en diclorometano (15 ml) y una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (15 ml). Después de la extracción, la fase orgánica se retiró por separación, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se obtuvieron 47 mg (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,17$  min.

EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 587,0 (100)  $[M+H]^+$

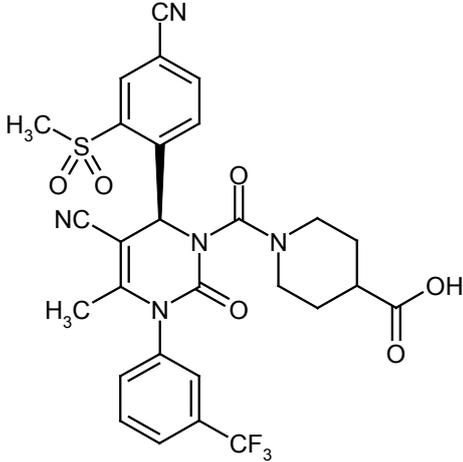
RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,40-1,84$  (m, 7H), 2,03-2,35 (m, 2H), 2,74-2,90 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,74-4,05 (m, 1H), 6,67 (s a, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,73-8,06 (m, 4H), 8,21 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,48 (d, 1H).

5 **Procedimiento General 2: Síntesis de derivados de *N*-aminocarbonildihidropirimidinona (Procedimiento B)**

10 Se disolvieron 0,1 mmol de la amina correspondiente en 0,2 ml de acetonitrilo y se añadieron 25,8 mg (0,2 mmol) de diisopropiletamina y 62,5 mg (0,1 mmol) de (6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (Ejemplo 6A), disuelto en 0,6 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después el acetonitrilo se evaporó en una centrifugadora de vacío. El producto bruto se disolvió en 0,5 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa/EM (Procedimiento 7).

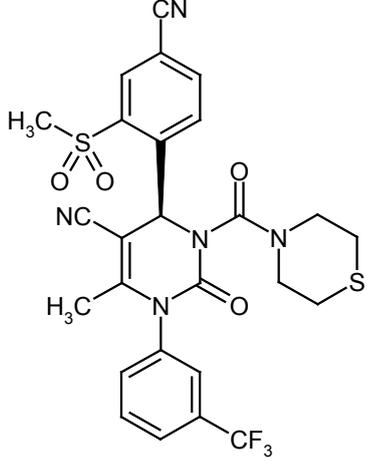
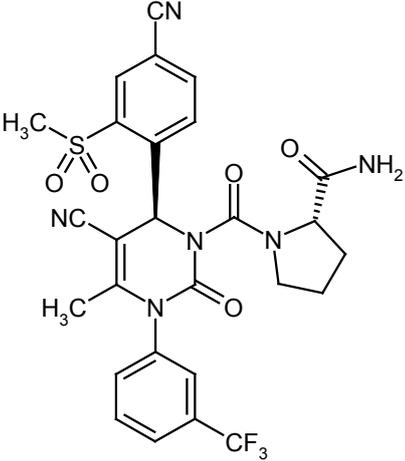
Los ejemplos de realización de la tabla 1 que se muestran a continuación se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 2:

Tabla 1

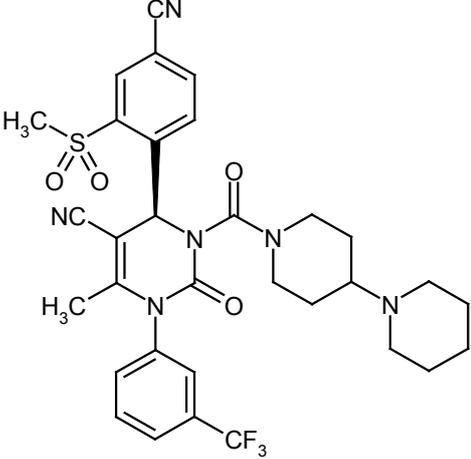
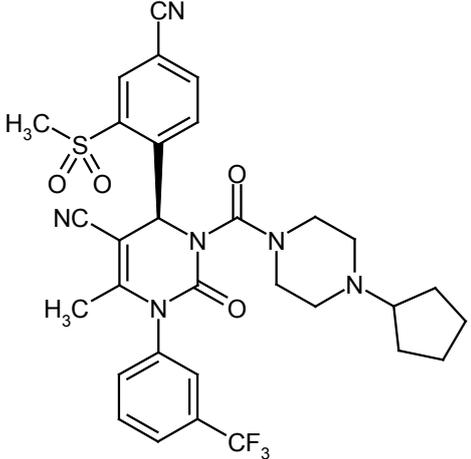
Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
56		EM (ESI pos): $m/z = 616$ $(M+H)^+$ ; $T_R = 2,01$ min

15

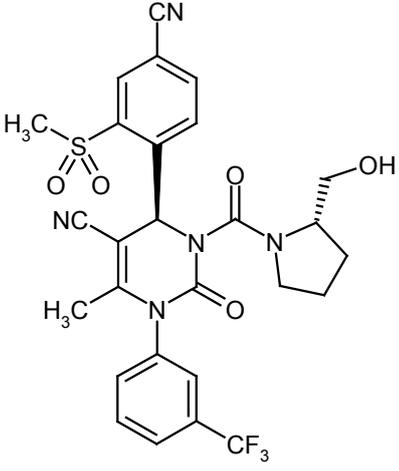
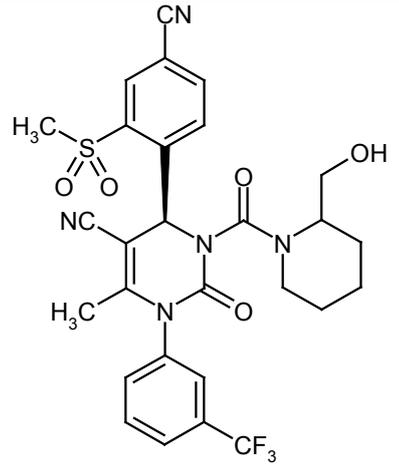
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
57	 <chem>Cc1nc(Cc2cc(C#N)cc(S(=O)(=O)C)c2)c(=O)n1C(=O)N3CCSC3c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>	EM (ESI pos): m/z = 590 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,21 min
58	 <chem>Cc1nc(Cc2cc(C#N)cc(S(=O)(=O)C)c2)c(=O)n1C(=O)N3CC[C@H](3)C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>	EM (ESI pos): m/z = 601 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,97 min

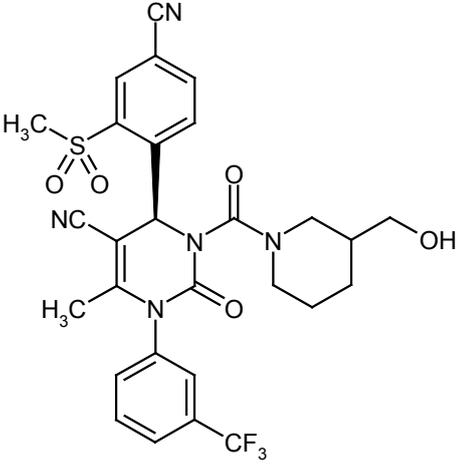
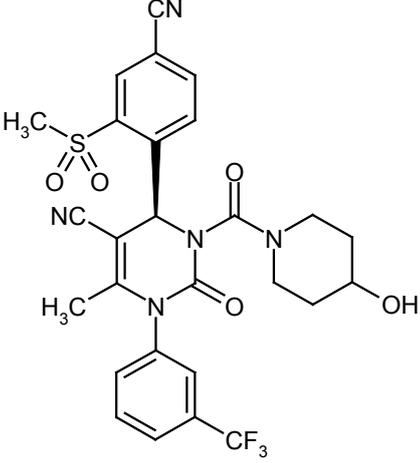
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
59	 <chem>CN1C=NC(=O)N(C1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCN(C3)C4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)S(=O)(=O)C</chem>	EM (ESI pos): m/z = 655 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,57 min
60	 <chem>CN1C=NC(=O)N(C1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCN(C3)C4CCCC45=CC=C(C=C5)S(=O)(=O)C</chem>	EM (ESI pos): m/z = 641 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,61 min

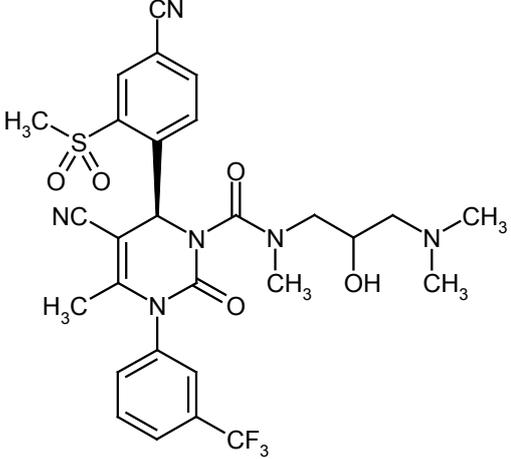
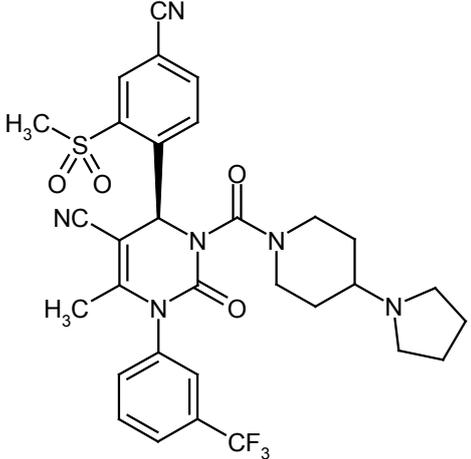
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
61	 <chem>Cc1c(CS(=O)(=O)c2cc(C#N)cc2)c(=O)N(c3cc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N4CC[C@H]4O</chem>	EM (ESI pos): m/z = 588 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,04 min
62	 <chem>Cc1c(CS(=O)(=O)c2cc(C#N)cc2)c(=O)N(c3cc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N4CCCCC4CO</chem>	EM (ESI pos): m/z = 602 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,09 min

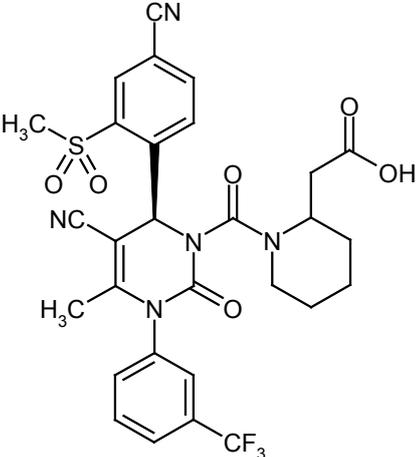
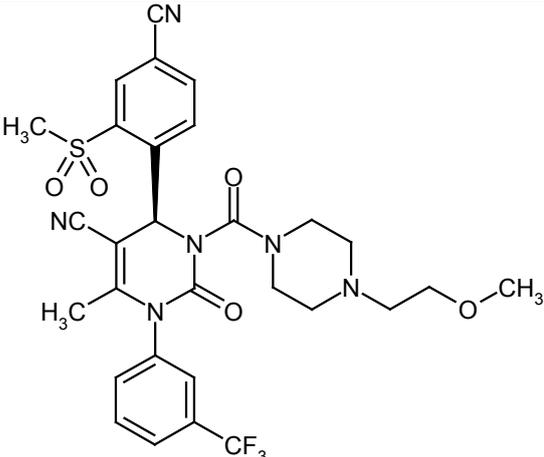
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
63	 <chem>Cc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)c(=O)n1C(=O)NCCOc3ccc(C#N)cc3S(=O)(=O)C#N</chem>	EM (ESI pos): m/z = 602 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,03 min
64	 <chem>Cc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)c(=O)n1C(=O)NCCOc3ccc(C#N)cc3S(=O)(=O)C#N</chem>	EM (ESI pos): m/z = 588 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,96 min

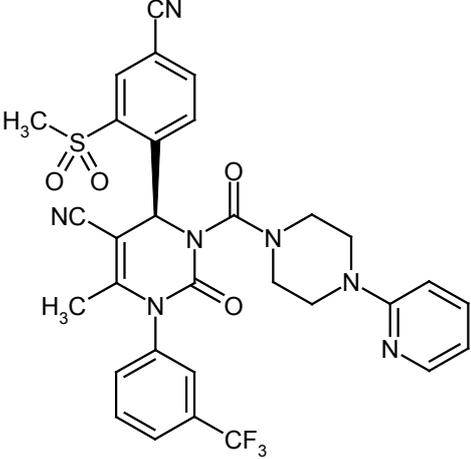
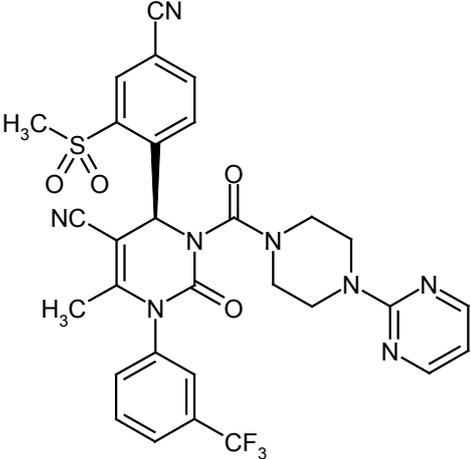
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
65		EM (ESI pos): m/z = 619 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,51 min
66		EM (ESI pos): m/z = 641 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,54 min

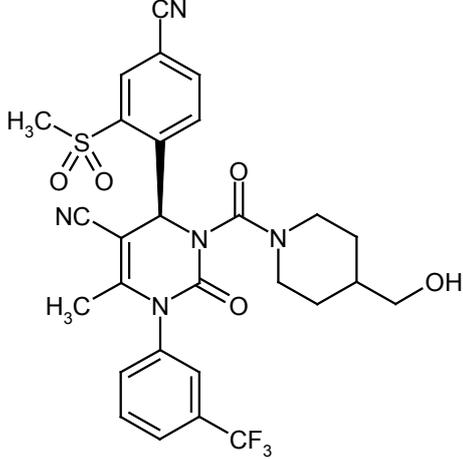
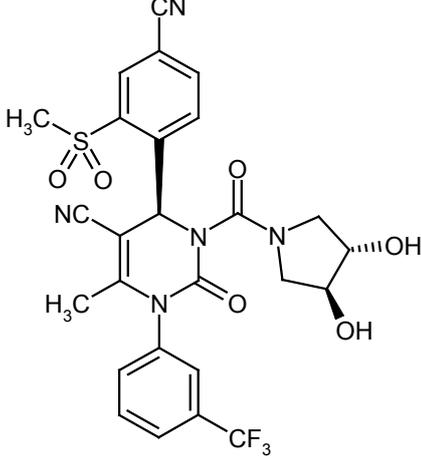
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
67	 <chem>CC1=NC(=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C(=O)N3CCCCC3CC(=O)O</chem>	EM (ESI pos): m/z = 630 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,07 min
68	 <chem>CC1=NC(=C(C=C1)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C(=O)N3CCN(CC3)CCOC</chem>	EM (ESI pos): m/z = 631 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,55 min

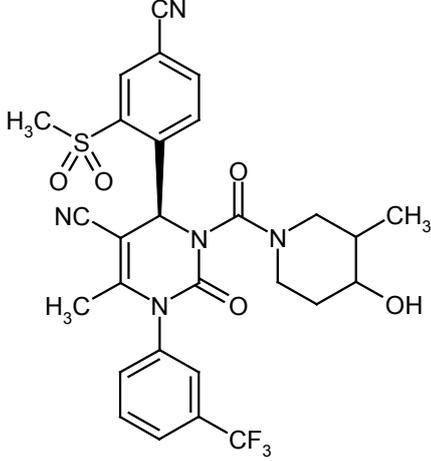
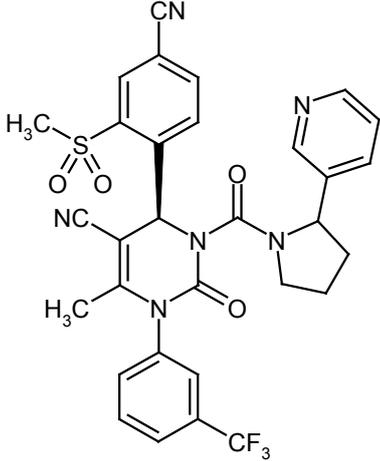
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
69		EM (ESI pos): m/z = 650 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,74 min
70		EM (ESI pos): m/z = 651 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,18 min

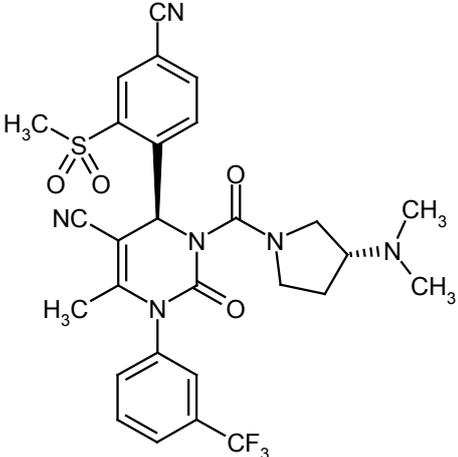
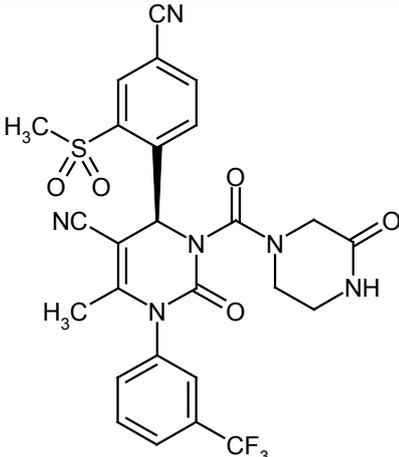
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
71	 <chem>Cc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)c(=O)n1C(=O)N3CCN(CC3)CO</chem>	EM (ESI pos): m/z = 602 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,97 min
72	 <chem>Cc1nc(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)c(=O)n1C(=O)N2C(O)CC(O)2</chem>	EM (ESI pos): m/z = 590 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,84 min

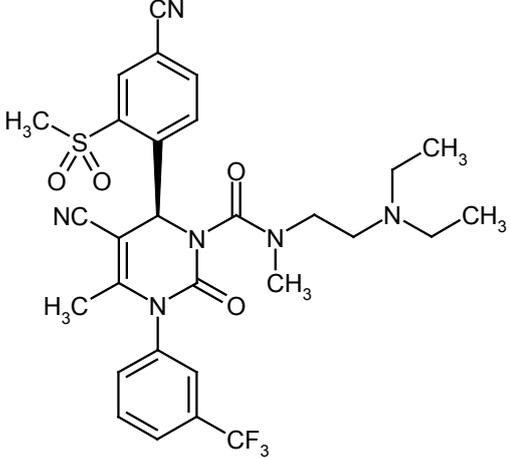
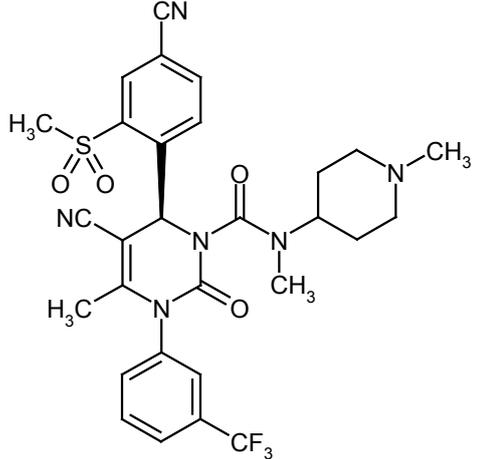
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
73	 <chem>Cc1c(CS(=O)(=O)c2cc(C#N)cc2)c(=O)n(c1C3=CC=C(C(F)(F)F)C3)C(=O)N4CC(C)CC(O)C4</chem>	EM (ESI pos): m/z = 602 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,02 min
74	 <chem>Cc1c(CS(=O)(=O)c2cc(C#N)cc2)c(=O)n(c1C3=CC=C(C(F)(F)F)C3)C(=O)N4CC(C5=CN=CC=C5)C4</chem>	EM (ESI pos): m/z = 635 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,80 min

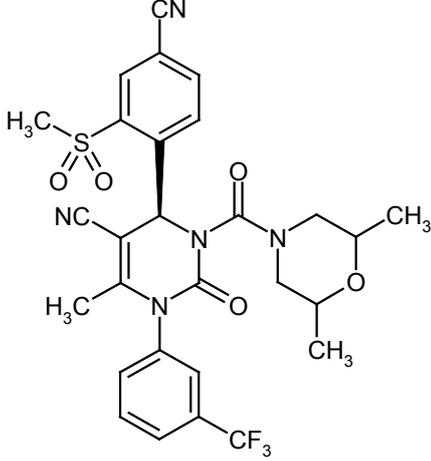
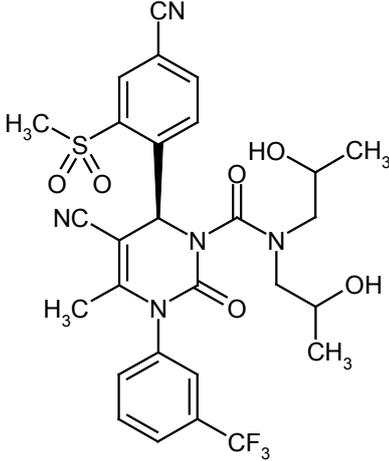
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
75		EM (ESI pos): m/z = 601 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,53 min
76		EM (ESI pos): m/z = 587 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,89 min

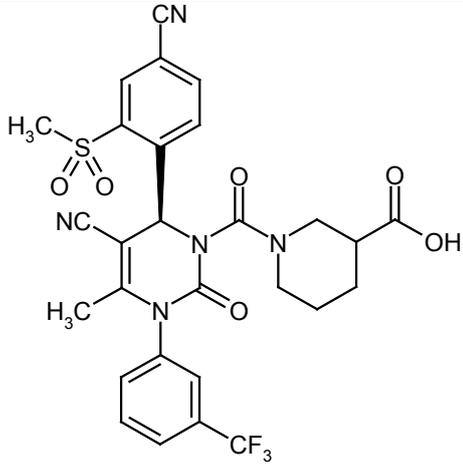
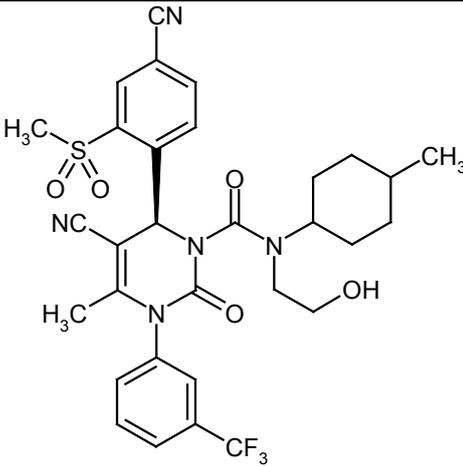
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
77		EM (ESI pos): m/z = 617 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,56 min
78		EM (ESI pos): m/z = 615 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,54 min

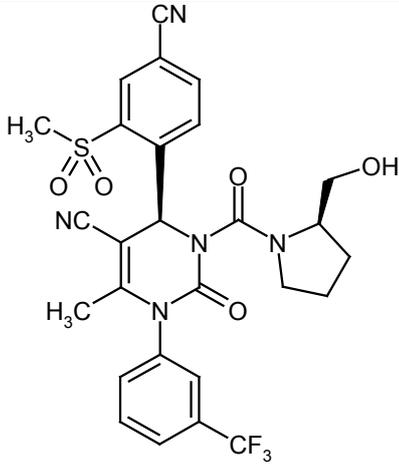
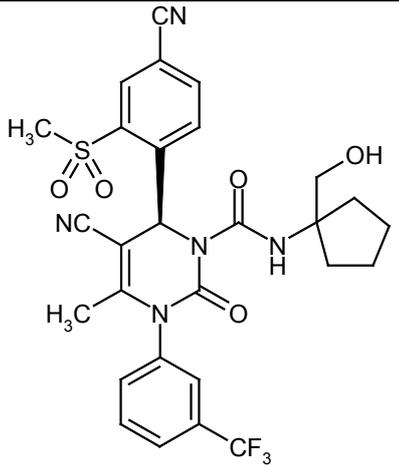
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
79	 <chem>Cc1cc(C(=O)N2CC(C)OC2)c(C#N)c(C#N)c1S(=O)(=O)c3ccc(C#N)cc3</chem>	EM (ESI pos): m/z = 602 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,17 min
80	 <chem>Cc1cc(C(=O)N(C)C(O)C)C(C#N)c(C#N)c1S(=O)(=O)c2ccc(C#N)cc2</chem>	EM (ESI pos): m/z = 620 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,00 min

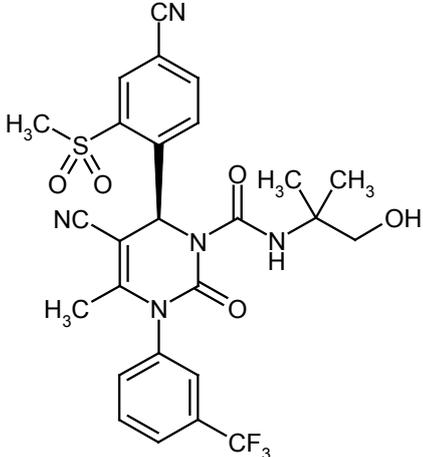
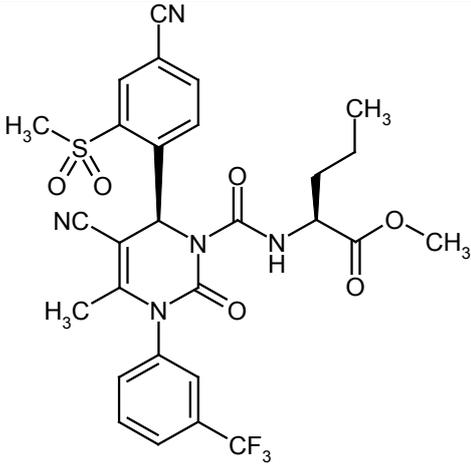
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
81		EM (ESI pos): m/z = 616 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,03 min
82		EM (ESI pos): m/z = 644 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,25 min

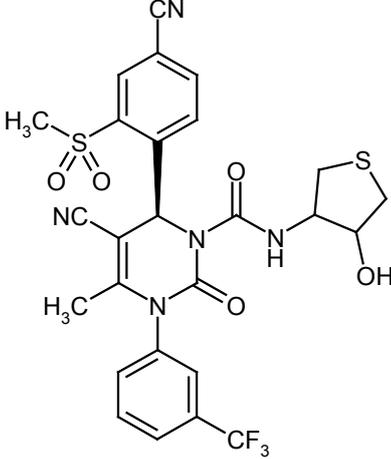
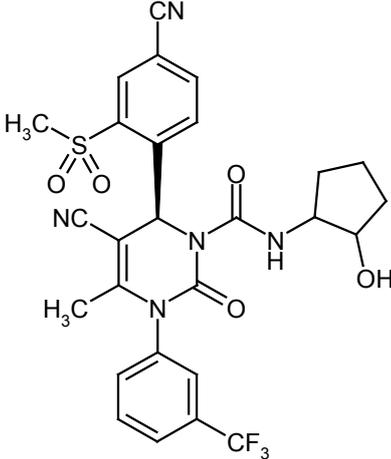
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
83		EM (ESI pos): m/z = 588 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,03 min
84		EM (ESI pos): m/z = 602 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,19 min

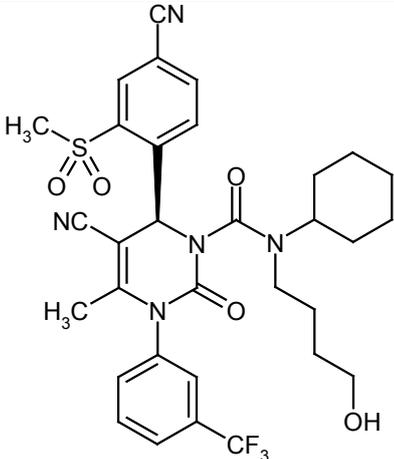
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
85		EM (ESI pos): m/z = 576 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,12 min
86		EM (ESI pos): m/z = 618 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,31 min

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
87	 <chem>Cc1cc(C)nc(C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F)c1cc(C#N)cc(S(=O)(=O)C)c1C(=O)NCC2SCC(O)C2</chem>	EM (ESI pos): m/z = 606 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,13 min
88	 <chem>Cc1cc(C)nc(C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F)c1cc(C#N)cc(S(=O)(=O)C)c1C(=O)NCC2SCC(O)C2</chem>	EM (ESI pos): m/z = 588 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,14 min

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
89		EM (ESI pos): m/z = 658 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,21 min

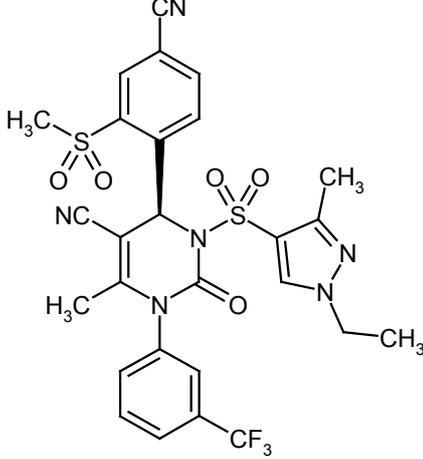
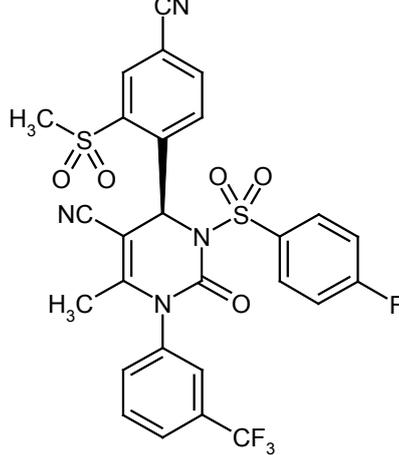
Procedimiento General 3: Síntesis de derivados de N-sulfonildihidropirimidinona

5 En una atmósfera de argón, se disolvieron 35,4 mg (0,077 mmol) de (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (Ejemplo 6) en 0,4 ml de THF, se añadieron 4,6 mg (0,192 mmol) de hidruro sódico a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se añadió una solución de 0,0924 mmol del cloruro de sulfonilo apropiado en 0,2 ml de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. Después, se añadieron 50 mg (0,93 mmol) de cloruro de amonio y el THF se evaporó en una centrifugadora de vacío. El producto bruto se recogió en 0,5 ml de DMSO, se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa/EM (Procedimiento 7).

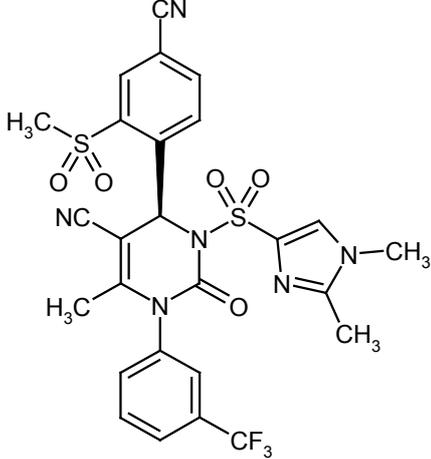
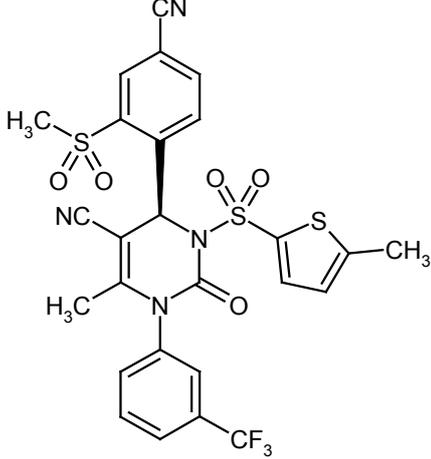
10

Los ejemplos de realización que se muestran en la siguiente tabla 2 se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General 3:

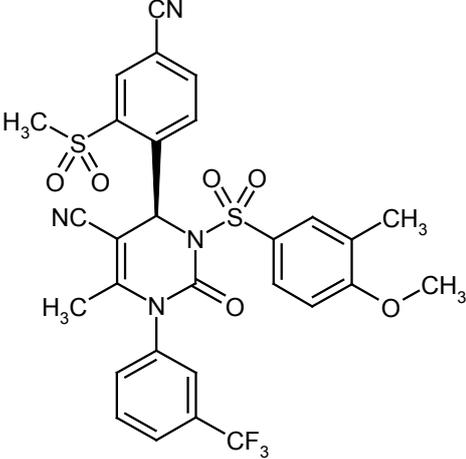
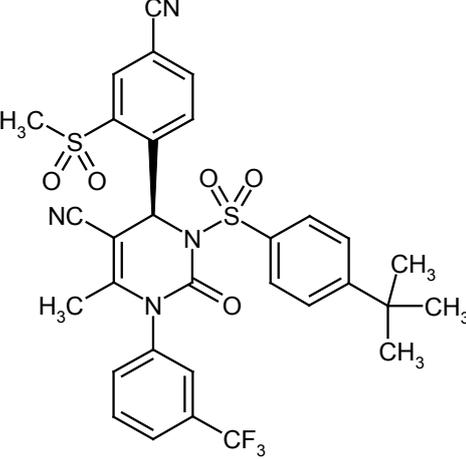
Tabla 2

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
90		EM (ESI pos): m/z = 632 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,17 min
91		EM (ESI pos): m/z = 619 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,26 min

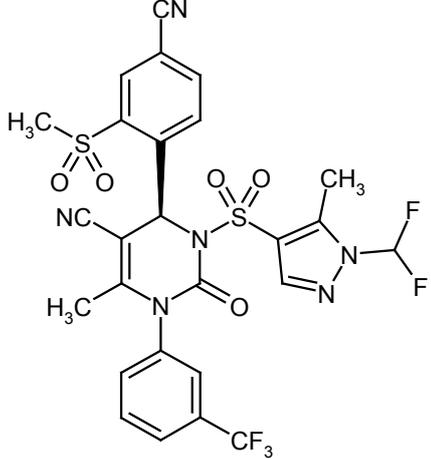
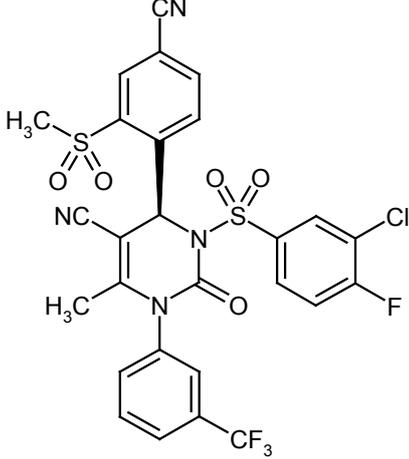
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
92	 <chem>Cc1c(C)nc(C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)c1C#N.S(=O)(=O)c1c(C)c(C)n1</chem>	EM (ESI pos): m/z = 619 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 1,88 min
93	 <chem>Cc1c(C)nc(C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)c1C#N.S(=O)(=O)c1cc(C)s1</chem>	EM (ESI pos): m/z = 621 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,24 min

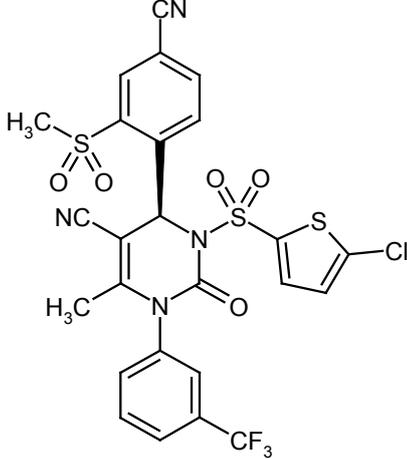
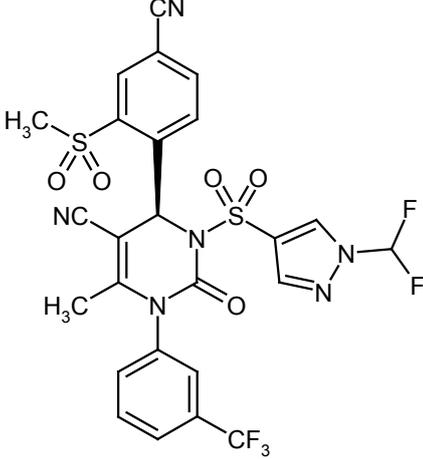
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
94		EM (ESI pos): m/z = 645 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,28 min
95		EM (ESI pos): m/z = 657 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,37 min

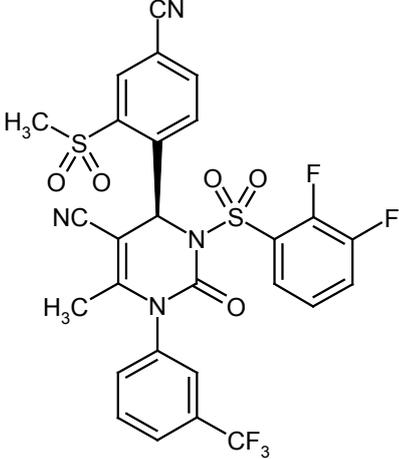
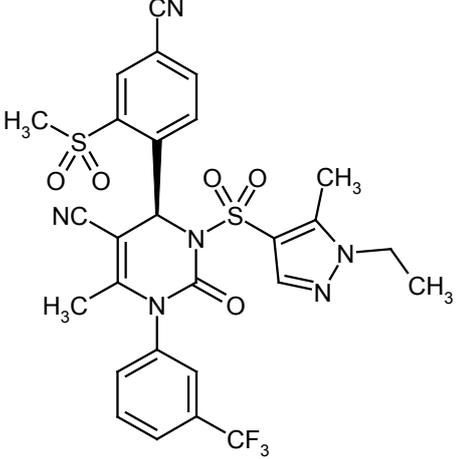
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
96		EM (ESI pos): m/z = 655 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,21 min
97		EM (ESI pos): m/z = 654 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,30 min

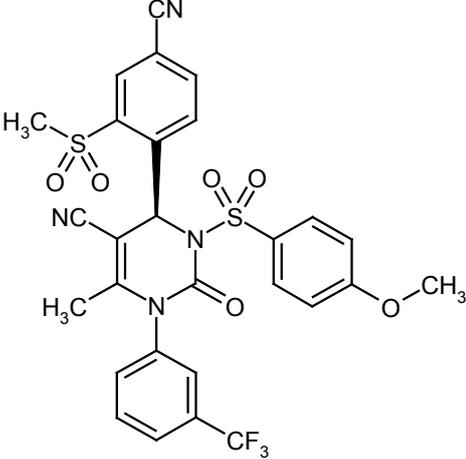
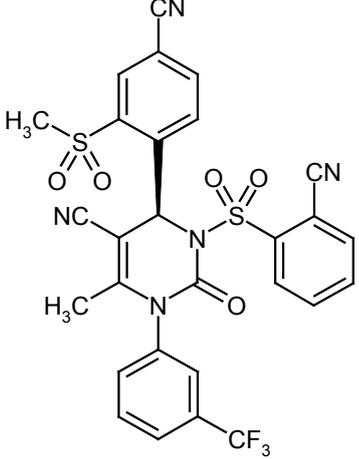
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
98	 <chem>Cc1nc(Cc2cc(C#N)cc(CS(=O)(=O)c3cc(Cl)cs3)c(=O)n1Cc4ccc(C(F)(F)F)cc4)cc2#N</chem>	EM (ESI pos): m/z = 642 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,29 min
99	 <chem>Cc1nc(Cc2cc(C#N)cc(CS(=O)(=O)c3cc(C(F)F)nn3)c(=O)n1Cc4ccc(C(F)(F)F)cc4)cc2#N</chem>	EM (ESI pos): m/z = 641 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,18 min

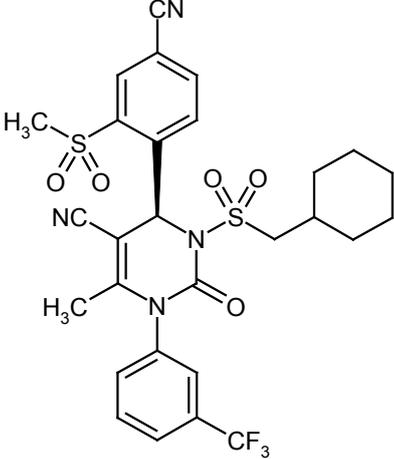
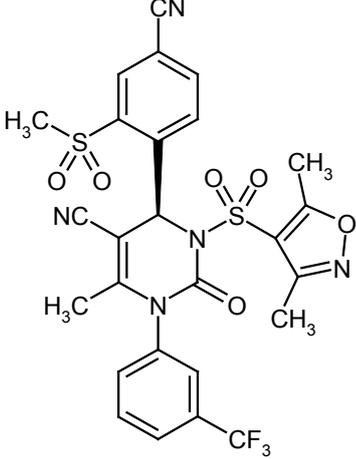
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
100		EM (ESI pos): m/z = 637 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,23 min
101		EM (ESI pos): m/z = 633 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,16 min

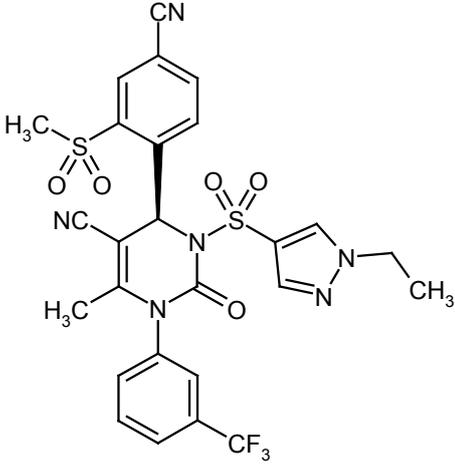
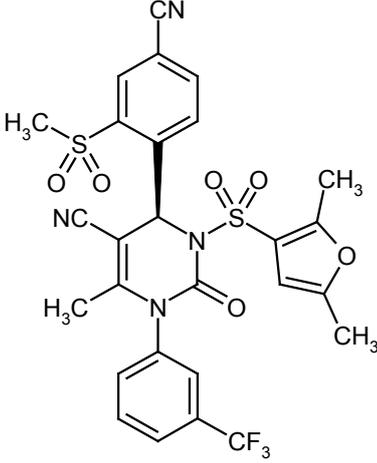
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
102		EM (ESI pos): m/z = 631 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,23 min
103		EM (ESI pos): m/z = 626 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,17 min

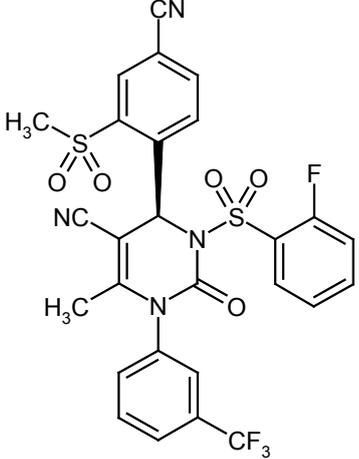
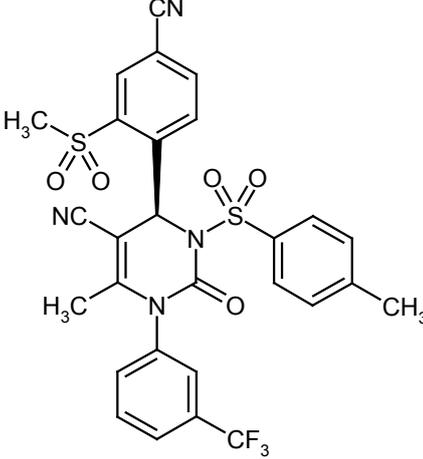
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
104		EM (ESI pos): m/z = 621 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,33 min
105		EM (ESI pos): m/z = 620 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,23 min

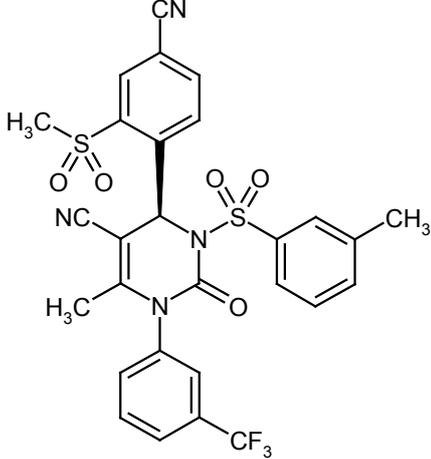
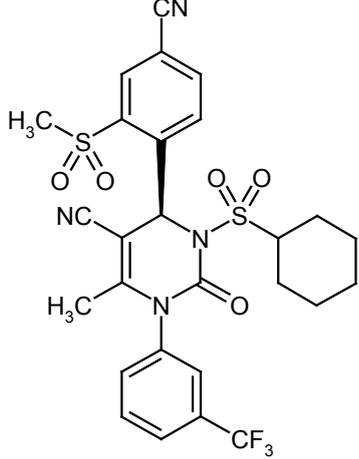
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
106		EM (ESI pos): m/z = 619 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,16 min
107		EM (ESI pos): m/z = 619 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,27 min

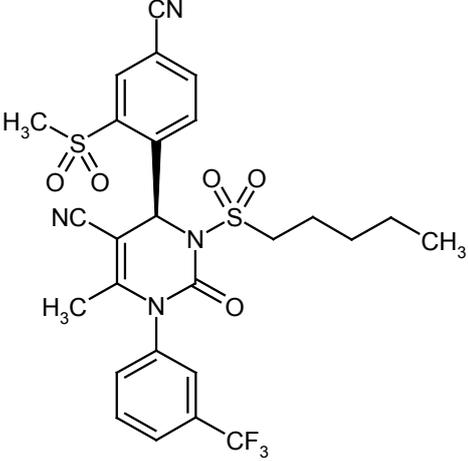
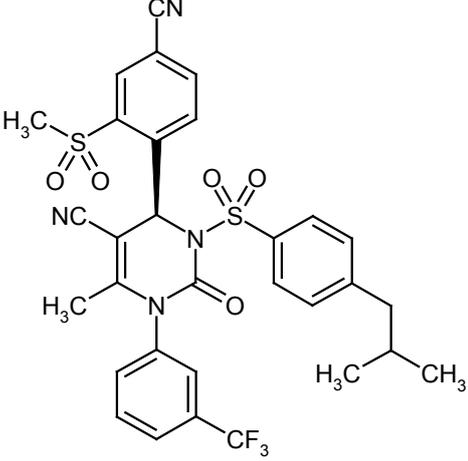
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
108		EM (ESI pos): m/z = 619 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,21 min
109		EM (ESI pos): m/z = 615 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,27 min

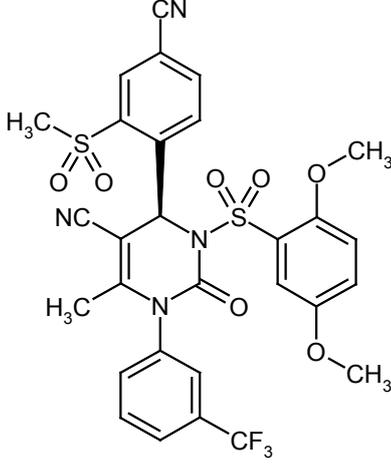
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
110		EM (ESI pos): m/z = 615 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,26 min
111		EM (ESI pos): m/z = 607 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,28 min

(continuación)

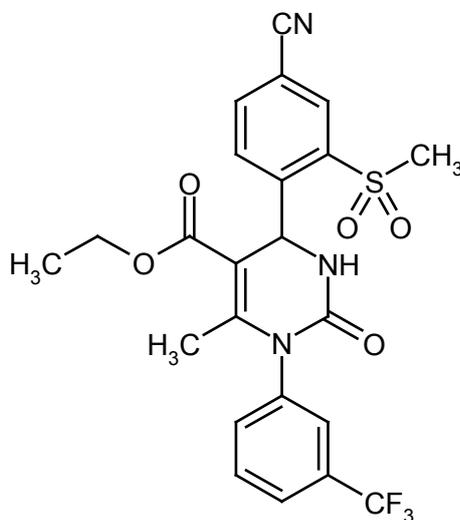
Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
112		EM (ESI pos): m/z = 594 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,28 min
113		EM (ESI pos): m/z = 657 (M+H) <sup>+</sup> ; T <sub>R</sub> = 2,38 min

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Datos de CL/EM (Procedimiento 7)
114		EM (ESI pos): $m/z = 661$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> ; $T_R = 2,22$ min

**Ejemplo 115**

5 4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (*rac*)-etilo



10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se agitaron fosfato de trietilo (4,18 g, 22,9 mmol) y pentóxido de difósforo (2,17 g, 15,3 mmol) a 50 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con metil *terc*-butil éter (60 ml) y después se añadieron 4-formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (4,00 g, 19,1 mmol; Ejemplo 4A), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (3,90 g, 19,1 mmol) y acetoacetato de etilo (3,73 g, 28,7 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. El precipitado formado se retiró por filtración con succión y se lavó con dietiléter (300 ml). Como la reacción no se había completado totalmente, se agitaron una vez más fosfato de trietilo (5,36 g, 29,4 mmol) y pentóxido de difósforo (2,71 g, 19,1 mmol) a 50 °C durante una noche y después se agitaron con el sólido aislado con antelación y metil *terc*-butil éter (25 ml) a la temperatura de reflujo durante una noche más.

15 El precipitado formado se retiró de nuevo por filtración con succión y se lavó con dietiléter. Se obtuvieron 5,93 g (61 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

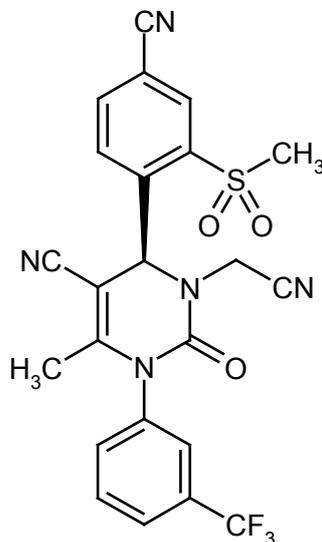
HPLC (Procedimiento 2):  $T_R = 4,56$  min.

EM (DCI /  $NH_3$ ):  $m/z = 508,1$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup>, 525 [ $M+NH_4$ ]<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0,94$  (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,89-4,02 (c, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,68-7,90 (m, 4H), 8,09 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

**Ejemplo 116**

(4S)-3-(Cianometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



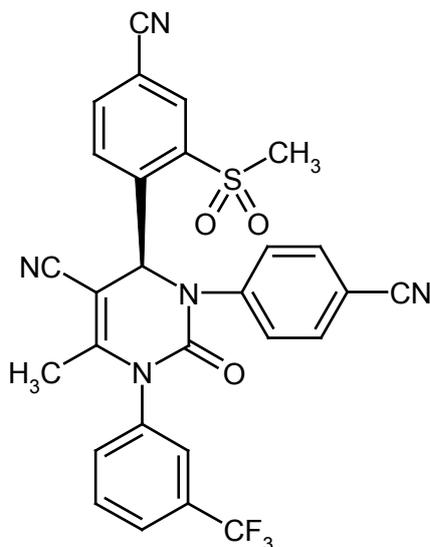
- 5 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (115 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) en THF (1 ml) a 0  $^{\circ}\text{C}$ , se añadió hidruro sódico (14 mg, 350  $\mu\text{mol}$ ; 1,4 equiv.) y la mezcla se agitó durante 20 min. Después de la adición de bromoacetonitrilo (50 mg, 376  $\mu\text{mol}$ ; 1,5 equiv.), la mezcla se agitó a TA durante 120 min. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Gromsil, C-18 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  75:25 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (85 mg, 68 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,39$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 500,1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 498,0 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,84$  (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,20 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,70-8,50 (m, 7H).

**Ejemplo 117**

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



- 20 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 217  $\mu\text{mol}$ ), ácido 4-cianofenilborónico (127,7 mg, 869  $\mu\text{mol}$ ; 4 equiv.), acetato de cobre (II) (158 mg, 869  $\mu\text{mol}$ ; 4 equiv.) y tamices moleculares de 4 Å (500 mg) en diclorometano (5 ml), se añadieron piridina (281  $\mu\text{l}$ ; 16 equiv.) y trietilamina (121  $\mu\text{l}$ ; 4 equiv.) y

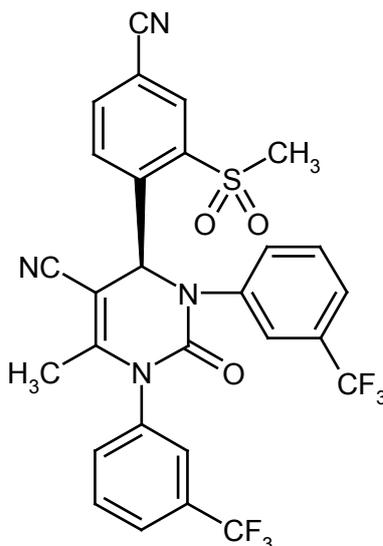
posteriormente la mezcla se agitó a TA durante 4 días. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, que después se lavó repetidamente con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil, C-18 5  $\mu$ m; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  80:20 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (25 mg, 19,5 % del valor teórico).

- 5 CL-EM (Procedimiento 10):  $T_R = 2,34$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 562,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 416,1 (100), 560,2 (50)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,90$  (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,70-8,70 (m, 9H).

### Ejemplo 118

- 10 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1,3-bis[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



- 15 La preparación se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 217  $\mu$ mol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (165 mg, 869  $\mu$ mol; 4 equiv.), acetato de cobre (II) (158 mg, 869  $\mu$ mol; 4 equiv.) y tamices moleculares de 4 Å (500 mg) en diclorometano (5 ml), se añadieron piridina (281  $\mu$ l; 16 equiv.) y trietilamina (121  $\mu$ l; 4 equiv.) y posteriormente la mezcla se agitó a TA durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, que después se lavó repetidamente con metanol, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Gromsil, C-18 5  $\mu$ m; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (34 mg, 26 % del valor teórico).

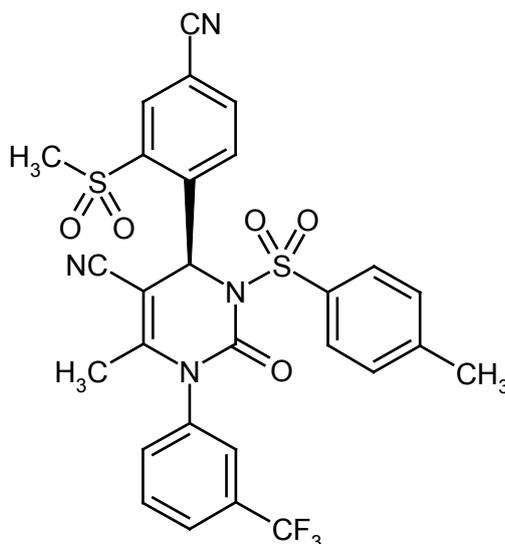
- 20

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,39$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 605,0 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,90$  (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,70-8,70 (m, 7H).

### Ejemplo 119

- 25 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



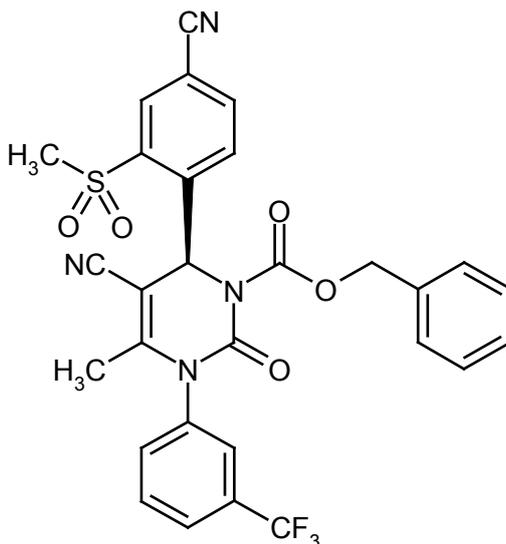
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (278 mg, 604  $\mu\text{mol}$ ) en THF seco (6 ml) y se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral; 34 mg, 845  $\mu\text{mol}$ ; 1,4 equiv.) a 0 °C. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió lentamente gota a gota una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (161 mg, 845  $\mu\text{mol}$ ; 1,4 equiv.) en THF (~2 ml). Después de un tiempo de reacción de 16 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (358 mg, 96 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,38$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 615,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,75$  (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,65 (s, 1H).

### Ejemplo 120

5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de bencilo



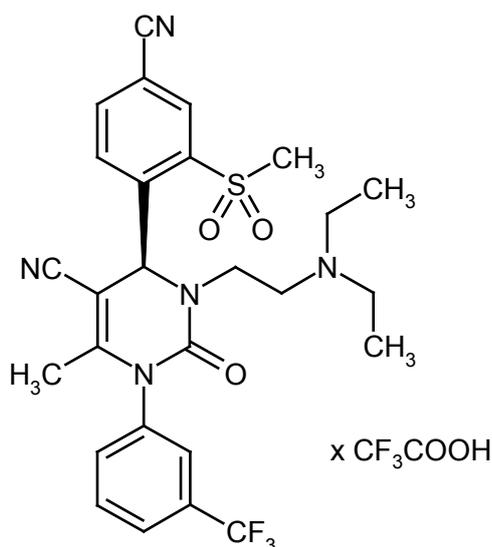
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (115 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) en THF seco (3 ml) y se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral; 14 mg, 350  $\mu\text{mol}$ ; 1,4 equiv.) a 0 °C. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió lentamente gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (60 mg, 350  $\mu\text{mol}$ ; 1,4 equiv.) en THF (1 ml). Después de un tiempo de reacción de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (68 mg, 46 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 9):  $T_R = 1,22$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 595 (10)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 416,2 (100), 593,4 (50)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 5H), 7,75-7,90 (m, 3H), 8,05 (s a, 2H), 8,30 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H).

### 5 **Ejemplo 121**

Trifluoroacetato de (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[2-(dietilamino)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



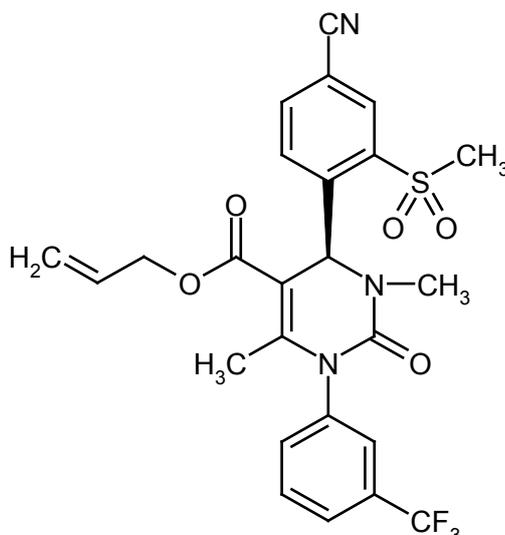
10 La preparación se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 217  $\mu$ mol) en THF seco (5 ml), se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral; 22 mg, 543  $\mu$ mol; 2,5 equiv.) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, se añadió bromhidrato de 2-bromo-*N,N*-dietiletanamina (85 mg, 326  $\mu$ mol; 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 90 minutos. Después, la reacción se añadió a una solución saturada de cloruro sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico sólido, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu$ m; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  75:25 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (112 mg, 77 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 1,34$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 560,2 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 558,3 (100)  $[M-H]^-$

20 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,12$  (t, 6H), 1,85 (s, 3H), 3,10 (m a, 6H), 3,30 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,70-8,40 (m, 6H), 8,51 (s, 1H), 9,10 (s a, 1H).

### **Ejemplo 122**

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo

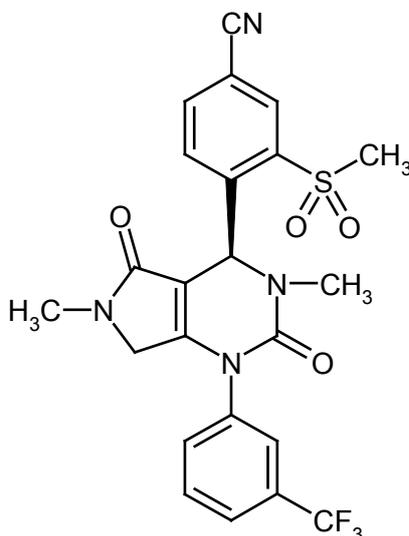


La preparación se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (260 mg, 0,5 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C y se añadió una solución 1 M de hexametil-disilazida de litio (LiHMDS) en THF (0,6 ml; 1,2 equiv.). Después de 20 min de agitación, se añadió yodometano (355 mg; 5 equiv.) y la mezcla se agitó con calentamiento gradual de -78 °C a TA durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 55:45 de ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (157 mg, 59 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 2,30$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 534,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 532,1 (100)  $[M-H]^-$ .

### Ejemplo 123

4-(4S)-3,6-Dimetil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló-[3,4-d]pirimidin-4-il-3-(metilsulfonil)benzonitrilo



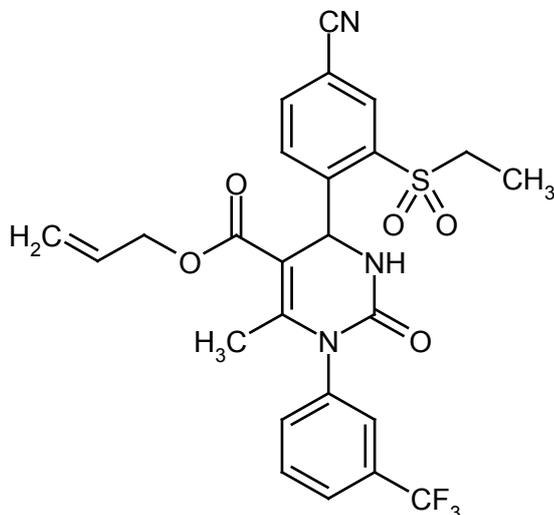
En una atmósfera de gas protector argón, se añadió una solución 1 M de metilamina en THF (20,7 ml, 20,7 mmol, 20 equiv.) a (4S)-6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2,3-dibromopropilo (801 mg, 1,04 mmol) y la mezcla se agitó inicialmente a TA durante 2 h y después a 5 °C durante 16 h más. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu$ m; fase móvil: 10:90 → 75:25 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (314 mg, 60 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 1,82$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 505,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 503,1 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,70$  (2s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,00 (s a, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,40 (m, 1H).

**Ejemplo 124**

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



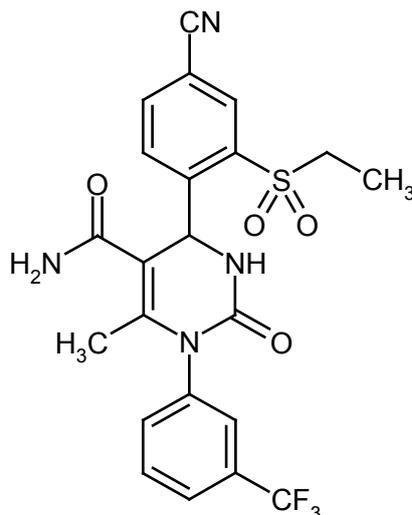
- 5 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se agitaron fosfato de trietilo (0,718 g, 3,9 mmol) y pentóxido de difósforo (0,511 g) a 40 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con MTBE (30 ml) y se añadieron 4-formil-3-(etilsulfonyl)benzonitrilo (0,88 g, 3,94 mmol), 1-[3-(trifluoro-metil)fenil]urea (0,805 g, 3,94 mmol) y acetoacetato de alilo (0,841 g, 5,91 mmol; 1,5 equiv.). Después, la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se concentró eliminando por destilación MTBE y posteriormente se calentó a 90 °C durante 2 h más. Para el procesamiento, el disolvente residual se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió en MTBE (20 ml) y después se retiró por filtración con succión. El sólido se lavó con MTBE (10 ml). Se obtuvieron 1,34 g (42 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,33$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 534,1 (100)  $[M+H]^+$

- 15 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,20$  (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,70-7,85 (m, 4H), 8,10 (d a, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

**Ejemplo 125**

(*rac*)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidina-5-carboxamida



- 20 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (*rac*)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (1100 mg, 2,29 mmol) y HATU (2 equiv., 1695 mg, 4,5 mmol) en DMF seca (28 ml) a 0 °C y se añadieron una solución 0,5 M de amoníaco en dioxano (6 equiv., 23,6 ml, 13,4 mmol) y DIEA (2 equiv., 576 mg, 4,5 mmol) después de una breve agitación (20 min). La mezcla se agitó a TA durante 3 h (control por HPLC). Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), ácido cítrico a una concentración del 10 % (3 x 50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre sulfato sódico

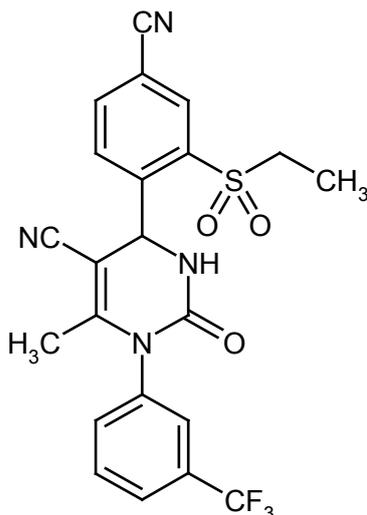
sólido, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 50:3 de diclorometano → diclorometano/metanol). Se obtuvo un sólido incoloro (1050 mg, 96 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 1,57$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 493,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 448,1 (100), 491,1 (90)  $[M-H]^-$

- 5 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,16$  (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,65-7,80 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H).

### **Ejemplo 126**

(rac)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



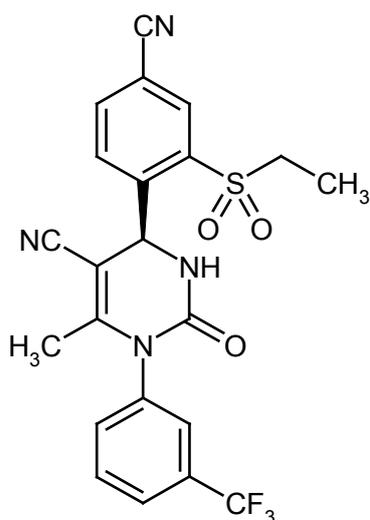
- 10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (rac)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (1000 mg, 2,03 mmol) en THF seco (50 ml), se añadió hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiltriethylamonio (reactivo de Burgess; 726 mg, 3,046 mmol) y la mezcla se agitó a TA. Después de 75 min, el control por HPLC mostró la conversión completa. Después, se añadió agua (20 ml), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 2:3 de ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (890 mg, 92 % del valor teórico).

- 20 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,34$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 475,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 473,1 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,20$  (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,95 (s a, 1H), 8,30-8,40 (m, 4H).

### **Ejemplo 127**

(4S)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidina-5-carbonitrilo



5 Se separó (*rac*)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (0,83 g) en los enantiómeros por cromatografía por HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*D*-leucinad ciclopropilmetilamida); dimensiones de la columna: 670 mm x 40 mm; preparación de la muestra: solución en acetato de etilo (30 ml); volumen de inyección: 6,1 ml; fase móvil: 3:7 de isohexano/acetato de etilo; caudal 50 ml/min; temperatura: 24 °C; detección: 260 nm]. Se obtuvieron 0,379 g (89 % del valor teórico; > 99,9 % de ee) de los enantiómeros 4S.

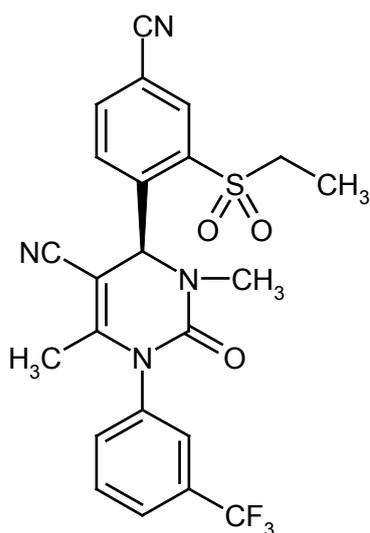
10 El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-*D*-leucinad ciclopropilmetilamida); dimensiones de la columna: 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 1:1 de isohexano/acetato de etilo; caudal: 2 ml/min; detección: 260 nm;  $T_R = 4,26$  min (enantiómero 4R:  $T_R = 8,87$  min)].

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,18$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 475,1 (100)  $[M+H]^+$ .

Para los datos de RMN de  $^1H$ , véase el compuesto racémico (Ejemplo 126).

### Ejemplo 128

15 (4S)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



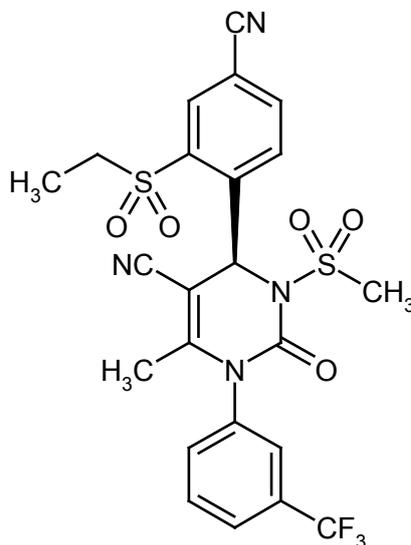
20 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (71,2 mg, 0,15 mmol) en THF absoluto (6 ml) y se añadió una solución 1 M de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) en THF (180  $\mu$ l; 1,2 equiv.) a -78 °C. Después de 20 min de agitación, se añadió yodometano (47  $\mu$ l; 5 equiv.) y la mezcla se agitó con calentamiento gradual de -78 °C a TA durante 60 h. Después, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna: Gromsil, C-18 10  $\mu$ m; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  80:20 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (60 mg, 82 % del valor teórico).

25 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,42$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 489,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 487,0 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,20 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,70-8,05 (m, 4H), 8,40 (m, 3H).

### Ejemplo 129

5 (4S)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



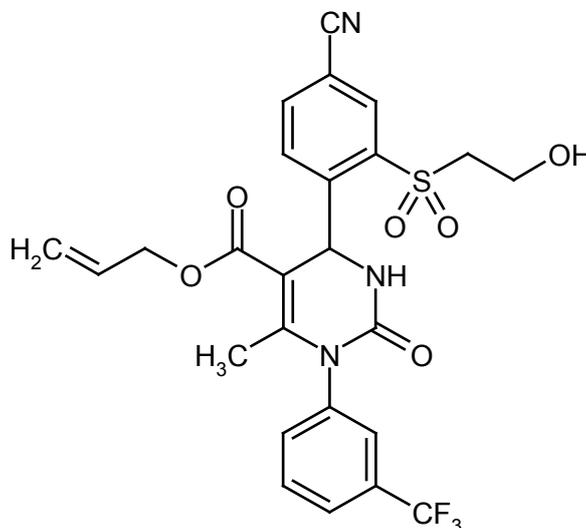
10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (71,2 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ) en THF seco (3 ml) y se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral; 8,4 mg, 210  $\mu\text{mol}$ ; 1,4 equiv.) a 0 °C. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió lentamente gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (24,1 mg, 210  $\mu\text{mol}$ ; 1,4 equiv.) en THF (1 ml). Después de un tiempo de reacción de 20 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  80:20 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (70 mg, 84 % del valor teórico).

15 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R$  = 2,42 min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 553,0 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,25 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,80-8,40 (m, 7H).

### Ejemplo 130

20 (*rac*)-4-[4-Ciano-2-((2-hidroxiethyl)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo



La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se agitaron fosfato de trietilo (1,43 g, 7,9 mmol; 1,2 equiv.) y pentóxido de difósforo (0,745 g; 0,8 equiv.) a 40 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con MTBE (35 ml) y se

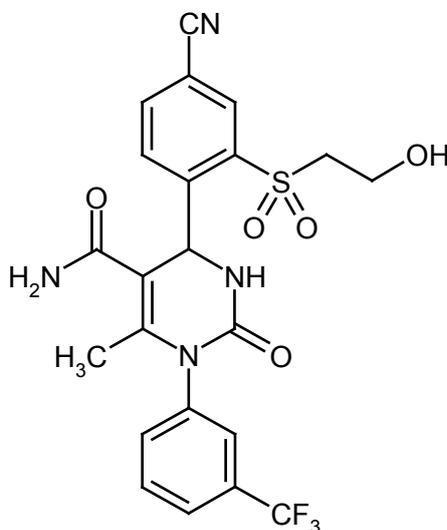
añadieron 3-[(2-hidroxietil)sulfonil]-4-formilbenzonitrilo (1,57 g, 6,6 mmol), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (1,34 g, 6,6 mmol) y acetoacetato de alilo (1,4 g, 9,84 mmol; 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró eliminando por destilación MTBE y posteriormente se calentó a 90 °C durante 5 h más. Para el procesamiento, el disolvente residual se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 2:3 de ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (1,22 g, 23 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,20$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 550,1 (100)  $[M+H]^+$

10 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,15$  (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,15 (t, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,70-7,85 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,35 (m, 1H).

### Ejemplo 131

15 (*rac*)-4-[4-Ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



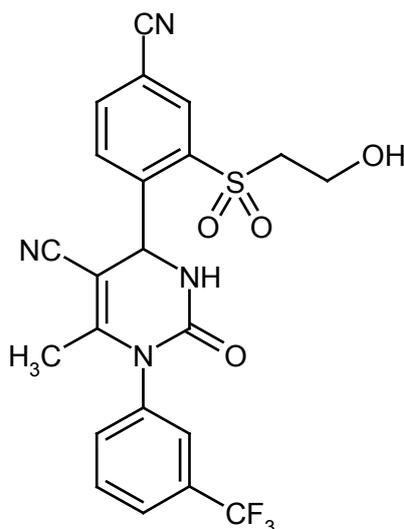
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (*rac*)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (910 mg, 1,79 mmol) y HATU (5 equiv., 3396 mg, 8,9 mmol) en DMF seca (20 ml) a 0 °C y se añadieron cloruro de amonio (5 equiv., 478 mg, 8,9 mmol) y DIEA (10 equiv., 2309 mg, 17,9 mmol) después de una breve agitación (20 min). La mezcla se agitó a TA durante 16 h (control por HPLC) y después se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90 → 80:20 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (740 mg, 81 % del valor teórico).

25 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 1,84$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 509,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 464,3 (100), 507,1 (50)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,65-7,80 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,30 (m, 2H).

### Ejemplo 132

30 (*rac*)-4-[4-Ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

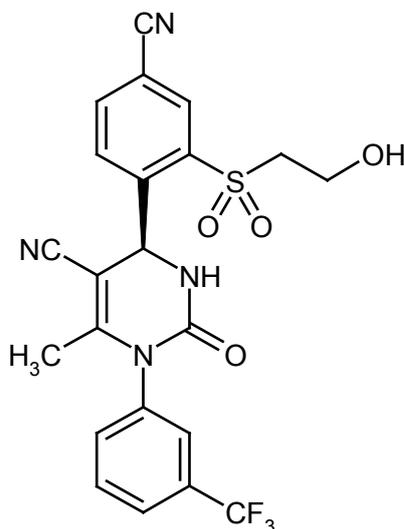


La preparación se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-{2-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)sulfonil]-4-cianofenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (550 mg, 0,909 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h (control por HPLC). Después, la mezcla se concentró sin calentamiento y el residuo se recogió en diclorometano (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml) y con una solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró al vacío. El aceite obtenido se recogió en una pequeña cantidad de acetonitrilo, se añadió agua y la mezcla se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (450 mg, cuant.).

CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,15$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 491,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 446,0 (100), 489,0 (40)  $[M-H]^-$ .

### Ejemplo 133

(4S)-4-[4-Ciano-2-((2-hidroxi-etil)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



Se separó (*rac*)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxi-etil)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (0,13 g) en los enantiómeros por cromatografía por HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m; dimensiones de la columna: 250 mm x 20 mm; preparación de la muestra: solución en metanol (10 ml); volumen de inyección: 0,5 ml; fase móvil: 7:3 de MTBE/metanol; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 0,042 g (65 % del valor teórico; > 99,5 % de ee) del enantiómero 4S.

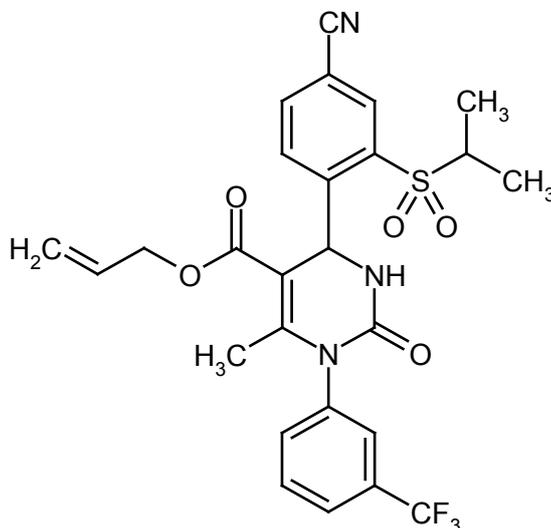
El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m; dimensiones de la columna: 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 7:3 de MTBE/metanol; caudal: 1 ml/min; detección: 220 nm;  $T_R = 4,00$  min (enantiómero 4R);  $T_R = 5,15$  min]].

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 1,72$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 491,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (

% = 446,1 (100), 489,2 (30) [M-H]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 134

(*rac*)-4-[4-Ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo



5

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se agitaron fosfato de trietilo (1,049 g, 5,76 mmol) y pentóxido de difósforo (0,454 g) a 40 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con MTBE (25 ml) y se añadieron 4-formil-3-[(1-metiletil)sulfonil]benzonitrilo (0,759 g, 3,2 mmol), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (0,653 g, 3,2 mmol) y acetoacetato de alilo (0,682 g, 4,8 mmol; 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se concentró eliminando por destilación MTBE y posteriormente se calentó a 90 °C durante 2 h más. Para el procesamiento, el disolvente residual se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió en MTBE (20 ml) y después se retiró por filtración con succión. El sólido se lavó con MTBE (2 x 10 ml). Se obtuvieron 1,25 g (48 % del valor teórico) del compuesto del título.

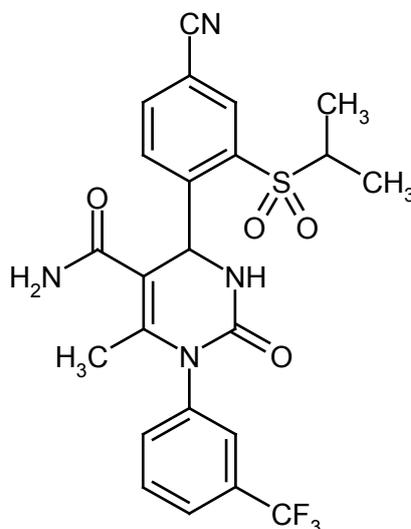
10

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,37$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 548,1 (100) [M+H]<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,13$  (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,70-7,85 (m, 4H), 8,15 (d a, 1H), 8,30 (m, 2H).

### Ejemplo 135

(*rac*)-4-[4-Ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



20

La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (*rac*)-4-[4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (1000 mg, 1,97 mmol) y HATU (3 equiv., 2248 mg, 5,9 mmol) en DMF seca (25 ml) a 0 °C y se añadieron una solución 0,5 M de amoniaco en dioxano (3 equiv., 11,8 ml, 5,9 mmol) y DIEA (3 equiv., 764 mg, 5,9 mmol) después de una breve agitación (20 min). La mezcla

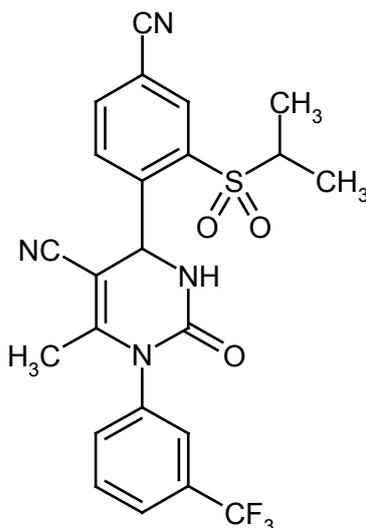
se agitó a TA durante 6 h (control por HPLC) y después se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90 → 80:20 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (750 mg, 75 % del valor teórico).

5 CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 1,61$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 507,2 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 505,2 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,07$  (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,65-7,80 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H).

### Ejemplo 136

10 (*rac*)-4-{4-Ciano-2-[(1-metiletil)sulfonyl]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



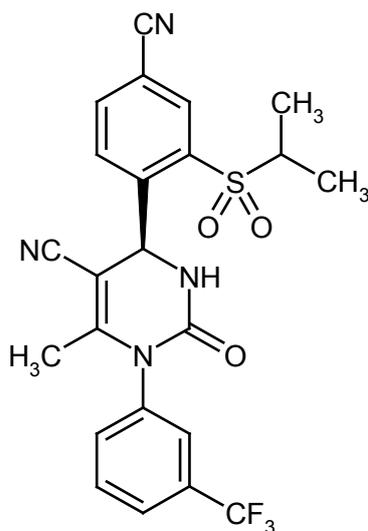
15 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (*rac*)-4-{4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonyl]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (730 mg, 1,44 mmol) en THF seco (35 ml), se añadió hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiltriethylamonio (reactivo de Burgess; 687 mg, 2,88 mmol; 2 equiv.) y la mezcla se agitó a TA. Después de 75 min, el control por HPLC mostró la conversión completa. Después, se añadió agua (20 ml), la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano → 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (700 mg, 99 % del valor teórico).

20 CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,22$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 489,1 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,20$  (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,95 (s a, 1H), 8,30-8,40 (m, 4H).

### Ejemplo 137

25 (4*S*)-4-{4-Ciano-2-[(1-metiletil)sulfonyl]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



5 Se separó (rac)-4-{4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (0,70 g) en los enantiómeros por cromatografía por HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m; dimensiones de la columna: 250 mm x 20 mm; preparación de la muestra: solución en metanol/acetonitrilo (1:6, 35 ml); volumen de inyección: 0,5 ml; fase móvil: 7:3 de MTBE/metanol; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 0,334 g (95 % del valor teórico; > 98,5 % de ee) del enantiómero 4S.

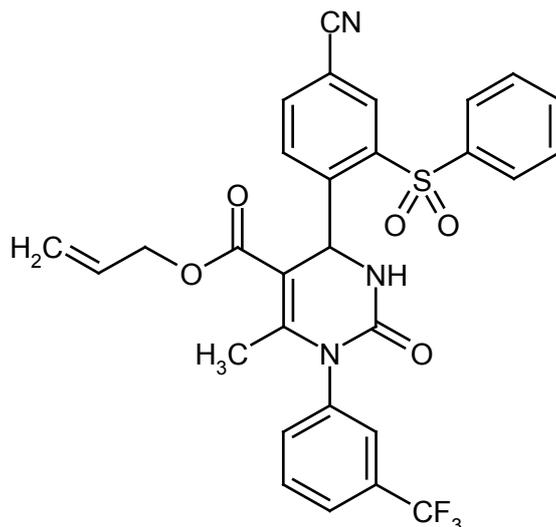
10 El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m; dimensiones de la columna: 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 7:3 de MTBE/acetonitrilo; caudal: 1 ml/min; detección: 220 nm;  $T_R$  = 3,46 min (enantiómero 4R);  $T_R$  = 4,905 min].

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R$  = 1,97 min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 489,2 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 444,2 (100), 487,2 (70)  $[M-H]^-$ .

Para los datos de RMN de  $^1H$ , véase el compuesto racémico (Ejemplo 136).

### Ejemplo 138

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



20 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se agitaron fosfato de trietilo (172 mg, 0,947 mmol) y pentóxido de difósforo (90 mg) a 40 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con MTBE (9,5 ml) y se añadieron 4-formil-3-(fenilsulfonil)benzonitrilo (214 mg, 0,789 mmol), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (0,161 g, 0,789 mmol) y acetoacetato de alilo (0,168 g, 1,18 mmol; 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró eliminando por destilación MTBE y posteriormente se calentó a 90 °C durante 2 h más. Para el procesamiento, el disolvente residual se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa

25

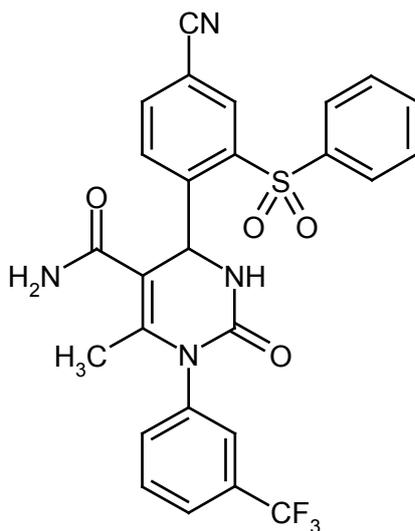
(columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90 → 90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (230 mg, 33 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,40$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 582,1 (100)  $[M+H]^+$

5 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,10$  (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,75 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,65-7,80 (m, 7H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,25 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H).

### Ejemplo 139

(*rac*)-4-{4-Ciano-2-[fenilsulfonyl]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



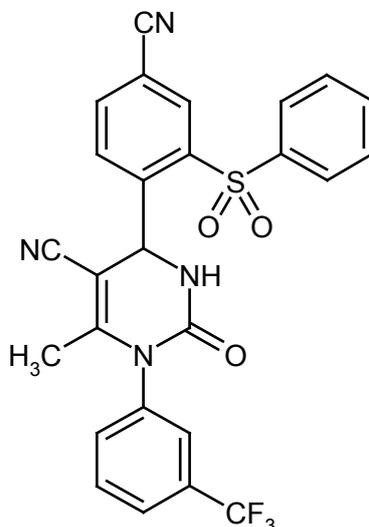
10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (*rac*)-4-{4-ciano-2-[fenilsulfonyl]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (166 mg, 0,307 mmol) y HATU (5 equiv., 583 mg, 1,53 mmol) en DMF seca (3,5 ml) a 0 °C y se añadieron cloruro de amonio (5 equiv., 82 mg, 1,53 mmol) [como alternativa: 1,23 ml de una solución 0,5 M de amoniaco en dioxano] y DIEA (10 equiv., 369 mg, 3,07 mmol) después de una breve agitación (20 minutos). La mezcla se agitó a TA durante 6 h (control por HPLC) y después se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90 → 90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (147 mg, 89 % del valor teórico).

15 CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,18$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 541,0 (100)  $[M+H]^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,75$  (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,60-7,80 (m, 7H), 8,15 (m, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (s, 1H).

### 20 Ejemplo 140

(*rac*)-4-{4-Ciano-2-[fenilsulfonyl]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



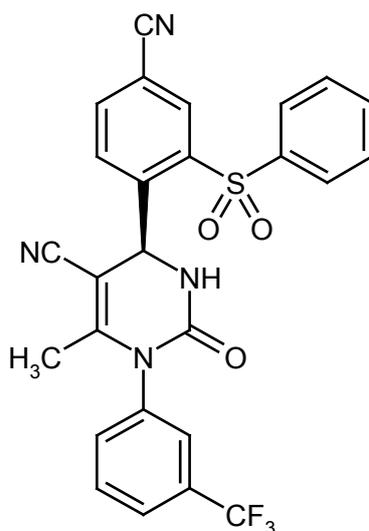
5 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (*rac*)-4-{4-ciano-2-[fenilsulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (137 mg, 253  $\mu$ mol) en THF seco (8 ml), se añadió hidróxido de metoxicarbonilsulfamoiiltrietilamonio (reactivo de Burgess; 121 mg, 507  $\mu$ mol; 2 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 8 h (control por HPLC). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (106 mg, 80 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 2,07$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 523,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 478,1 (100), 521,2 (20)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,75$  (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 7,65-8,35 (m, 12H), 8,60 (s, 1H).

10 **Ejemplo 141**

(4S)-4-{4-Ciano-2-[fenilsulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



15 Se separó (*rac*)-4-{4-ciano-2-[fenilsulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (90 mg) en los enantiómeros por cromatografía por HPLC preparativa sobre una fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5  $\mu$ m; dimensiones de la columna: 250 mm x 20 mm; preparación de la muestra: solución en metanol/acetonitrilo (1:1, 18 ml); fase móvil: 7:3 de MTBE/metanol; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30  $^{\circ}C$ ; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 39 mg (87 % del valor teórico; > 97,5 % de ee) del enantiómero 4S.

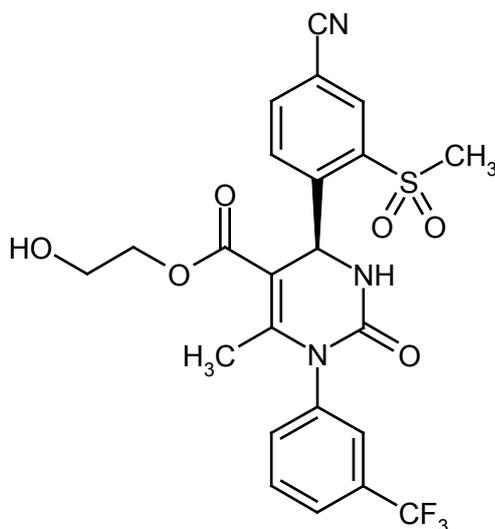
20 El exceso enantiomérico (valor de ee) se determinó cromatográficamente [columna: Daicel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m; dimensiones de la columna: 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 7:3 de MTBE/metanol; caudal: 1 ml/min; detección: 220 nm;  $T_R = 3,49$  min (enantiómero 4R;  $T_R = 5,95$  min)].

CL-EM (Procedimiento 6):  $T_R = 2,53$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  ( %) = 523,2 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  ( %) = 478,1 (100), 521,2 (20)  $[M-H]^-$ .

Para los datos de RMN de  $^1H$  véase el compuesto racémico (Ejemplo 140).

**Ejemplo 142**

25 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2-hidroxietilo



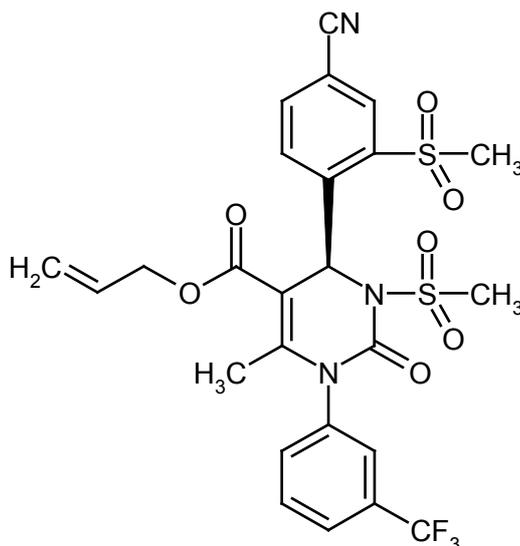
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (170 mg, 355  $\mu\text{mol}$ ; Ejemplo 5A) en DMF seca (4 ml), se añadieron 2-bromoetanol (177 mg, 1,42 mmol; 4 equiv.) y trietilamina (72 mg, 709  $\mu\text{mol}$ ; 2 equiv.) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 10 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (175 mg, 94 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 1,74$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 524,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 522,2 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2,15$  (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,65 (s a, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,70-7,85 (m, 4H), 8,10 (d a, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H).

### Ejemplo 143

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo

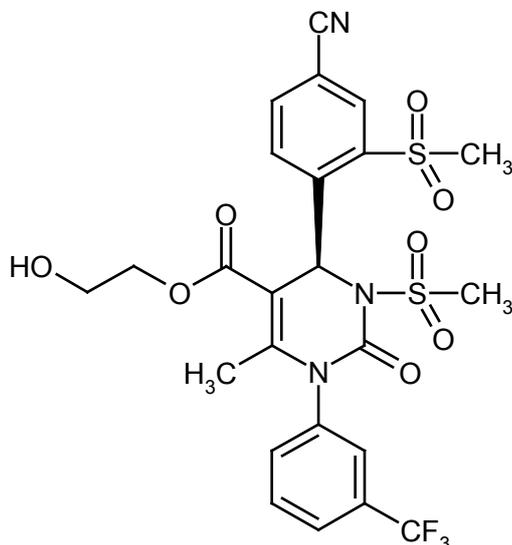


La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (260 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) de alilo en THF seco (10 ml) y se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral; 28 mg, 700  $\mu\text{mol}$ ; 1,4 equiv.) a 0 °C. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió lentamente gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonylo (80 mg, 700  $\mu\text{mol}$ ; 1,4 equiv.) en THF (2 ml). Después de un tiempo de reacción de 20 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano  $\rightarrow$  55:45 de ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (288 mg, 96 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 2,24$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 540,1 (100), 598,1 (40)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 475,1 (80), 596,1 (100)  $[M-H]^-$ .

#### Ejemplo 144

5 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2-hidroxietilo



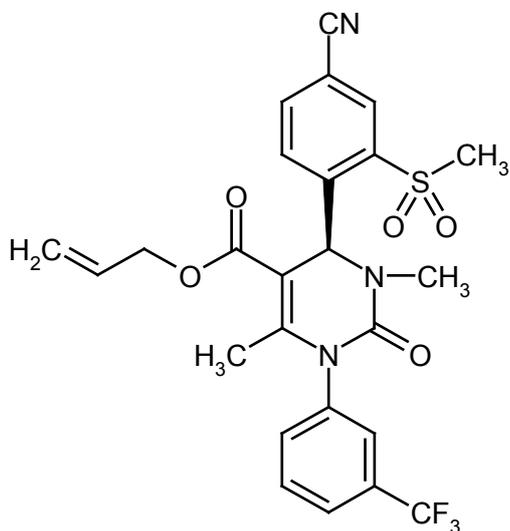
10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (84 mg, 150  $\mu$ mol) en DMF seca (2 ml), se añadieron 2-bromoetanol (75 mg, 600  $\mu$ mol; 4 equiv.) y trietilamina (31 mg, 300  $\mu$ mol; 2 equiv.) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 8 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano  $\rightarrow$  1:3 de ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (56 mg, 62 % del valor teórico).

15 CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,13$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 539,9 (100), 602 (20)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 479,0 (100), 600,0 (80)  $[M-H]^-$

20 RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,75$  (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,65 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,75-7,90 (m, 3H), 8,05 (m, 2H), 8,25 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H) [una señal de metilo estaba tapada por el pico de disolvente].

#### Ejemplo 145

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo

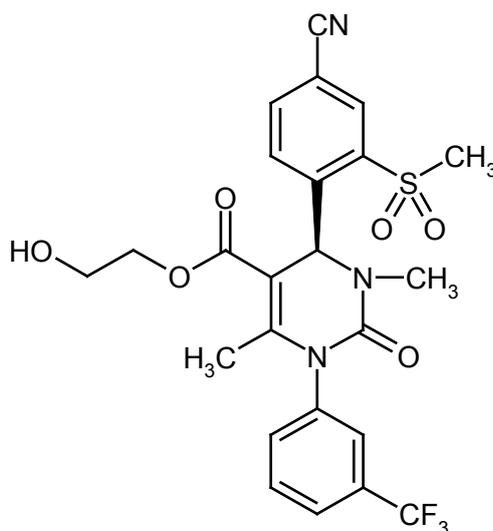


La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo (260 mg, 0,5 mmol) en THF absoluto (10 ml) y se añadió una solución 1 M de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) en THF (0,6 ml, 600  $\mu$ mol; 1,2 equiv.) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 20 min de agitación, se añadió yodometano (355 mg, 2,5 mmol; 5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 16 h con calentamiento gradual de  $-78^\circ\text{C}$  a TA. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: 55:45 de ciclohexano  $\rightarrow$  ciclohexano/acetato de etilo). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (157 mg, 59 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5):  $T_R = 2,30$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 534,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 532,2 (100)  $[M-H]^-$ .

#### 10 **Ejemplo 146**

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2-hidroxi-etilo



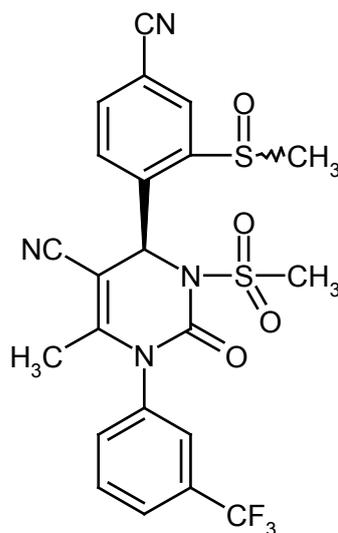
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (74 mg, 150  $\mu$ mol) en DMF seca (2 ml), se añadieron 2-bromoetanol (75 mg, 600  $\mu$ mol; 4 equiv.) y trietilamina (31 mg, 300  $\mu$ mol; 2 equiv.) y la mezcla se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante 8 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre sulfato sódico sólido, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano  $\rightarrow$  1:3 de ciclohexano/acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, el residuo se recogió en una pequeña cantidad de acetonitrilo, se añadió agua y la mezcla se liofilizó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (63 mg, 78 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,13$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 538,1 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 536,2 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2,05$  (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,95 (s a, 1H), 8,15 (d a, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H).

#### **Ejemplo 147**

(4S)-4-[4-Ciano-2-[metilsulfinil]fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



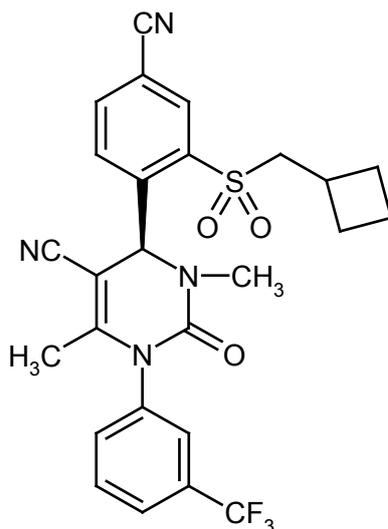
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-((4-ciano-2-[metilsulfinil]fenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (444 mg, 1 mmol) en THF seco (10 ml) y se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral; 56 mg, 1,4 mmol; 1,4 equiv.) a 0 °C. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió lentamente gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (160 mg, 1,4 mmol; 1,4 equiv.) en THF (5 ml). Después de un tiempo de reacción de 16 h, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de amonio (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; fase móvil: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % 10:90 → 80:20). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (210 mg, 40 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,15$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 523,0 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 441,1 (100), 521,0 (100)  $[M-H]^-$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,70-8,32 (m, 6H), 8,50 (s, 1H).

#### 15 **Ejemplo 148**

(4S)-4-((4-Ciano-2-[(ciclobutilmetil)sulfonyl]fenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se suspendió 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]benzenosulfonato sódico (150 mg, 101  $\mu$ mol; pureza del 32 %) en DMF (1 ml). Después, se añadió 1-(bromometil)ciclobutano (164,1 mg) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado a 110 °C durante 72 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu$ m; fase móvil: 10:90 → 90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (40,2 mg, 75 % del valor teórico).

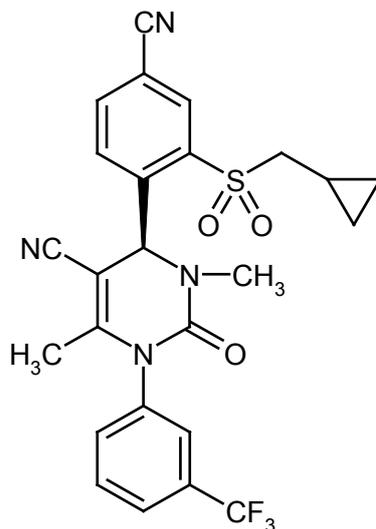
CL-EM (Procedimiento 4):  $T_R = 1,42$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 529,3 (100)  $[M+H]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (

(%) = 527,3 (100) [M-H]<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,76-2,10 (m, 9H), 2,65 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,70-8,40 (m, 7H).

#### Ejemplo 149

- 5 (4S)-4-{4-Ciano-2-[(ciclopropilmetil)sulfonyl]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



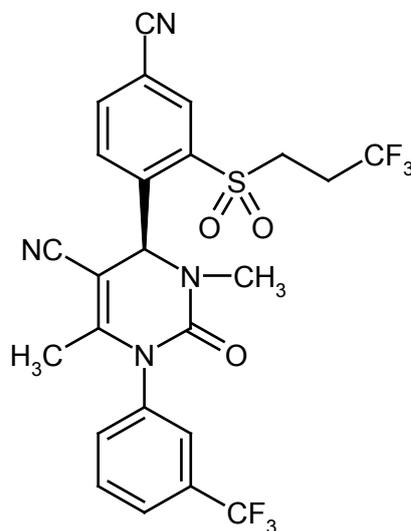
- 10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se suspendió 5-ciano-2-[(4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonato sódico (100 mg, 67 μmol; pureza del 32 %) en DMF (2000 μl). Después, se añadió 1-(bromometil)ciclopropano (278 mg, 2,06 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado a 130 °C durante una noche. Después, se añadieron tamices moleculares (4 Å), yoduro potásico (110 mg, 0,66 mmol) y más 1-(bromometil)ciclopropano (89 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se calentó una vez más en un tubo cerrado a 100 °C durante 6 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío.
- 15 El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μm; fase móvil: 10:90 → 90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (16,2 mg, 44 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 9): T<sub>R</sub> = 1,16 min; EM (ESI pos): m/z ( %) = 515,2 (100) [M+H]<sup>+</sup>; EM (ESI neg): m/z ( %) = 513,2 (80) [M-H]<sup>-</sup>

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,20 (m, 1H), 0,30 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,75-8,45 (m, 7H).

#### Ejemplo 150

- (4S)-4-{4-Ciano-2-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonyl]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



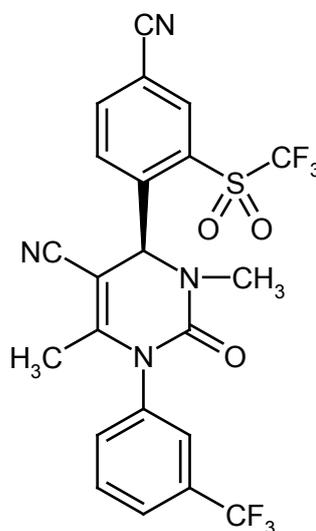
5 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se suspendió 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonato sódico (66 mg, 44  $\mu\text{mol}$ ; pureza del 32 %) en DMF (600  $\mu\text{l}$ ). Después, se añadió 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (144 mg, 643  $\mu\text{mol}$ ; 14,6 equiv.) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado a 120 °C durante una noche. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (7,4 mg, 30 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 9):  $T_R = 1,18$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 557,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 555,2 (80)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,65-8,40 (m a, 5H), 8,45 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

### Ejemplo 151

(4S)-4-{4-Ciano-2-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



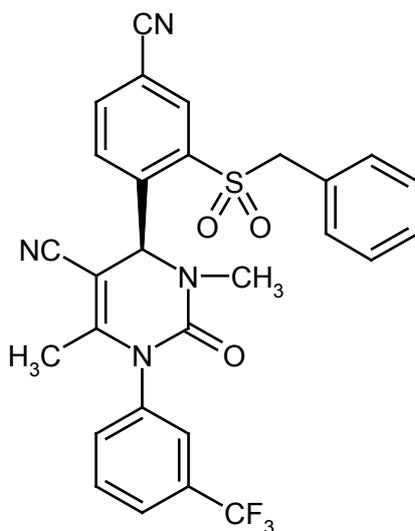
15 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se dispusieron difluorotrimetilsilicato de *tris*(dimetilamino)sulfonio (TASF; 18,4 mg, 66,7  $\mu\text{mol}$ ; 1,1 equiv.) y (trifluorometil)trimetilsilano (solución 2 M en THF, 60,6  $\mu\text{l}$ , 121  $\mu\text{mol}$ ) en THF (1,45 ml) a 0 °C. Se añadió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonilo (30 mg, 60,6  $\mu\text{mol}$ ) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, se añadieron más cantidad de difluorotrimetilsilicato *tris*(dimetilamino)sulfonio (TASF; 16,7 mg, 60,6  $\mu\text{mol}$ ; 1,0 equiv.) y (trifluorometil)trimetilsilano (solución 2 M en THF, 65  $\mu\text{l}$ , 130  $\mu\text{mol}$ ) a 0 °C y la mezcla se agitó de nuevo durante 20 15 h con calentamiento gradual a TA. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (3,3 mg, 10 % del valor teórico).

25 CL-EM (Procedimiento 9):  $T_R = 1,19$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 529,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 527,1 (80)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 7,75-8,55 (m, 5H), 8,65 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H).

### Ejemplo 152

30 (4S)-4-[2-(Bencilsulfonyl)-4-cianofenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



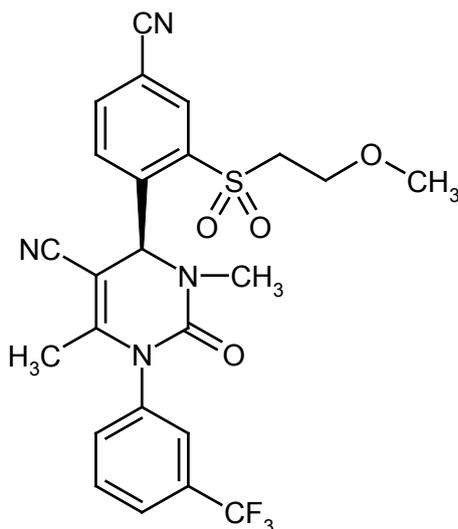
La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se suspendió 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}bencenosulfonato sódico (150 mg, 101  $\mu\text{mol}$ ; pureza del 32 %) en DMF (1 ml). Después, se añadió bromuro de bencilo (173 mg, 1,01 mmol; 10 equiv.) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado a 110 °C durante 24 h. Después, se añadieron tamices moleculares (4 Å), yoduro potásico (110 mg, 0,66 mmol) y más cantidad de bromuro de bencilo (173 mg, 1,01 mmol; 10 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo en un tubo cerrado a 100 °C durante 6 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (49,3 mg, 89 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 9):  $T_R = 1,22$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 551,3 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 549,2 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,80$  (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,90 (c, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,70-8,40 (m, 7H).

### 15 Ejemplo 153

(4S)-4-((4-Ciano-2-[(2-metoxietil)sulfonyl]fenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se suspendió 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}bencenosulfonato sódico (100 mg, 73  $\mu\text{mol}$ ; pureza del 32 %) en DMF (0,5 ml). Después, se añadió 2-bromoetil metil éter (148 mg, 1,06 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado a 115 °C durante 15 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: 10:90  $\rightarrow$  90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (27,3 mg, 73 % del valor teórico).

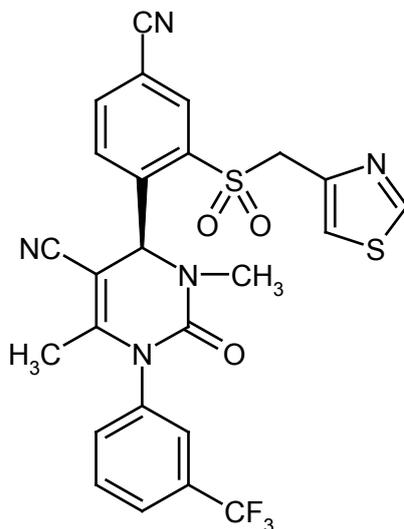
CL-EM (Procedimiento 9):  $T_R = 1,11$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 519,2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (

(%) = 517,2 (100) [M-H]<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,70-3,87 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 7,30-8,40 (m, 6H), 8,45 (m, 1H).

### Ejemplo 154

- 5 (4S)-4-{4-Ciano-2-[(1,3-tiazol-4-ilmetil)sulfonil]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

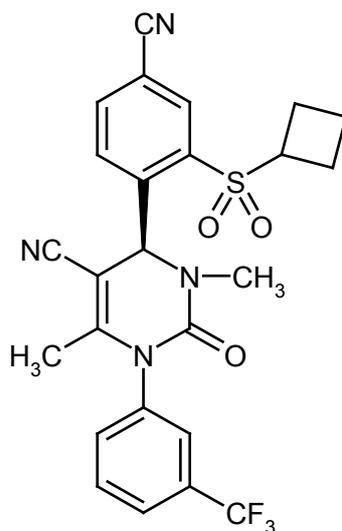


- 10 La reacción se realizó en atmósfera de argón. Se suspendieron clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (86 mg, 505 μmol; 5,0 equiv.), 5-ciano-2-[(4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonato sódico (150 mg, 101 μmol; pureza del 32 %), carbonato potásico (77 mg, 556 μmol; 5,5 equiv.), yoduro potásico (84 mg, 505 μmol; 5,0 equiv.) y 18-corona-6 (13,4 mg, 51 μmol; 0,5 equiv.) en DMF (3 ml). Después, la mezcla se calentó en un tubo cerrado a 110 °C durante 15 h. Después, se añadieron tamices moleculares (4 Å), yoduro potásico (84 mg, 505 μmol; 5,0 equiv.) y más cantidad de clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (86 mg, 505 μmol; 5,0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo en un tubo cerrado a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μm; fase móvil: 10:90 → 90:10 de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (37 mg, 66 % del valor teórico).

- 15 CL-EM (Procedimiento 4): T<sub>R</sub> = 1,25 min; EM (ESI pos): m/z ( %) = 558,1 (100) [M+H]<sup>+</sup>; EM (ESI neg): m/z ( %) = 492,3 (100), 557,0 (100) [M-H]<sup>-</sup>
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 5,15 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,70-8,40 (m a, 8H), 9,0 (s, 1H).

### Ejemplo 155

(4S)-4-[2-(Ciclobutilsulfonil)-4-cianofenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

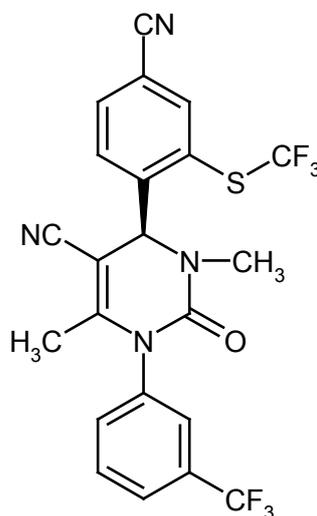


En una atmósfera de argón, se suspendió 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)benzenosulfonato sódico (150 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ; pureza de aproximadamente el 21 %) en un tubo de vidrio resistente a la presión en DMF (1 ml). Se añadieron tamices moleculares (4 Å, 20 mg) y bromo-ciclobutano (100  $\mu\text{l}$ , 1088  $\mu\text{mol}$ , 16,7 equiv.). El tubo cerrado herméticamente se calentó a 115 °C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Gromsil C18; fase móvil: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Después de la liofilización, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (15,5 mg, pureza de acuerdo con CL-EM del 90 %, 41 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 9):  $T_R = 1,20$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 515,3 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 513,2 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

#### Ejemplo 156

(4S)-4-((4-Ciano-2-((trifluorometil)sulfanil)fenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



En una atmósfera de argón, se disolvió (4S)-4-((4-ciano-2-sulfanilfenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo (45 mg, pureza del 50 %, 53  $\mu\text{mol}$ ) en diclorometano (1 ml). A -78 °C, se añadió 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidro-1 $\lambda^3$ ,2-benzodioxol (26 mg, 79  $\mu\text{mol}$ ; 1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 h. Después, la solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 20 x 50 mm; fase móvil: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Después de la liofilización, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (11,4 mg, 44 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 9):  $T_R = 1,24$  min; EM (ESI pos):  $m/z$  (%) = 497,3 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; EM (ESI neg):  $m/z$  (%) = 495,2 (100)  $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,75$  (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

**B. Evaluación de la actividad farmacológica**

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

Abreviaturas:

AMC	7-amido-4-metilcoumarina
BNP	péptido natriurético cerebral
BSA	albúmina de suero bovino
HEPES	ácido <i>N</i> -(2-hidroxietil)piperazin- <i>N'</i> -2-etanosulfónico
HNE	elastasa neutrófila humana
CI	concentración inhibidora
MeOSuc	metoxisuccinilo
NADP	nicotinamida adenin dinucleótido fosfato
v/v	proporción volumen a volumen (de una solución)
p/v	proporción peso a volumen (de una solución)

5

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

La potencia de los compuestos de la invención se evalúa en un ensayo de inhibición *in vitro*. La escisión amidolítica mediada por HNE de un sustrato peptídico adecuado conduce en este contexto a un aumento de la luz fluorescente. La intensidad de la señal de luz fluorescente es directamente proporcional a la actividad enzimática. La concentración eficaz de un compuesto de ensayo a la que se inhibe la mitad de la enzima (50 % de intensidad de señal de la luz fluorescente) se indica como CI<sub>50</sub>.

10

Procedimiento:

Enzima (80 pM HNE; de Serva, Heidelberg) y sustrato (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC 20 µM; de Bachem, Weil am Rhein) se incuban en un volumen de ensayo de en total 50 µl de tampón de ensayo (HEPES 0,1 M pH 7,4, NaCl 0,5 M, BSA al 0,1 % p/v, DMSO al 1 % v/v) en una placa de microtitulación de 384 pocillos en presencia y ausencia de la sustancia de ensayo a 37 °C durante 2 horas. Se mide la intensidad de la luz fluorescente de las mezclas de ensayo (Excitación. 380 nm, Emisión. 460 nm). Los valores de CI<sub>50</sub> se determinan trazando un diagrama de la intensidad de la luz fluorescente frente a la concentración de sustancia activa.

15

En la tabla A a continuación se muestran valores de CI<sub>50</sub> representativos para los compuestos de la invención a una concentración de HNE de 80 pM:

20

Tabla A: Inhibición de elastasa neutrófila humana (HNE)

Ejemplo de realización N°	CI <sub>50</sub> [nM]
2	10,0
6	0,5
10	< 0,3
12	< 0,3
14	< 0,3
18	< 0,3
20	1,9
22	0,45
27	< 0,3
32	< 0,3
33	< 0,3
36	< 0,3
41	< 0,3
43	0,3
(Diastereómero 1)	
50	1,6
51	< 0,3
55	< 0,3
69	0,9
80	< 0,3
85	< 0,3
91	< 0,3
96	< 0,3
103	< 0,3
116	< 0,3
120	< 0,3
128	< 0,3
132	1,1
141	< 0,3
144	< 0,3

B-2. Modelo animal de hipertensión arterial pulmonar

5 La hipertensión pulmonar inducida mediante monocrotalina en ratas es un modelo animal ampliamente usado de hipertensión arterial pulmonar. El alcaloide de pirrolizidina monocrotalina se metaboliza después de la inyección subcutánea a monocrotalinpirrol tóxico en el hígado y provoca en pocos días un daño endotelial en la circulación pulmonar, seguido de una reconstrucción de las arterias pulmonares pequeñas (hipertrofia media, muscularización *de novo*). Una única inyección subcutánea es suficiente para inducir la hipertensión pulmonar pronunciada en ratas en 4 semanas [Cowan y col., *Nature Med.* 6, 698-702 (2000)].

10 Para el modelo se usan ratas macho Sprague-Dawley. El día 0, los animales reciben una inyección subcutánea de

60 mg/kg de monocrotalina. El tratamiento de los animales no comienza hasta 14 días después de la inyección de monocrotalina y se prolonga durante un periodo de al menos 14 días. Al final del estudio, los animales se someten a investigaciones hemodinámicas y se determinan las saturaciones de oxígeno arterial y venoso central. Para la medición hemodinámica, las ratas se anestesian inicialmente con pentobarbital (60 mg/kg). Después se realiza una traqueotomía a los animales y se les coloca ventilación artificial (ritmo: 60 respiraciones/min; proporción inspiración a espiración: 50:50; presión espiratoria final positiva: 1 cm de H<sub>2</sub>O; volumen corriente de respiración: 10 ml/kg de peso corporal; FIO<sub>2</sub>: 0,5). La anestesia se mantiene mediante anestesia por inhalación de isoflurano. La tensión arterial sistémica se determina en la arteria carótida izquierda usando un catéter Millar con micropunta. Se hace avanzar un catéter de polietileno a través de la vena yugular derecha hasta el ventrículo derecho para determinar la tensión del ventrículo derecho. El gasto cardiaco se determina mediante termodilución. Después de la hemodinámica, se extirpa el corazón y se determina la proporción de ventrículo derecho respecto a izquierdo incluyendo el tabique. Además, se obtienen muestras de plasma para determinar biomarcadores (por ejemplo proBNP) y niveles de las sustancias en el plasma.

#### B-3. Modelo animal de fallo pulmonar agudo

El fallo pulmonar inducido por elastasa en ratones, ratas o hámsteres es un modelo animal ampliamente usado de fallo pulmonar agudo (también: "lesión pulmonar aguda", "síndrome disneico agudo") [Tremblay et al., *Chest* 121, 582-588 (2002); Kuraki et al., *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 166, 596-500 (2002)]. Los animales se tratan 1 hora antes de la instilación orotraqueal de elastasa neutrófila humana (HNE). 2 horas después de la instilación orotraqueal de HNE, se realiza un lavado broncoalveolar y se determinan el contenido de hemoglobina y el hemograma diferencial del lavado.

#### B-4. Modelo animal de enfisema pulmonar

El enfisema pulmonar inducido por elastasa en ratones, ratas o hámsters es un modelo animal ampliamente usado de enfisema pulmonar [Sawada et al., *Exp. Lung Res.* 33, 277-288 (2007)]. Los animales reciben una instilación orotraqueal de elastasa pancreática porcina. El tratamiento de los animales comienza el día de la instilación de la elastasa pancreática porcina y se prolonga durante un periodo de 3 semanas. Al finalizar el estudio, se determina la distensibilidad pulmonar y se realiza una morfometría alveolar.

#### B-5. Ensayo de inhibición de CYP

La capacidad de sustancias para inhibir CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 en seres humanos se investiga con microsomas de hígado humano reunidos como fuente enzimática en presencia de sustratos patrón (véase a continuación) que forman metabolitos específicos de CYP. Los efectos inhibidores se investigan con seis concentraciones diferentes de los compuestos de ensayo [2,8, 5,6, 8,3, 16,7, 20 (o 25) y 50 µM], se comparan con el alcance de la formación de metabolitos específicos de CYP de los sustratos patrón en ausencia de los compuestos de ensayo y se calculan los valores de Cl<sub>50</sub> correspondientes. Un inhibidor patrón que inhibe específicamente una única isoforma de CYP siempre se incluye en la incubación, para hacer a los resultados comparables entre diferentes series.

#### Procedimiento:

Se realiza la incubación de fenacetina, diclofenaco, tolbutamida, dextrometorfano o midazolam con microsomas de hígado humano en presencia de, en cada caso, seis concentraciones diferentes de un compuesto de ensayo (como inhibidor potencial) en un centro de trabajo (Tecan, Genesis, Crailsheim, Alemania). Las mezclas patrón de incubación comprenden NADP 1,3 mM, MgCl<sub>2</sub> 3,3 mM × 6 H<sub>2</sub>O, glucosa 6-fosfato 3,3 mM, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (0,4 U/ml) y tampón fosfato 100 mM (pH 7,4) en un volumen total de 200 µl. Los compuestos de ensayo se disuelven preferiblemente en acetonitrilo. Se incuban placas de 96 pocillos con microsomas de hígado humano reunidos a 37 °C durante un periodo definido. Las reacciones se interrumpen añadiendo 100 µl de acetonitrilo en los que siempre está presente un patrón interno adecuado. Las proteínas precipitadas se eliminan mediante centrifugado y los sobrenadantes se combinan y analizan mediante CL-EM/EM.

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

La estabilidad metabólica de los compuestos de ensayo en presencia de hepatocitos se determina incubando los compuestos con bajas concentraciones (preferiblemente por debajo o aproximadamente de 1 µM) y con recuentos celulares bajos (preferiblemente 1 x 10<sup>6</sup> células/ml) para asegurar en la medida de lo posible condiciones de cinética lineal en el experimento. Se toman siete muestras de la solución de incubación en un patrón temporal fijado para el análisis de CL-EM para determinar la semivida (es decir, la degradación) del compuesto en cada caso. Diversos parámetros de eliminación (CL) y valores de F<sub>max</sub> se calculan a partir de esta semivida (véase a continuación).

Los valores de CL y F<sub>max</sub> representan una medición del metabolismo de fase 1 y fase 2 de los compuestos en los hepatocitos. Para minimizar la influencia del disolvente orgánico sobre las enzimas en las mezclas de incubación, esta concentración se limita generalmente al 1 % (acetonitrilo) o al 0,1 % (DMSO).

Se usa un recuento celular de hepatocitos en el hígado de 1,1 x 10<sup>8</sup> células/g de hígado para el cálculo de todas las especies y variedades. Los parámetros de CL calculados en base a las semi-vidas que se prolongan sustancialmente más allá del tiempo de incubación (normalmente 90 minutos) pueden tomarse solamente como directrices aproximadas.

Los parámetros calculados y su significado son:

**F<sub>max</sub> bien agitada [ %]**

máxima biodisponibilidad posible después de la administración oral

- Cálculo:**  $(1-CL_{\text{sangre bien agitada}}/QH) \times 100$
- CL<sub>sangre bien agitada</sub> [L/(h x kg)]** eliminación de la sangre calculada (modelo bien agitado)
- Cálculo:**  $(QH \times CL'_{\text{intrínseco}}) / (QH + CL'_{\text{intrínseco}})$
- CL'<sub>intrínseco</sub> [ml/(min x kg)]** máxima capacidad del hígado (de los hepatocitos) para metabolizar un compuesto (suponiendo que el flujo sanguíneo hepático no es limitante de la tasa)
- Cálculo:**  $CL'_{\text{intrínseco, aparente}} \times \text{recuento de hepatocitos específico de especies} [1,1 \times 10^6/\text{g de hígado}] \times \text{peso del hígado específico de especies} [\text{g/kg}]$
- CL'<sub>intrínseco, aparente</sub> [ml/(min x mg)]** normaliza la constante de eliminación dividiéndola entre el recuento celular de hepatocitos  $\times (X \times 10^6/\text{ml})$  empleado
- Cálculo:**  $k_{\text{el}} [1/\text{min}] / (\text{recuento celular} [X \times 10^6] / \text{volumen de incubación} [\text{ml}])$
- (QH = flujo sanguíneo hepático específico de especie).

En la Tabla B a continuación se muestran valores representativos para los compuestos de acuerdo con la invención de este ensayo después de la incubación de los compuestos con hepatocitos de rata:

5 **Tabla B:** eliminación sanguínea y biodisponibilidad calculada después de la incubación con hepatocitos de rata

Ejemplo de realización N°	CL <sub>sangre</sub> [L/(h x kg)]	F <sub>max</sub> [%]
5	0,0	100
6	0,2	96
10	1,5	65
12	1,7	59
22	0,2	95
25	0,3	93
27	0,4	91
29	0,4	90
31	0,4	91
32	0,1	97
33	0,6	87
36	0,4	89
38	0,2	96
43	1,3	69
(Diastereómero 1)		
91	0,7	83
92	0,7	83
116	0,4	91
117	0,1	97
118	0,6	86

(continuación)

Ejemplo de realización N°	CL <sub>sangre</sub> [L/(h x kg)]	F <sub>max</sub> [%]
123	1,0	75
127	0,2	94
128	0,9	78
129	0,9	79
144	1,2	72

### C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos de la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas de las siguientes maneras:

#### Comprimido:

##### Composición:

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

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

##### Producción:

15 La mezcla de compuesto de la invención, lactosa y almidón se granula con una solución concentrada al 5 % (m/m) de PVP en agua. Los gránulos se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos después del secado. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos convencional (véase anteriormente para el formato del comprimido). Una fuerza de compresión orientativa para la compresión es de 15 kN.

#### Suspensión que puede administrarse por vía oral:

##### Composición:

1000 mg del compuesto de la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de FMC, Pensilvania, EEUU) y 99 g de agua.

20 10 ml de suspensión oral corresponden a una monodosis de 100 mg del compuesto de la invención.

##### Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol, y se añade el compuesto de la invención a la suspensión. Se añade el agua mientras se agita. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que se completa la hinchazón del Rhodigel.

#### Solución que puede administrarse por vía oral:

##### Composición:

500 mg del compuesto de la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral corresponden a una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

##### Producción:

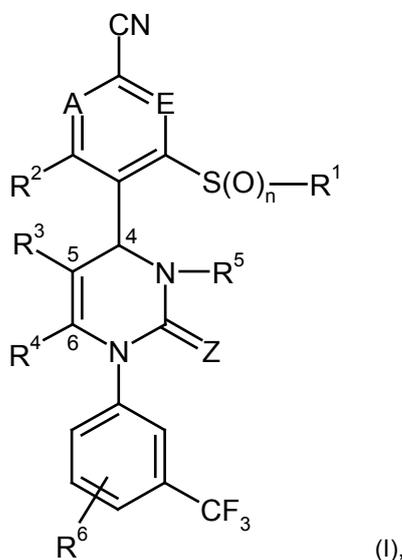
30 El compuesto de la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación continúa hasta que el compuesto de acuerdo con la invención se haya disuelto completamente.

#### Solución i.v.:

35 El compuesto de la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza mediante filtración y se usa para llenar recipientes de inyección estériles y exentos de pirógenos.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que

- 5 A y E representan los dos C-R<sup>7</sup> o uno de los dos miembros de anillo A y E representa N y el otro representa C-R<sup>7</sup>, significando R<sup>7</sup> en cada caso hidrógeno, flúor o cloro,

Z representa O o S,

n representa el número 0, 1 ó 2,

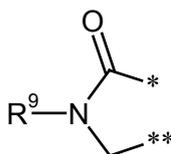
- 10 R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono- o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros o hasta cinco veces con flúor, o representa alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar los grupos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) mencionados sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y los grupos fenilo y heteroarilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), difluorometoxi y/o trifluorometoxi,

15 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro,

- 20 R<sup>3</sup> representa ciano o un grupo de la fórmula -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-O-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NH<sub>2</sub> o -C(=O)-NH-R<sup>8</sup>, en las que R<sup>8</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbonilo, amino, mono- y/o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y en el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) en cada caso un grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable,

R<sup>4</sup> representa metilo o etilo

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos entre sí y conjuntamente forman un grupo condensado de la fórmula



- 25 en la que \* significa el punto de unión con la posición 5, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y \*\* significa el punto de unión con la posición 6, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y R<sup>9</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

- 30 R<sup>5</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, mono- o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o hasta tres veces con flúor, o representa fenilo, piridilo o pirimidinilo, pudiendo estar el fenilo, piridilo y pirimidinilo por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o

trifluorometoxi,

o

5  $R^5$  representa un grupo de la fórmula  $-C(=O)-O-R^{10}$ ,  $-L^1-C(=O)-O-R^{11}$ ,  $-L^2-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ ,  $-L^2-SO_2-NR^{12}R^{13}$ ,  $-L^2-C(=O)-NR^{14}-NR^{12}R^{13}$  o  $-L^2-SO_2-R^{15}$ , en las que  $L^1$  significa alcanodiilo ( $C_1-C_6$ ),  $L^2$  significa un enlace o alcanodiilo ( $C_1-C_6$ ),  $R^{10}$  significa alquilo ( $C_1-C_6$ ) que puede estar sustituido con cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o fenilo,  $R^{11}$  significa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) que puede estar sustituido con cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o fenilo,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son iguales o diferentes e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) y heterociclilo de 4 a 6 miembros por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), oxo, amino, mono- o di-alquilamino ( $C_1-C_4$ ), hidroxicarbonilo, alcocicarbonilo ( $C_1-C_4$ ) y/o aminocarbonilo y en el alquilo ( $C_1-C_6$ ) un grupo  $CH_2$  puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable, y el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) y el heterociclilo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos adicionalmente hasta dos veces de forma igual o diferente con alquilo ( $C_1-C_4$ ), que por su parte puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o hidroxicarbonilo, o  $R^{12}$  y  $R^{13}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional en el anillo del grupo constituido por N, O, S, SO y  $SO_2$  y que puede estar sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), oxo, amino, mono- o di-alquilamino ( $C_1-C_4$ ), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), heterociclilo de 4 a 6 miembros y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que el alquilo ( $C_1-C_4$ ) por su parte puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o hidroxicarbonilo,  $R^{14}$  significa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ ) y  $R^{15}$  significa alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar el alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido con cloro, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), mono- o di-alquilamino ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o hasta tres veces con flúor y el fenilo y el heteroarilo de 5 ó 6 miembros por su parte pueden estar sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) y/o trifluorometoxi,

y

$R^6$  representa hidrógeno, flúor o cloro,

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

2. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

30 A y E representan los dos  $C-R^7$  o uno de los dos miembros de anillo A y E representa N y el otro representa  $C-R^7$ , significando  $R^7$  en cada caso hidrógeno, flúor o cloro,

Z representa O o S,

n representa el número 0, 1 ó 2,

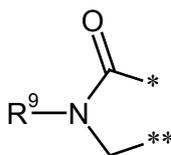
35  $R^1$  representa alquilo ( $C_1-C_6$ ) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, mono- o di-alquilamino ( $C_1-C_4$ ), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o fenilo, o representa alqueno ( $C_2-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o fenilo, pudiendo estar los grupos cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) mencionados sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo y/o alcoxi ( $C_1-C_4$ ) y los grupos fenilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), difluorometoxi y/o trifluorometoxi,

40  $R^2$  representa hidrógeno, flúor o cloro,

45  $R^3$  representa ciano o un grupo de la fórmula  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-O-R^8$ ,  $-C(=O)-NH_2$  o  $-C(=O)-NH-R^8$ , en las que  $R^8$  representa alquilo ( $C_1-C_6$ ), alqueno ( $C_2-C_6$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), pudiendo estar el alquilo ( $C_1-C_6$ ) y el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), hidroxicarbonilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ )-carbonilo, amino, mono- y/o di-alquilamino ( $C_1-C_4$ ) y en el alquilo ( $C_1-C_6$ ) y el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) en cada caso un grupo  $CH_2$  puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable,

$R^4$  representa metilo o etilo

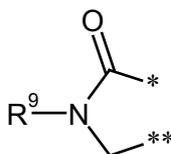
o  $R^3$  y  $R^4$  están unidos entre sí y conjuntamente forman un grupo condensado de la fórmula



50 en la que \*significa el punto de unión con la posición 5, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y \*\* significa el punto de unión con la posición 6, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y

$R^9$  significa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), pudiendo estar el alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido con hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), aminocarbonilo, acilamino ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),

- $R^5$  representa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor, o representa fenilo, piridilo o pirimidinilo, pudiendo estar el fenilo, piridilo y pirimidinilo por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), trifluorometilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) y/o trifluorometoxi,
- 5 o  $R^5$  representa un grupo de la fórmula  $-C(=O)-O-R^{10}$ ,  $-L^1-C(=O)-O-R^{11}$ ,  $-L^2-C(=O)-NR^{12}R^{13}$ ,  $-L^2-SO_2-NR^{12}R^{13}$ ,  $-L^2-C(=O)-NR^{14}-NR^{12}R^{13}$  o  $-L^2-SO_2-R^{15}$ , en las que
- $L^1$  significa alcanodiilo ( $C_1-C_6$ ),
- $L^2$  significa un enlace o alcanodiilo ( $C_1-C_6$ ),
- $R^{10}$  significa alquilo ( $C_1-C_6$ ),
- 10  $R^{11}$  significa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ),
- $R^{12}$  y  $R^{13}$  son iguales o diferentes e independientemente entre sí significa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) y heterociclilo de 4 a 6 miembros por su parte sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), oxo, amino, mono- o di-alquilamino ( $C_1-C_4$ ), hidroxicarbonilo, alcocicarbonilo ( $C_1-C_4$ ) y/o aminocarbonilo y en el alquilo ( $C_1-C_6$ ) un grupo  $CH_2$  puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable, o  $R^{12}$  y  $R^{13}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional en el anillo del grupo constituido por N, O, S, SO y  $SO_2$  y puede estar sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), oxo, amino, mono- y/o di-alquilamino ( $C_1-C_4$ ), pudiendo estar el alquilo ( $C_1-C_4$ ) por su parte sustituido con hidroxilo o alcoxi ( $C_1-C_4$ ),
- 15  $R^{14}$  significa hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_4$ )
- y
- $R^{15}$  significa alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar el alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido con flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), mono- o di-alquilamino ( $C_1-C_4$ ) y el fenilo y el heteroarilo de 5 ó 6 miembros por su parte pueden estar sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), trifluorometilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) y/o trifluorometoxi,
- 25 y
- $R^6$  representa hidrógeno, flúor o cloro,
- así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 3. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que
- A y E representan los dos CH,
- Z representa O,
- n representa el número 0 ó 2,
- 35  $R^1$  representa alquilo ( $C_1-C_4$ ) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), fenilo o heteroarilo de 5 miembros o hasta tres veces con flúor, o representa cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), fenilo o heteroarilo de 5 miembros, pudiendo estar los grupos fenilo y heteroarilo mencionados sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y/o trifluorometoxi,
- $R^2$  representa hidrógeno,
- 40  $R^3$  representa ciano, acetilo o (2-hidroxietoxi)carbonilo,
- $R^4$  representa metilo
- o
- $R^3$  y  $R^4$  están unidos entre sí y conjuntamente forman un grupo condensado de la fórmula



- 45 en la que \* significa el punto de unión con la posición 5, mostrado en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y \*\* significa el punto de unión con la posición 6, mostrado en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y  $R^9$  significa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), pudiendo estar el alquilo ( $C_1-$

C<sub>4</sub>) sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con ciano o di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o representa un grupo de la fórmula -L<sup>2</sup>-C(=O)-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -L<sup>2</sup>-C(=O)-NH-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -L<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que L<sup>2</sup> significa un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>12</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>13</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o aminocarbonilo y en el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) un grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable, o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional en el anillo del grupo constituido por N, O y S y puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) por su parte sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidroxicarbonilo, y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y el fenilo puede estar sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y/o trifluorometoxi,

y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

4. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

A y E representan los dos CH,

Z representa O,

n representa el número 0 ó 2,

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, o representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, pudiendo estar los grupos fenilo mencionados sustituidos hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y/o trifluorometoxi,

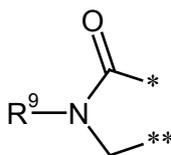
R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa ciano o acetilo,

R<sup>4</sup> representa metilo

o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos entre sí y conjuntamente forman un grupo condensado de la fórmula



en la que \* significa el punto de unión con la posición 5, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y \*\* significa el punto de unión con la posición 6, mostrada en la fórmula (I), del anillo de dihidropirimidina y R<sup>9</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo de la fórmula -L<sup>2</sup>-C(=O)-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -L<sup>2</sup>-C(=O)-NH-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o -L<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que L<sup>2</sup> significa un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH(CH<sub>3</sub>)-, R<sup>12</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>13</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxicarbonilo, alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y/o aminocarbonilo y en el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) un grupo CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, si esto da como resultado un compuesto químicamente estable, o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional en el anillo del grupo constituido por N, O y S y puede estar sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u oxo, pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) por su parte sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo, pudiendo estar el fenilo sustituido hasta dos veces de forma igual o diferente con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi y/o trifluorometoxi,

y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

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

5. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

A y E representan los dos CH,

Z representa O,

5 n representa el número 2,

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo, ciclobutilo o fenilo o hasta tres veces con flúor,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa ciano o (2-hidroxietoxi)carbonilo,

10 R<sup>4</sup> representa metilo,

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo de la fórmula -L<sup>2</sup>-C(=O)-NH-R<sup>13</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que L<sup>2</sup> significa un enlace o -CH<sub>2</sub>-, R<sup>13</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

y

15 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

6. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

A y E representan los dos CH,

Z representa O,

20 n representa el número 2,

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa ciano,

R<sup>4</sup> representa metilo,

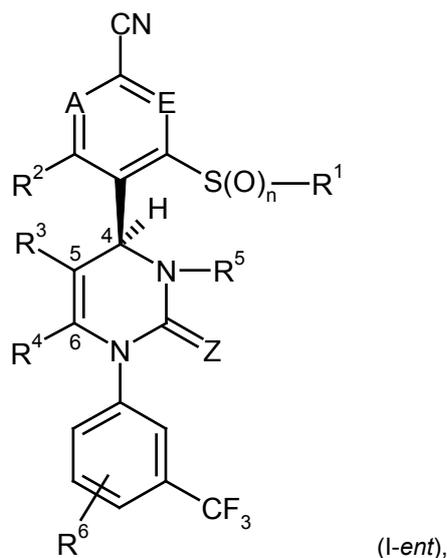
25 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-R<sup>13</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que R<sup>13</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

y

30 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

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

7. Compuesto de acuerdo con la fórmula (I) con la configuración mostrada en la fórmula (I-ent) en la posición 4 del anillo de dihidropirimidina según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6,



en la que

A y E representan los dos CH,

Z representa O,

5 n representa el número 2,

R<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

R<sup>3</sup> representa ciano,

R<sup>4</sup> representa metilo,

10 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-R<sup>13</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>15</sup>, en las que R<sup>13</sup> significa hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R<sup>15</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables.

8. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado del grupo siguiente:

4-[(4S)-5-Acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo

20 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N-(2-hidroxietil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida

25 (6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N',N'-bis(2-hidroxietil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[[3-(3S)-3-hidroxi-piperidin-1-il]carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

30 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

2-[(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetamida

- (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(ciclopropilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 5 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 4-[(4S)-6-Metil-3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo
- 10 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-Ciano-2-[(S)-metilsulfinil]fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (rac)-1-(2-[4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,7-hexahidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil)urea
- 15 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-3-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]carbonil-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 20 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-3-[[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N,N-bis(2-hidroxiopropil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida
- (6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida
- 25 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[[1-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]sulfonyl]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 30 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[(2-cianofenil)sulfonyl]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-3-(Cianometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de bencilo
- 35 (4S)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (rac)-4-[4-Ciano-2-[(2-hidroxi)etil]sulfonyl]fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 40 (4S)-4-[4-Ciano-2-[fenilsulfonyl]fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2 hidroxi-etilo
- así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables.
9. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado del grupo siguiente:
- 45 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida
- (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 50 (6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N-(2-hidroxi)etil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxamida

- (6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N',N'-bis(2-hidroxietyl)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carbohidrazida
- 2-[(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetamida
- 5 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-3-[2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-il)etyl]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 10 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(etilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(ciclopropilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 15 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 4-[(4S)-6-Metil-3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo
- 20 (rac)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-N-(2-hidroxietyl)-6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirrol[3,4-d]pirimidina-3-carboxamida
- (4S)-4-[4-Ciano-2-[(S)-metilsulfinil]fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 25 (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-3-(Cianometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 30 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1,3-bis[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 4-(4S)-3,6-Dimetil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo
- 35 (4S)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- 40 (4S)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2-hidroxietyllo
- o sus sales, solvatos y solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables.
10. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 con la estructura siguiente:
- 45 (4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo
- así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables.
11. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 con la estructura siguiente:
- 50

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

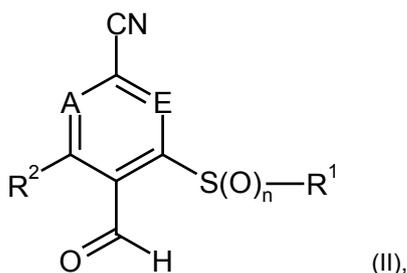
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 12. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 con la estructura siguiente:

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

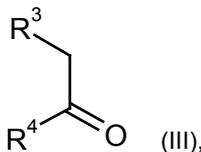
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 13. Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)

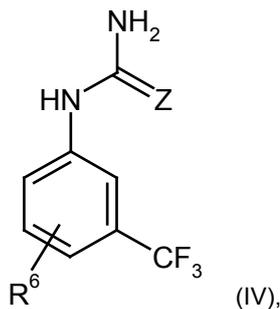


en la que A, E, n, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 12,

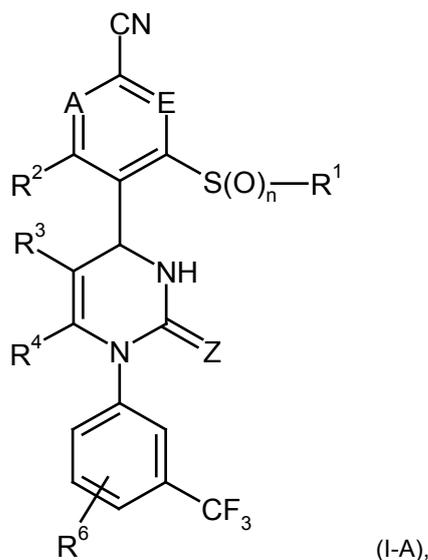
se hace reaccionar en presencia de un ácido o un anhídrido de ácido en una reacción en un solo recipiente de 3 componentes o secuencialmente con un compuesto de la fórmula (III)



- 15 en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 8  
y un compuesto de la fórmula (IV)



- 20 en la que Z y R<sup>6</sup> tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 12,  
para dar un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que cada uno de A, E, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> tiene los significados dados anteriormente,

y este compuesto, en el caso de que R<sup>5</sup> en la fórmula (I) no represente hidrógeno, se hace reaccionar en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (V)



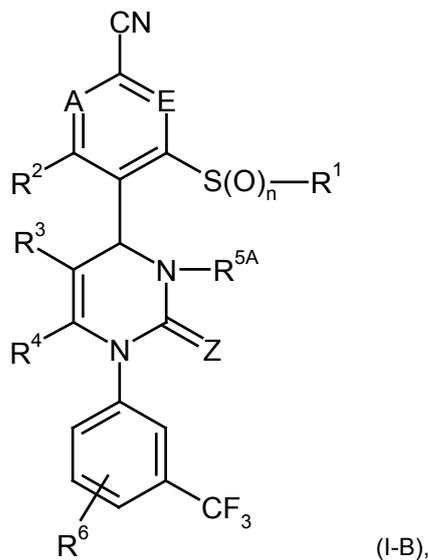
en la que

R<sup>5A</sup> tiene el significado de R<sup>5</sup> dado en las reivindicaciones 1 a 12, pero no representa hidrógeno,

y

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

10 para dar un compuesto de la fórmula (I-B)



en la que cada uno de A, E, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5A</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados dados anteriormente,

y el compuesto de la fórmula (I-A) o (I-B) obtenido de esta manera, dado el caso, se separa por procedimientos conocidos por el especialista en la técnica en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierte con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

15

14. Compuesto tal como se ha definido en una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

- 5 15. Compuesto tal como se ha definido en una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), de síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) y de fibrosis quística (FQ).
- 10 16. Compuesto tal como se ha definido en una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de bronquiectasia.
17. El uso de un compuesto tal como se ha definido en una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), de síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) y de fibrosis quística (FQ).
- 15 18. Medicamento que contiene un compuesto tal como se ha definido en una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, en combinación con uno o más coadyuvantes inertes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
19. Medicamento que comprende un compuesto tal como se ha definido en una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 en combinación con uno o más principios activos adicionales seleccionados entre el grupo de inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteasas de la matriz, estimuladores y activadores de la guanilato ciclasa soluble, análogos de prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de receptor beta-adrenérgico, anticolinérgicos y glucocorticoides.
- 20 20. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 18 ó 19 para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), de síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) y de fibrosis quística (FQ).
21. Medicamento según la reivindicación 18 ó 19 para el tratamiento y/o la prevención de bronquiectasia.
- 25 22. Uso de un medicamento tal como se ha definido en una o varias de las reivindicaciones 18 a 20 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de lesión pulmonar aguda (LPA), del síndrome disneico agudo (SDA), de enfisema pulmonar, de deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) y de fibrosis quística (FQ), o de un medicamento.

30