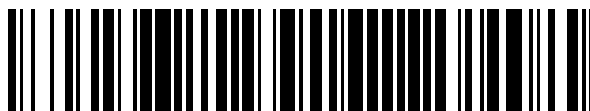


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 177**

51 Int. Cl.:

C07D 239/22	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) A61K 31/662	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	
C07D 403/12	(2006.01)	
C07D 405/06	(2006.01)	
C07D 413/06	(2006.01)	
C07D 417/06	(2006.01)	
C07F 9/6512	(2006.01)	
A61K 31/505	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2005 E 05707386 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea **22.11.2006 EP 1723121**

54 Título: **1,4-diaril-dihidropirimidin-2-onas y su uso como inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos**

30 Prioridad:

26.02.2004 EP 04004314

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

23.01.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GIELEN-HAERTWIG, HEIKE;
ALBRECHT, BARBARA;
KELDENICH, JÖRG;
LI, VOLKHART;
PERNERSTORFER, JOSEF;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ y
TELAN, LEILA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 177 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

1,4-diaril-dihidropirimidin-2-onas y su uso como inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos novedosos, a procedimientos para su preparación y a su uso en medicamentos, especialmente en el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio y desarrollo de la insuficiencia cardíaca.

La proteína fibrosa elastina, que comprende un porcentaje apreciable de todo el contenido de proteína en algunos tejidos, tales como las arterias, algunos ligamentos, los pulmones y el corazón, se puede hidrolizar o de otra manera destruir por un selecto grupo de enzimas clasificadas como elastasas. La elastasa de los leucocitos humanos (HLE, EC 3.4.21.37), también conocida como elastasa de los neutrófilos humanos (HNE), es una proteasa serina glicosilada fuertemente básica y se encuentra en los gránulos azurofílicos de los leucocitos polimorfonucleares humanos (PMN). La HNE se libera de los PMN activados y se ha involucrado causalmente en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. La HNE es capaz de degradar un amplio intervalo de proteínas de matriz que incluyen a la elastina y al colágeno y además de estas acciones en el tejido conectivo, la HNE tiene un amplio intervalo de acciones inflamatorias que incluyen la regulación positiva de la expresión del gen IL-8, la formación de edemas, la hiperplasia de las glándulas mucosas y la hipersecreción de mucosidad. También actúa como un mediador de la lesión tisular mediante la hidrólisis de las estructuras de colágeno, por ejemplo, en el corazón después del infarto agudo de miocardio o durante el desarrollo de una insuficiencia cardíaca, dañando de esta manera las células endoteliales, promoviendo la extravasación de los neutrófilos que se adhieren al endotelio e influenciando el procedimiento de adhesión en sí mismo.

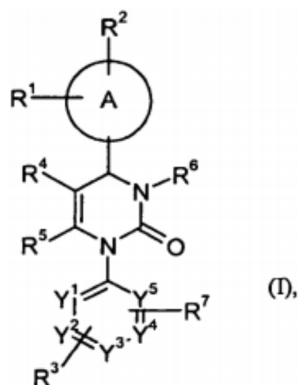
Las enfermedades pulmonares en las que se cree que la HNE desempeña un papel incluyen fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, que incluye el enfisema inducido por el tabaquismo, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y fibrosis quística. En las enfermedades cardiovasculares, la HNE se ve involucrada en la generación potenciada de la lesión tisular isquémica seguida de la disfunción del miocardio después del infarto agudo de miocardio y en los procedimientos de remodelación que suceden durante el desarrollo de la insuficiencia cardíaca. La HNE también se ha visto implicada causalmente en la artritis reumatoide, aterosclerosis, trauma cerebral, cáncer y afecciones relacionadas en las que se involucra la participación de los neutrófilos.

De esta manera, los inhibidores de la actividad de la HLE pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de un número de enfermedades inflamatorias, especialmente de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas [R.A. Stockley, Neutrophils and protease/antiprotease imbalance, *Am. J. Respir. Crit. Care* 160, S49-S52 (1999)]. Los inhibidores de la actividad de la HLE también pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento del síndrome de miocardio agudo, angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio y en los injertos en la revascularización de la arteria coronaria (CABG) [C.P. Tiefenbacher y col., Inhibition of elastase improves myocardial function after repetitive ischaemia and myocardial infarction in the rat heart, *Eur. J. Physiol.* 433, S563-S570 (1997); Dinerman y col., Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 15, 1559-1563 (1990)], en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca [S.J. Gilbert y col., Increased expression of promatrix metalloproteinase-9 and neutrophil elastase in canine dilated cardiomyopathy, *Cardiov. Res.* 34, S377-S383 (1997)] y en la aterosclerosis [Dollery y col., Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaque, *Circulation* 107, 2829-2836 (2003)].

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

El documento WO 03/053930 describe las 1,4-bis(hetero)aril-dihidropiridinas útiles como inhibidores de la HNE, particularmente en el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I)



en la que

A representa un fenilo o un anillo piridilo,
 R^1 y R^3 cada uno representa hidrógeno,
 R^2 representa flúor, cloro, bromo, nitro o ciano,
 R^4 representa

5

-alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con hasta dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxycarbonilo C_1-C_4 e hidroxycarbonilo,

10

-cicloalquilcarbonilo C_3-C_6 que puede estar sustituido con hasta dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, oxo, alcoxycarbonilo C_1-C_4 e hidroxycarbonilo,

15

-benzoilo que está sustituido con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4 , trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , trifluorometoxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 e hidroxycarbonilo,

20

-alcoxycarbonilo $C-C_4$ que está sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en benciloxi, benciloxycarbonilo, alcoxi C_1-C_4 , alcoxycarbonilamino C_1-C_4 , pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, en el que alcoxi C_1-C_4 está sustituido adicionalmente con alcoxycarbonilo C_1-C_4 ó con hidroxycarbonilo y en el que pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo están sustituidos adicionalmente con hidroxilo, oxo, alcoxycarbonilo C_1-C_4 ó hidroxycarbonilo,

25

-furalcarbonilo, oxazolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo o piridilcarbonilo cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, flúor, cloro, bromo, alcoxi C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 e hidroxycarbonilo y cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con alquilo C_1-C_4 ,

30

-mono o dialquilaminocarbonilo C_1-C_4 en los que el resto alquilo o al menos un resto alquilo, respectivamente, está sustituido con fenilo que por su parte puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales que seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , trifluorometoxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 y hidroxycarbonilo,

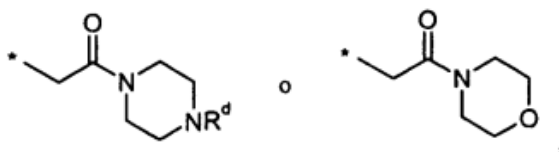
35

-piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, oxo, alcoxi C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 , benciloxycarbonilo, hidroxycarbonilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo y fenilo, en los que alquilo C_1-C_4 está sustituido adicionalmente con hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 ó hidroxycarbonilo y en los que fenilo puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , trifluorometoxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 e hidroxycarbonilo,

40

o
 -un grupo de fórmula $-C(=O)-NH-SO_2-R^b$ en la que R^b representa alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con trifluorometilo o R^b representa fenilo que puede estar sustituido con alquilo C_1-C_4 , flúor, cloro, bromo, ciano, nitro o trifluorometilo,

R^5 representa metilo,
 R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , mono o dialquilaminocarbonilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 ó alcoxycarbonilo C_1-C_4 , en el que alquilo C_1-C_4 y alcoxycarbonilo C_1-C_4 pueden estar sustituidos con un radical seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 , hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo C_1-C_4 , amino, mono y dialquilamino C_1-C_4 ó
 R^6 representa un resto de fórmula



45

en la que
 R^d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, o

R^6 representa un grupo de fórmula -T-U en la que

T representa un grupo -CH₂-

y

U representa

- 5 • fenilo, furilo u oxazolilo cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄ y un grupo de fórmula -V-W en la que V representa un enlace, un grupo -CH₂- ó un grupo -CH=CH- y W representa alcoxicarbonilo C₁-C₄ ó hidroxycarbonilo,
- 10 • un grupo de fórmula -C(=O)-NH-SO₂-R^f en la que R^f representa alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con trifluorometilo o R^f representa fenilo que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro o trifluorometilo, o
- un grupo de fórmula -C(=O)-NHR^h en la que R^h representa fenilo que puede estar sustituido con alcoxicarbonilo C₁-C₄ ó hidroxycarbonilo,

o

R⁶ representa

- 15 - cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar sustituido con alcoxicarbonilo C₁-C₄ ó hidroxycarbonilo,

o

- un grupo -CH=CH- que está sustituido con alcoxicarbonilo C₁-C₄ ó hidroxycarbonilo,

R⁷ representa trifluorometilo o nitro,

e

- 20 Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ cada uno representa CH.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden estar presentes en la forma de sus sales, hidratos y/o solvatos.

Las sales fisiológicamente aceptables se prefieren en el contexto de la presente invención.

- 25 Las sales fisiológicamente aceptables de acuerdo con la presente invención son sales no tóxicas que en general son accesibles mediante la reacción de los compuestos (I) con una base o un ácido inorgánico u orgánico usados de manera convencional para este fin. Los ejemplos no limitantes de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos (I) incluyen las sales de metales alcalinos, por ejemplo las sales de litio, potasio y sodio, las sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de magnesio y calcio, las sales de amonio cuaternario tales como, por ejemplo, las sales de trietil amonio, acetatos, sulfonatos de benceno, benzoatos, bicarbonatos, disulfatos, ditartratos,
- 30 boratos, bromuros, carbonatos, cloruros, citratos, dihidrocloruros, fumaratos, gluconatos, glutamatos, hexil resorcinatos, hidrobromuros, hidroccloruros, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lauratos, malatos, maleatos, mandelatos, mesilatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, nitratos, oleatos, oxalatos, palmitatos, pantotenatos, fosfatos, difosfatos, poligalacturonatos, salicilatos, estearatos, sulfatos, succinatos, tartratos, tosilatos, valeratos y otras sales usadas con fines medicinales.

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

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

- 40 La presente invención incluye tanto los enantiómeros o los diastereómeros individuales como los racematos o las mezclas diastereoméricas correspondientes de los compuestos de acuerdo con la presente invención y sus respectivas sales. Además, se incluyen todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos descritos anteriormente de acuerdo con la presente invención. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en los isómeros individuales mediante procedimientos cromatográficos. Los racematos se pueden resolver en los respectivos enantiómeros mediante procedimientos cromatográficos sobre las fases quirales o mediante resolución.

- 45 En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, si no se indica en contra, tienen en general el siguiente significado:

- 50 Alquilo en general representa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo. Lo mismo se aplica a los radicales tales como alcoxi, alquilamino, alquiltio, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino y similares.

Alcanodiilo en general representa un radical alcano divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen 1,2-etileno, 1,3-propileno, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, 1,4-butileno, butano-1,3-diilo, butano-2,4-diilo, pentano-2,4-

diilo, 2-metil-pentano-2,4-diilo.

Alquenodiilo en general representa un radical alqueno divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono y hasta tres dobles enlaces. Los ejemplos no limitantes incluyen eteno-1,2-diilo, eteno-1,1-diilo, propeno-1,1-diilo, propeno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, propeno-3,3-diilo, propeno-2,3-diilo, but-2-eno-1,4-diilo, 1,3-butadieno-1,4-diilo, pent-2-eno-1,4-diilo, hex-2-eno-1,4-diilo.

Alcoxi ilustrativa y preferentemente representa metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Arialcoxi y fenilalcoxi en general representa un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que está sustituido con un grupo arilo o fenilo, respectivamente. Los ejemplos no limitantes incluyen benciloxi, naftilmetoxi, 1-feniletoxi, 2-feniletoxi, 2-naftiletoxi, 3-fenilpropoxi, 4-fenilbutoxi. Lo mismo se aplica al radical fenilalcoxicarbonilo.

Alquenoxi ilustrativa y preferentemente representa aliloxi, but-2-en-1-oxi, pent-3-en-1-oxi y hex-2-en-1-oxi.

Alquilcarbonilo en general representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono que tiene una función carbonilo en la posición de enlace. Los ejemplos no limitantes incluyen formilo, acetilo, n-propionilo, n-butililo, isobutililo, pivaloilo, n-hexanoilo.

Alquilcarbonilamino en general representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono que tiene una función carbonilamino (-CO-NH-) en la posición de enlace y que está unido al grupo carbonilo. Los ejemplos no limitantes incluyen formilamino, acetilamino, n-propionilamino, n-butililamino, isobutililamino, pivaloilamino, n-hexanoilamino.

Alcoxycarbonilo ilustrativa y preferentemente representa metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, n-pentoxycarbonilo y n-hexoxycarbonilo.

Alquenoxycarbonilo ilustrativa y preferentemente representa aliloxycarbonilo, *but-2-en-1-oxycarbonilo, pent-3-en-1-oxycarbonilo y hex-2-en-1-oxycarbonilo.

Alquilamino representa un radical alquilamino que tiene uno o dos residuos alquilo (seleccionados independientemente), que ilustrativa y preferentemente representa metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-terc-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

Alquilaminocarbonilo representa un radical alquilaminocarbonilo que tiene uno o dos residuos alquilo (seleccionados independientemente), que ilustrativa y preferentemente representa metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-isopropil-N-n-propilaminocarbonilo, N-terc-butil-N-metilaminocarbonilo, N-etil-N-n-pentilamino-carbonilo y N-n-hexil-N-metilaminocarbonilo.

Alquilsulfonilo en general representa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono que tiene una función sulfonilo en la posición de unión. Los ejemplos no limitantes incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo.

Cicloalquilo en general representa un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 8, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Lo mismo se aplica a los radicales tales como cicloalquilcarbonilo.

Arilo en general representa un radical carbocíclico aromático de mono a tricíclico que tiene de 6 a 14, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono, que ilustrativa y preferentemente representa fenilo, naftilo y fenantrenilo. Lo mismo se aplica a los radicales tales como arilcarbonilo, arilalcoxi y arilaminocarbonilo.

Arilcarbonilo ilustrativa y preferentemente representa benzoilo y naftoilo.

Arilaminocarbonilo ilustrativa y preferentemente representa fenilaminocarbonilo y naftilaminocarbonilo.

Heteroarilo en sí y en heteroarilcarbonilo en general representa un radical aromático mono o bicíclico que tiene de 5 a 10 y preferentemente 5 ó 6 átomos en el anillo y hasta 5 y preferentemente hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en S, O y N, que ilustrativa y preferentemente representan tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

Heteroarilcarbonilo ilustrativa y preferentemente representa tienilcarbonilo, furilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, isotiazolilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirimidilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, indolilcarbonilo, indazolilcarbonilo, benzofuranilcarbonilo, benzotienilcarbonilo, quinolinilcarbonilo, isoquinolinilcarbonilo.

5 Heterociclilo en sí y en heterocicililcarbonilo en general representa un radical heterocíclico no aromático mono o policíclico, preferentemente mono o bicíclico que tiene de 4 a 10 y preferentemente de 5 a 8 átomos en el anillo y hasta 3 y preferentemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO₂. Los radicales heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Se da preferencia a los radicales heterociclilo saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros que
10 tienen hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, tales como ilustrativa y preferentemente tetrahidrofurano-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, pínolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, perhidroazepinilo.

15 Heterocicililcarbonilo ilustrativa y preferentemente representa tetrahidrofurano-2-carbonilo, 1,3-dioxolan-4-carbonilo, pirrolidin-1-carbonilo, pirrolidin-2-carbonilo, pirrolidin-3-carbonilo, pirrolincarbonilo, piperidincarbonilo, morfolincarbonilo, perhidroazepincarbonilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando se indica que Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ representan CH o N, CH también significará un átomo de carbono del anillo, que está sustituido con un sustituyente R³ ó R⁷.

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

20 En otra realización preferida análogamente, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que A es fenilo o piridilo.

En otra realización preferida análogamente, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R¹ es hidrógeno.

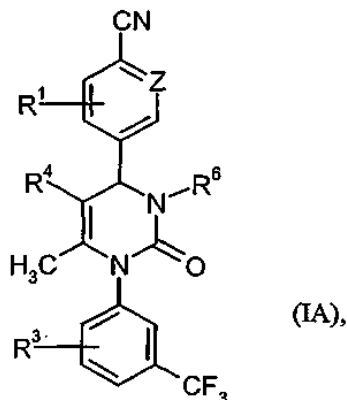
25 En otra realización preferida análogamente, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R² es ciano, especialmente en la que A es fenilo o piridilo y R² es ciano situado en la posición para relativa al anillo central de dihidropirimidinona.

En otra realización preferida análogamente, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R³ es hidrógeno.

30 En otra realización preferida análogamente, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R⁵ es metilo.

En otra realización preferida análogamente, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R⁷ es trifluorometilo o nitro, especialmente en la que R⁷ es trifluorometilo situado en la posición meta relativa al anillo central de dihidropirimidinona.

35 En otra realización preferida particular y análogamente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (IA)

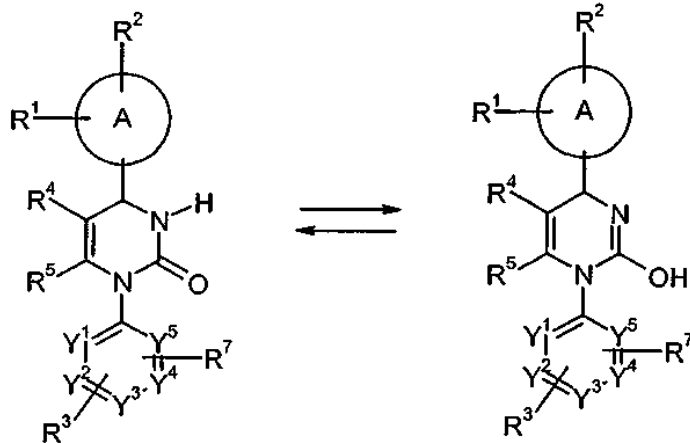


en la que

Z representa CH o N, y

R¹, R³, R⁴ y R⁶ tienen el significado que se ha indicado anteriormente.

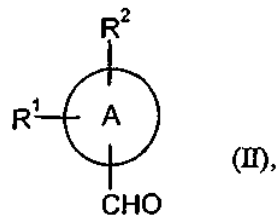
Los compuestos de la presente invención, en los que R⁶ es hidrógeno, se pueden enolizar a las correspondientes hidroxiamidinas:



5

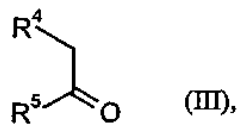
En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I) ó (IA), respectivamente.

Los compuestos de fórmula general (I) ó (IA), respectivamente, se pueden sintetizar por condensación de los compuestos de fórmula general (II)



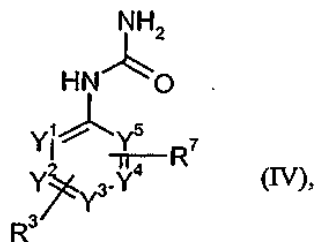
10

en la que A, R¹ y R² tienen el significado que se ha indicado anteriormente, con los compuestos de fórmula general (III)



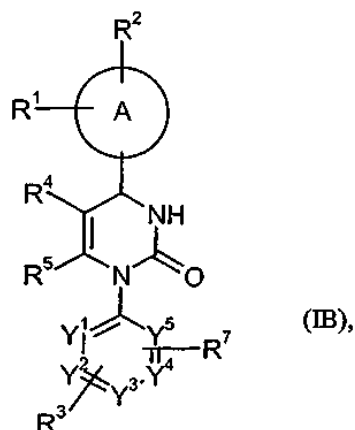
15

en la que R⁴ y R⁵ tienen el significado que se ha indicado anteriormente, y los compuestos de fórmula general (IV)



en la que R³, R⁷ y de Y¹ a Y⁵ tienen el significado que se ha indicado anteriormente, en presencia de un ácido o de un anhídrido de ácido en una reacción de tres componentes / una etapa o

secuencialmente para dar los compuestos de fórmula general (IB)



5 en la que A, de R¹ a R⁵, R⁷ y de Y¹ a Y⁵ tienen el significado que se ha indicado anteriormente, opcionalmente seguido, en el caso de que R⁶ no represente hidrógeno, de la reacción de los compuestos de fórmula general (IB) con los compuestos de fórmula general (V)



en la que

R^{6*} tiene el significado de R⁶ como se ha indicado anteriormente, pero no representa hidrógeno, y X representa un grupo saliente, tal como halógeno, tosilato, mesilato o sulfato,

10 en presencia de una base.

Los disolventes adecuados para el procedimiento (II) + (III) + (IV) → (IB) son generalmente disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de reacción. Éstos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil t-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahydrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o t-butanol o hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, o halógeno-hidrocarburos tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. También es posible usar las mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente.

Se prefiere para el procedimiento tetrahydrofurano o dioxano.

20 Los ácidos adecuados para el procedimiento (II) + (III) + (IV) → (IB) son generalmente ácidos inorgánicos u orgánicos o anhídridos de ácido. Éstos preferentemente incluyen ácidos carboxílicos, tales como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético, ácidos sulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácidos o anhídridos fosfórico o fosfónico, tales como ácido polifosfórico o anhídrido de ácido propanofosfónico. Se da preferencia al éster de etilo del ácido polifosfórico. El ácido se emplea en una cantidad de 0,25 mol a 100 mol, relativo a 1 mol del compuesto de fórmula general (III).

25 El procedimiento en general se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de + 20 °C a + 150 °C, preferentemente de + 60 °C a + 100 °C.

El procedimiento generalmente se lleva a cabo a una presión normal. Sin embargo, también es posible llevarlo a cabo a una presión elevada o una presión reducida (por ejemplo en un intervalo de 50 a 500 kPa).

30 Los disolventes adecuados para el procedimiento (IB) + (V) → (I) son generalmente disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de reacción. Éstos incluyen éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahydrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno o halógeno-hidrocarburos tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano o clorobenceno. También es posible usar las mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente. Se prefiere para el procedimiento tetrahydrofurano o dimetilformamida.

35 Las bases adecuadas para el procedimiento (IB) + (V) → (I) son generalmente bases inorgánicas u orgánicas. Éstas incluyen preferentemente carbonatos alcalinos tales como carbonato o hidrogenocarbonato sódico o potásico, aminas cíclicas tales como, por ejemplo, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina ó 4-N,N-dimetilaminopiridina ó

trialquilaminas (C₁-C₄) tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina o hidruros alcalinos tales como hidruro sódico o potásico. Se da preferencia al carbonato potásico o al hidruro sódico. La base se emplea en una cantidad de 0,1 mol a 10 mol, preferentemente de 1 mol a 3 mol, relativo a 1 mol del compuesto de fórmula general (IV).

- 5 El procedimiento en general se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 0 °C a + 150 °C, preferentemente de + 20 °C a + 80 °C, especialmente a temperatura ambiente.

El procedimiento generalmente se lleva a cabo a una presión normal. Sin embargo, también es posible llevarlo a cabo a una presión elevada o una presión reducida (por ejemplo en un intervalo de 50 a 500 kPa).

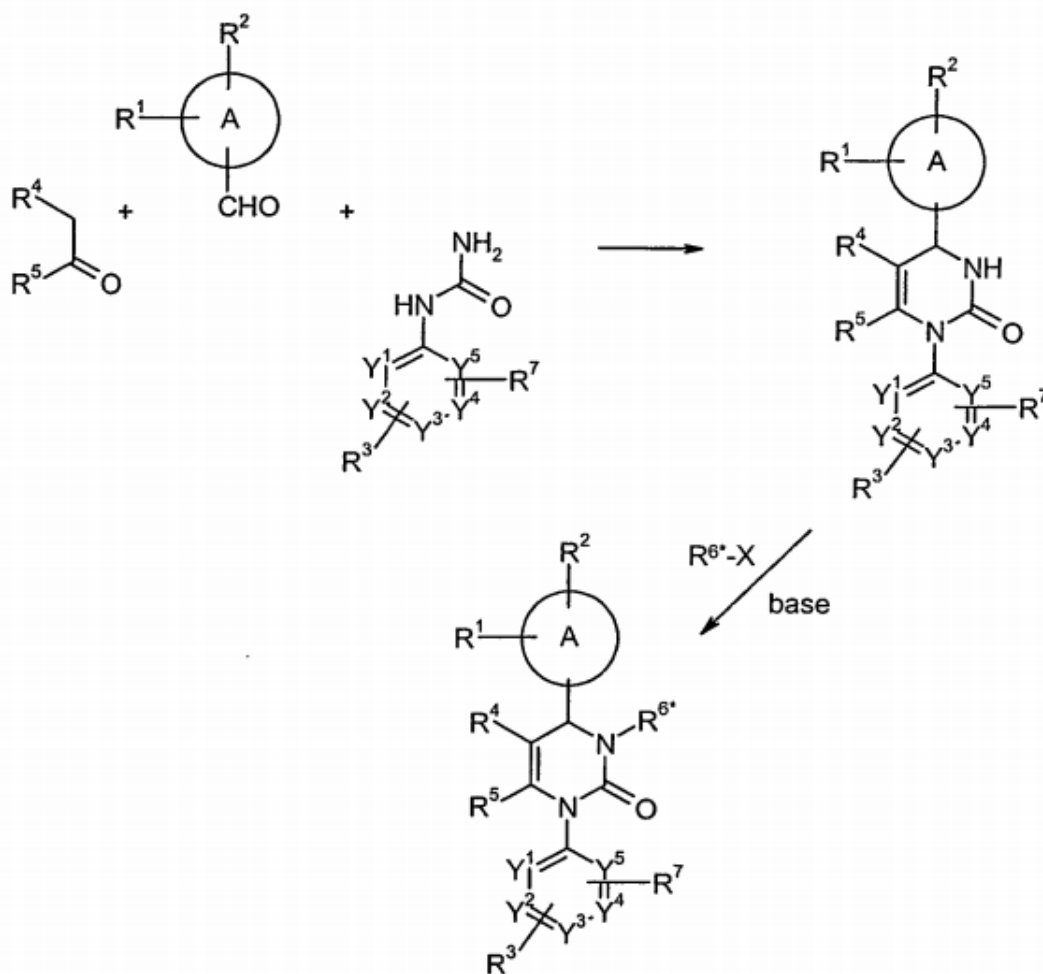
- 10 Los compuestos de fórmulas generales (II), (III), (IV) y (V) se conocen *per se* o se pueden preparar mediante los procedimientos habituales.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar, si es necesario, mediante las transformaciones del grupo funcional de los sustituyentes individuales, especialmente aquéllos que se han enumerado como R⁴ y R⁵, de los compuestos de fórmula general (I) obtenidos mediante el procedimiento que se ha descrito anteriormente. Estas transformaciones se llevan a cabo usando procedimientos sintéticos estándar, por ejemplo por esterificación, división / hidrólisis del éster, formación de amidas, hidrogenación catalítica, reacciones de alquilación y/o acoplamiento de arilo.

- 15

El procedimiento que se ha mencionado anteriormente se puede ilustrar mediante el siguiente esquema:

Esquema



- 20 Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan un espectro de actividad farmacológica y farmacocinética útil, imprevisible. Son por lo tanto adecuados para su uso como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos en los seres humanos y en los animales.

Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención muestran una actividad inhibitoria de la elastasa de los neutrófilos humana (HNE) y son por lo tanto adecuados para la preparación de medicamentos para el tratamiento

de las enfermedades asociadas con la actividad de la HNE. Pueden de este modo proporcionar un tratamiento eficaz de los procedimientos inflamatorios agudos y crónicos, tales como artritis reumatoide, aterosclerosis y especialmente de las enfermedades pulmonares aguda y crónica, tales como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), en particular el enfisema pulmonar, que incluye el enfisema inducido por tabaquismo y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), bronquitis crónica y bronquiectasia. Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar adicionalmente un tratamiento eficaz para las enfermedades isquémicas cardiovasculares tales como síndrome coronario agudo, infarto de miocardio agudo, angina de pecho inestable y estable, injertos en la revascularización de la arteria coronaria (CABG) y desarrollo de la insuficiencia cardíaca, por la aterosclerosis, enfermedad valvular mitral, defectos septales atriales, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), inflamación después de la cirugía a corazón abierto y por hipertensión pulmonar. También pueden demostrar su utilidad para un tratamiento eficaz de la artritis reumatoide, artritis inflamatoria aguda, cáncer, pancreatitis aguda, colitis ulcerosa, enfermedad periodontal, síndrome de Chury-Strauss, dermatitis atópica aguda y crónica, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, pénfigo ampollar, sepsis, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática, enfermedad de Behcet, sinusitis alérgica fúngica, sinusitis alérgica, enfermedad de Crohn, enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, pielonefritis aguda, enfermedades colorrectales, otitis media supurativa crónica, úlceras venosas crónicas en las piernas, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones bacterianas y víricas, trauma cerebral, apoplejía y otras afecciones en las que se ve involucrada la participación de los neutrófilos.

La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, preferentemente junto con uno o más excipientes o sustancias vehículo farmacológicamente seguros y también su uso para los fines que se han mencionado anteriormente.

El componente activo puede actuar por vía sistémica y/o por vía local. Con este fin, se puede aplicar de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntival, ótica o como un implante.

Para estas vías de aplicación, el componente activo se puede administrar en las formas de aplicación adecuadas.

Las formas de aplicación oral útiles incluyen las formas de aplicación que liberan el componente activo rápidamente y/o en la forma modificada, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos y recubiertos, por ejemplo con un recubrimiento entérico), cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones y aerosoles.

La aplicación parenteral se puede llevar a cabo evitando una etapa de absorción (por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intracardial, por vía intraespinal o por vía intralumbal) o con la inclusión de una absorción (por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intracutánea, por vía percutánea o por vía intraperitoneal). Las formas de aplicación parenteral útiles incluyen las preparaciones para la inyección y para la infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

Las formas adecuadas para otras vías de aplicación incluyen por ejemplo las formas farmacéuticas inhalatorias (que incluyen los inhaladores de polvo, los nebulizadores), las gotas /disoluciones nasales, los pulverizadores; los comprimidos o las cápsulas para su administración por vía lingual, sublingual o bucal, los supositorios, las preparaciones para los oídos y los ojos, las cápsulas vaginales, las suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), las suspensiones lipofílicas, las pomadas, las cremas, la leche, los concentrados, los polvos de uso externo o los implantes.

Los componentes activos se pueden convertir en sus formas de aplicación enumeradas de una manera conocida en sí. Esto se lleva a cabo usando excipientes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Estos incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulgentes (por ejemplo dodecil sulfato sódico), agentes de dispersión (por ejemplo polivinilpirrolidona), biopolímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como el ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como óxidos de hierro) o correctores del sabor y/o del olor.

Para uso en seres humanos, en el caso de la administración oral, es recomendable administrar dosis de 0,001 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,01 mg/kg a 20 mg/kg. En el caso de la administración parenteral, tal como, por ejemplo, por vía intravenosa o por vía de las membranas mucosas por vía nasal, por vía bucal o por inhalación, es recomendable el uso de dosis de 0,001 mg/kg a 0,5 mg/kg.

A pesar de esto, en determinadas circunstancias puede ser necesario alejarse de las cantidades que se han mencionado, a saber, en función del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual hacia el componente activo, la manera de preparación y el tiempo o intervalo en el que tiene lugar la aplicación. Puede ser suficiente, por ejemplo en algunos casos, usar menos de la cantidad mínima que se ha mencionado anteriormente mientras que en otros casos se tendrá que superar el límite superior que se ha mencionado. En el caso de la aplicación de cantidades superiores, puede ser aconsejable dividir las en una pluralidad de dosis individuales distribuidas durante el día.

Los porcentajes en los ensayos y en los ejemplos que siguen son, a menos que se indique lo contrario, en peso; las partes son en peso. Cada una de las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y concentraciones que se han presentado para las disoluciones líquido/líquido se basan en el volumen.

A. Evaluación de la actividad fisiológica

- 5 El potencial de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de la elastasa de los neutrófilos se puede demostrar, por ejemplo, usando los siguientes ensayos:

I. Ensayos de enzimas de la elastasa de los neutrófilos humanos (HNE) *in vitro*

Contenidos del ensayo:

tampón de ensayo: tampón HEPES-NaOH 0,1 M, pH 7,4, NaCl 0,5 M, albúmina de suero bovino al 0,1% (p/v);

- 10 concentración adecuada (véase a continuación) de HNE (18 U/mg liofil., N° 20927.01, SERVA Electroforesis GmbH, Heidelberg, Alemania) en el tampón de ensayo;

concentración adecuada (véase a continuación) del sustrato en el tampón de ensayo;

concentración adecuada de los compuestos del ensayo diluidos con el tampón de ensayo a partir de una disolución madre 10 mM en DMSO.

15 **Ejemplo I-A**

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

20 En este protocolo, se usa el sustrato de elastasa MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (N° 324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). La disolución del ensayo se prepara mezclando 10 µl de dilución del compuesto del ensayo, 20 µl de dilución de enzima HNE (concentración final 8 - 0.4 µU/ml, como rutina 2,1 µU/ml) y 20 µl de dilución de sustrato (concentración final 1 mM - 1 µM, como rutina 20 µM), respectivamente. La disolución se incuba durante 0 - 2 horas a 37 °C (como rutina una hora). La fluorescencia del AMC liberado debido a la reacción enzimática se mide a 37 °C (spectra fluor de TECAN más lector de placas). La tasa de aumento de la fluorescencia (ex. 395 nm, em. 460 nm) es proporcional a la actividad de la elastasa. Se determinan los valores de la CI_{50} mediante representaciones de RFU frente a [I]. Se determinan los valores K_m y $K_{m(ap.)}$ mediante representaciones de Lineweaver-Burk y se convierten en valores K_i mediante representaciones de Dixon.

25 Los ejemplos de preparación tienen valores de CI_{50} dentro del intervalo 5 nM - 5 µM en este ensayo. Se proporcionan los datos representativos en la Tabla 1:

30 Tabla 1

Ejemplo N°	CI_{50} [nM]
1	20
5	5
6	200
14	1000
21	130
43	23
45	20
69	50
73	1000
78	50

Ejemplo I-B

Inhibición de HNE *in vitro* usando un sustrato de elastina fluorogénico, insoluble (señal de lectura discontinua, formato del ensayo 96 MTP):

En este protocolo, se usa el sustrato de elastasa elastina-fluoresceína (Nº 100620, ICN Biomedicals GmbH, Eschwege, Alemania). La disolución de ensayo se prepara mezclando 3 µl de dilución del compuesto del ensayo, 77 µl de dilución de enzima HNE (concentración final 0,22 U/ml – 2,2 mU/ml, como rutina 21,7 µU/ml) y 80 µl de suspensión del sustrato (concentración final 2 mg/ml). La suspensión se incuba durante 0 - 16 horas a 37 °C (como rutina cuatro horas) en condiciones de ligera agitación. Para detener la reacción enzimática, se añaden a la disolución del ensayo 160 µl de ácido acético 0,1 M (concentración final 50 mM). La elastina-fluoresceína polimérica se separa por centrifugación (centrífuga Eppendorf 5804, 3000 rpm, 10 min). Se transfiere el sobrenadante a una nueva MTP y se mide la fluorescencia de la fluoresceína peptídica liberada debido a la reacción enzimática (lector de placas Fluostar de BMG). La tasa de fluorescencia (ex. 490 nm, em. 520 nm) es proporcional a la actividad de la elastasa. Los valores de la CI_{50} se determinan mediante representaciones de RFU frente a [I].

II. Ensayos de neutrófilos humanos *in vitro*

Ejemplo II-A

Ensayo de elastólisis de PMN *in vitro*:

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

Se recubre con la elastina tritiada, en suspensión, una placa de 96 pocillos con 10 µg por cada pocillo. Los compuestos del ensayo y de referencia [ZD-0892 (J. Med. Chem. 40, 1876-1885, 3173-3181 (1997), documento WO 95/21855) y el inhibidor de la $\alpha 1$ proteasa ($\alpha 1PI$)] se añaden a los pocillos en las concentraciones apropiadas. Los PMN humanos se separan de la sangre venosa periférica de donantes sanos y se vuelve a suspender en los medios de cultivo. Se añaden los neutrófilos a los pocillos recubiertos en concentraciones que oscilan entre 1×10^6 y 1×10^5 células por pocillo. La elastasa pancreática porcina (1,3 µM) se usa como control positivo para el ensayo y la $\alpha 1PI$ (1,2 µM) se usa como inhibidor positivo de la elastasa de los neutrófilos. El control celular es PMN sin compuesto a cada densidad celular apropiada. Las células más los compuestos se incuban en un incubador humidificado a 37 °C durante 4 horas. Se centrifugan las placas para permitir solamente la cosecha de las células sobrenadantes. Se transfiere el sobrenadante en volúmenes de 75 µl a los pocillos correspondientes de una placa Lumaplate™ de 96 pocillos (placas sólidas de recuento de centelleo). Las placas se secan hasta que no hay líquido visible en los pocillos y se leen en un contador beta durante 3 minutos por cada pocillo.

La elastólisis de la elastina 3H da como resultado un aumento en los recuentos en el sobrenadante. Una inhibición de esta elastólisis muestra una disminución, a partir del control celular, del tritio en el sobrenadante. $\alpha 1PI$ dio una inhibición de $83,46 \pm 3,97\%$ (media \pm e.t.m.) a 1,2 µM ($n = 3$ donantes diferentes a 3.6×10^5 células por cada pocillo). Los valores de la CI_{50} se obtuvieron para el compuesto de referencia ZD-0892 de $45,50 \pm 7,75$ nM (media \pm e.t.m.) ($n = 2$ donantes diferentes a 3.6×10^5 células por cada pocillo).

Dado que ZD-0892 es un inhibidor selectivo de la elastasa de PMN junto con los datos a partir de la inhibición de $\alpha 1PI$, estos resultados indican que la mayoría de la degradación de la elastina por PMN se debe a la liberación de la elastasa de los neutrófilos y no a otra enzima elastolítica tales como las metaloproteasas de matriz (MMP). Los compuestos de la presente invención se evalúan por su actividad inhibitoria en este modelo dependiente de HNE de la elastólisis de los neutrófilos.

Ejemplo II-B

40 Inhibición *in vitro* de la elastasa unida a la membrana:

La medida de la inhibición de la elastasa unida a las membranas neutrófilas se lleva a cabo usando un ensayo de neutrófilos humanos. Los neutrófilos se estimulan con LPS a 37 °C durante 35 min y después se centrifugan a 1600 rpm. Posteriormente, la elastasa unida a la membrana se fija a los neutrófilos con paraformaldehído al 3% y glutaraldehído al 0,25% durante 3 min a 4 °C. Después los neutrófilos se centrifugan y se añaden el vehículo y el compuesto a evaluar, seguido de la adición del sustrato MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC 200 µM (Nº 324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Seguido de una incubación durante 25 min a 37 °C, la reacción finaliza con PMSF (fluoruro de fenilmetanosulfonilo) y se lee la fluorescencia a ex: 400 nm y em: 505 nm. Los valores de la CI_{50} se determinan por la interpolación a partir de las representaciones de la fluorescencia relativa frente a la concentración del inhibidor.

50 III. Modelos *in vivo*

Ejemplo III-A

Modelo *in vivo* de la lesión pulmonar aguda en la rata:

La instilación de la elastasa de los neutrófilos humanos (HNE) en el pulmón de rata produce un daño pulmonar agudo. La extensión de esta lesión se puede evaluar midiendo la hemorragia pulmonar.

Las ratas se anestesian con Hypnorm/Hypnovel/agua y se instilan con HNE o con disolución salina administrada por micropulverización en los pulmones. Los compuestos del ensayo se administran por inyección intravenosa, por alimentación oral por sonda o por inhalación en periodos de tiempo establecidos antes de la administración de la HNE. Sesenta minutos después de la administración de la elastasa, los animales se sacrifican con una sobredosis de anestésico (pentobarbitona sódica) y se lavan los pulmones con 2 ml de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) heparinizada. El volumen de lavado broncoalveolar (BAL) se registra y las muestras se conservan en hielo. Cada muestra de BAL se centrifuga a 900 r.p.m. durante 10 minutos a 4 – 10 °C. Se desecha el sobrenadante y se vuelve a suspender de sedimento celular en PBS y la muestra se vuelve a centrifugar. El sobrenadante se desecha de nuevo y el sedimento celular se vuelve a suspender en 1 ml de bromuro de cetiltrimetil-amonio al 0,1% (CTAB) / PBS para lisar las células. Las muestras se congelan hasta que se ensaya el contenido en sangre. Antes del ensayo de hemorragia las muestras se descongelan y se mezclan. Se colocan 100 µl de cada muestra en un pocillo diferente de una placa de 96 pocillos de fondo plano. Se ensayan todas las muestras por duplicado. Se incluyen 100 µl de CTAB/PBS al 0,1% como blanco. Se mide la absorbancia de los contenidos del pocillo a 415 nm usando un espectrofotómetro. Se construye una curva estándar midiendo la DO a 415nm de las diferentes concentraciones de sangre en CTAB/PBS al 0,1%. Los valores del contenido de sangre se calculan mediante la comparación con la curva estándar (incluidos en cada placa) y se normalizan para el volumen de fluido de BAL recuperado.

Los compuestos de la presente invención se evalúan por vía intravenosa, por vía oral o por inhalación para su actividad inhibitoria en este modelo de hemorragia inducida por HNE en la rata.

Ejemplo III-B

Modelo *in vivo* del infarto agudo de miocardio en la rata:

Los inhibidores de la elastasa se ensayan en un modelo de infarto con hilo en rata. Las ratas Wistar macho (con un peso > 300 g) reciben 10 mg/kg de aspirina 30 minutos antes de la cirugía. Se anestesian con isoflurano y se ventilan (120-130 apoplejías/min, 200-250 µl de volumen por apoplejía; MiniVent Tipo 845, Hugo Sachs Elektronik, Alemania) durante toda la cirugía. Después de una toracotomía en la parte izquierda en el cuarto espacio intercostal, se abre el pericardio y se exterioriza el corazón brevemente. Se enrolla un hilo alrededor de la arteria coronaria izquierda (LAD) sin ocluir la arteria. El hilo se pasa por debajo de la piel hasta el cuello del animal. Se cierra el tórax y se deja al animal su recuperación durante 4 días. En el quinto día, las ratas se anestesian con éter durante 3 minutos y el hilo se anuda y la LAD se obstruye en un control por ECG. Los compuestos del ensayo se administran antes o después de la oclusión de la LAD por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa (en embolada o por infusión permanente). Después de 1 una hora de oclusión, se vuelve abrir el hilo para permitir la reperfusión. Se extirpan los corazones y se determinan los tamaños del infarto 48 horas después mediante la tinción de los corazones reocuidos con azul de Evans, seguido por tinción con TTC (cloruro de trifeníltetrazolio) en secciones de corazón de 2 mm. Las áreas normóxicas (tejido no ocluido) se tiñen de azul, las áreas isquémicas (tejido ocluido pero superviviente) se tiñen de rojo y las áreas necróticas (tejido ocluido muerto) permanecen blancas. Cada sección del tejido se explora y se determinan los tamaños del infarto por planimetría por ordenador.

B. Ejemplos

Abreviaturas:

ac.	acuoso
c	concentración
40 conc.	concentrado
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EI	ionización por impacto de electrones (para MS)
ESI	ionización por electronebulización (para MS)
45 h	hora u horas
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LC-MS	cromatografía líquida acoplada con espectroscopía de masas
min	minuto o minutos
Pf.	punto de fusión
50 MS	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
del t.	del teórico (rendimiento)
RP	fase inversa (para HPLC)
T _r	tiempo de retención (para HPLC)
55 THF	tetrahidrofurano

Procedimientos generales:

Todas las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de argón, a menos que se indique lo contrario. Los disolventes que se usan se adquieren en Aldrich sin purificación adicional. 'Gel de Sílice' o 'Sílice' se refiere a gel de Sílice 60

(0,040 mm-0,063 mm) de la empresa Merck KGaA. Los puntos de fusión se obtienen con un Büchi 512 ó con un dispositivo de punto de fusión similar y están sin corregir.

Los compuestos purificados por HPLC preparativa se purifican en una columna RP18 con acetonitrilo y agua como eluyente, usando un gradiente de 1:9 a 9:1.

5 *Procedimientos LC-MS/HPLC:*

Procedimiento 1 HPLC

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml HClO₄/l agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min B al 2% → 0,5 min B al 2% → 4,5 min B al 90% → 9 min B al 90%; flujo: 0,75 ml/min; horno: 30 °C; detección UV: 210 nm.

10 **Procedimiento 2 LC-MS**

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Grom-Sill20 ODS-4 HE, 50 mm x 2,0 mm, 3 µm; eluyente A: 1 l de agua + 1 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 1 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min A al 100% → 0,2 min A al 100% → 2,9 min A al 30% → 3,1 min A al 10% → 4,5 min A al 10%; horno: 55 °C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

15 **Procedimiento 3 LC-MS**

Instrumento MS: Micromass ZQ; Instrumento HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min A al 90% → 2,5 min A al 30% → 3,0 min A al 5% → 4,5 min A al 5%; flujo: 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.

20 **Procedimiento 4 HPLC**

Instrumento MS: Micromass ZQ; Instrumento HPLC: HP 1100 Series con detección DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min A al 90% → 2,5 min A al 30% → 3,0 min A al 5% → 4,5 min A al 5%; flujo: 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 5 LC-MS**

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min A al 90% → 2,5 min A al 30% → 3,0 min A al 5% → 4,5 min A al 5%; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min, 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

30

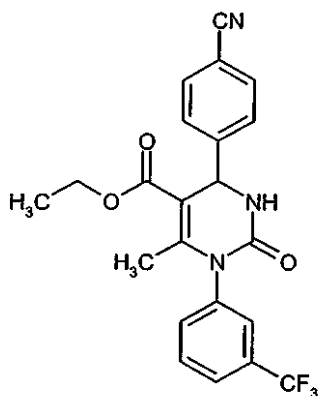
Procedimiento 6 HPLC

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml HClO₄/l agua, eluyente 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%; flujo: 0,75 ml/min; horno: 30 °C; detección UV: 210 nm.

35 *Materiales de Partida e Intermedios:*

Ejemplo 1A

4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato de etilo



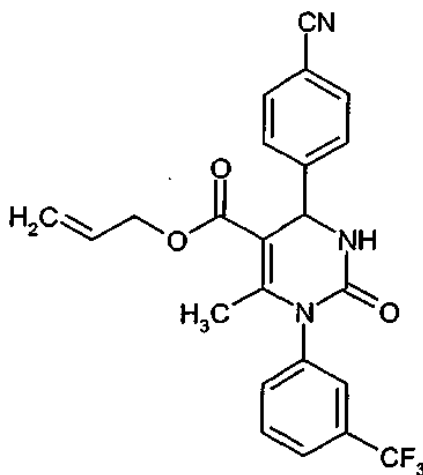
- 5 Se suspenden 7,0 g (34,29 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 8,99 g (68,58 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 8,92 g (68,58 mmol) de 3-oxobutanoato de etilo y 20 g del éster de etilo del ácido polifosfórico en 250 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 13,4 g (91% del t.)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,1 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 4,0 (c, 2H), 5,4 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 3H), 7,9 (m, 2H), 8,4 (d, 1H) ppm.

10 **Ejemplo 2A.**

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



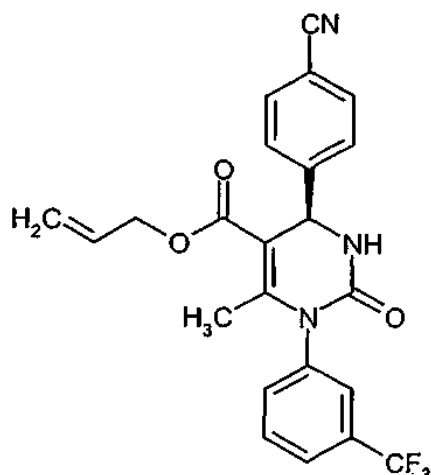
- 15 Se disuelven 45,0 g de polifosfato de etilo en 150 ml de dioxano, 15,0 g (73,5 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil] urea, 19,3 g (147 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 20,9 g (147 mmol) de acetoacetato de alilo se añaden y la mezcla se agita a reflujo durante una noche. Los volátiles se evaporan *al vacío*, el resto se disuelve en acetato de etilo y se lava secuencialmente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, hidrogenosulfito sódico y cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo).

- 20 Rendimiento: 18,4 g (50% del t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,08 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 5,05 - 5,18 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 5,82 (dddd, 1H), 7,54 - 7,92 (m, 8H), 8,41 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 3A

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



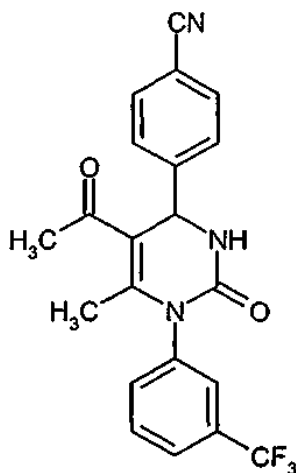
Los enantiómeros del Ejemplo 2A se separan por HPLC preparativa en una fase quiral [selector de gel de sílice quiral en base al monómero *N*-metacriloil-L-leucina-1-mentilamida, cf. documento EP-A-379 917; 250 mm x 20 mm; eluyente: acetato de etilo → metanol → acetato de etilo; flujo 50 ml/min; temperatura 24 °C; detección 280 nm].

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,08 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 5,05 - 5,18 (m, 2H), 5,41 (d, 1H), 5,82 (dddd, 1H), 7,54 - 7,92 (m, 8H), 8,41 (d, 1H) ppm.

[α]_D²⁰ = + 25,9 ° (λ = 589 nm, metanol, c = 540 mg / 100 ml).

Ejemplo 4A

4-[5-Acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil]-benzonitrilo



10

Se suspenden 30 g (147 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 19,3 g (147 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 14,7 g (147 mmol) de 2,4-pentanodiona en 300 ml de tetrahidrofurano y se añaden 90 g del éster de etilo del ácido polifosfórico. La mezcla se agita a reflujo durante 4 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se retira al vacío, *el resto* se disuelve en acetato de etilo y se lava secuencialmente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo).

15

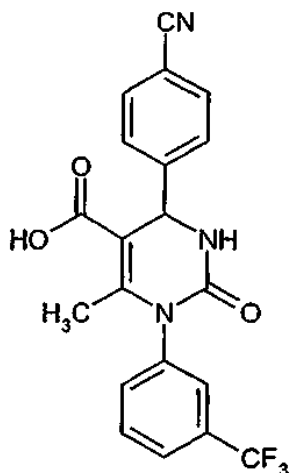
Rendimiento: 16,8 g (29% del t.)

20

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,0 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 5,5 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,5 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 5A

Ácido 4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidina-carboxílico

**Procedimiento A:**

- 5 Se disuelven 3 g (7 mmol) del Ejemplo 1A en una mezcla de 50 ml de agua y 100 ml de hidróxido potásico al 5% en etanol. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con diclorometano/metanol como eluyente.

Rendimiento: 1,27 g (45% del t.)

- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,0 (s, 3H), 5,4 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 3H), 8,3 (d, 1H), 12,5 (s, 1H) ppm.

Procedimiento B:

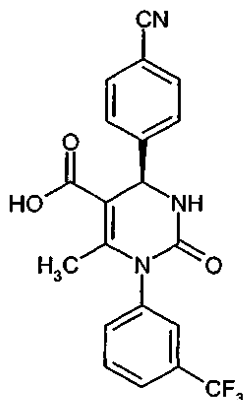
- 15 Se disuelven 3,00 g (6,80 mmol) del Ejemplo 2A y 888 mg (10,2 mmol) de morfolina en argón en 30 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se añaden 392 mg (0,34 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) y la mezcla se hace reaccionar durante 15 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evapora *al vacío*, el resto se disuelve en acetato de etilo y se lava secuencialmente con una disolución de ácido clorhídrico 2 N, agua y una disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. El producto en bruto se purifica por RP-HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo.

Rendimiento: 1,51 g (52% del t.)

RMN ¹H: véase anteriormente.

20 Ejemplo 6A

Ácido (4R)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxílico



Procedimiento A:

Los enantiómeros del Ejemplo 5A se separan por HPLC preparativa en una fase quiral [selector de gel de sílice quiral en base al monómero *N*-metacriloil-L-leucina-1-mentilamida, cf. documento EP-A-379917; 250 mm x 20 mm; eluyente: acetato de etilo → metanol → acetato de etilo; flujo 25 ml/min; temperatura 23 °C; detección 254 nm].

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,0 (s, 3H), 5,4 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,3 (d, 1H), 12,5 (s, 1H) ppm.

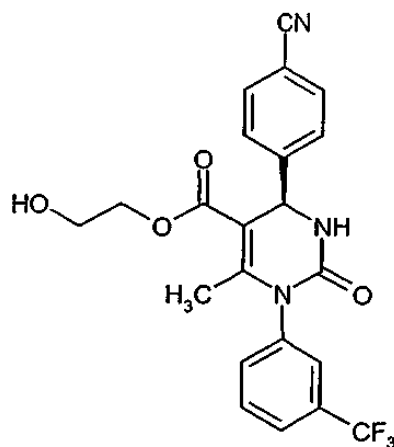
[α]²⁰ = + 2,5 ° (λ= 589 nm, metanol, c = 505 mg / 100 ml).

Procedimiento B:

- 10 De forma análoga a la del Ejemplo 5A (procedimiento B), este compuesto se prepara a partir del Ejemplo 3A con un rendimiento del 87%.

Ejemplo 7A

(4R)-4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidina-carboxilato de 2-hidroxietilo



- 15 En una atmósfera de argón, se añaden 1560 mg (3,89 mmol) del Ejemplo 6A a 19,6 ml de dimetilformamida. Después de la adición de 1,095 ml (7,86 mmol) de trietilamina y 1,11 ml (15,7 mmol) de 2-bromoetanol, la mezcla de la reacción se agita a aproximadamente 70 °C durante 8 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se concentra *al vacío*. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua. Después de secar con sulfato de magnesio, la fase orgánica se evapora *al vacío*. El residuo se recoge en 8 ml de metanol y se purifica por HPLC preparativa (columna: Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm, 5 μm; disolvente A: acetonitrilo, disolvente B: agua + ácido fórmico al 0,3%; gradiente: 0 min A al 10% → 2 min A al 10% → 6 min A al 90% → 7 min A al 90% → 7,1 min A al 10% → 8 min A al 10%; longitud de onda: 220 nm volumen de inyección: aproximadamente 500 μl; número de inyecciones: 18). Las fracciones que contienen el producto se combinan y se liofilizan.

Rendimiento: 1290 mg (74,5% del t.)

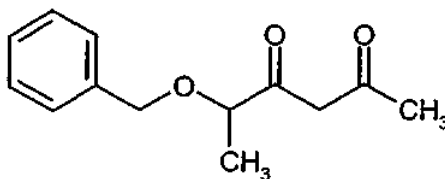
- 25 MS (EI): m/z = 446 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,05 (d, 3H), 3,5 (c, 2H), 3,95 - 4,15 (m, 2H), 4,75 (t, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,55 - 7,75 (m, 5H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,35 (d, 1H) ppm.

[α]²⁰ = +14,3 ° (λ = 589 nm, metanol, c = 455 mg / 100 ml).

Ejemplo 8A

- 30 5-(Benciloxi)-hexano-2,4-diona



5 A una disolución de 3-(benciloxi)-2-metilpropanoato de etilo (13,4 g, 64 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) añade hidruro sódico (2,57 g, 64,34 mmol; dispersión al 60% en aceite mineral). Después de 5 minutos de agitación, se añade una disolución de acetona (2,37 ml, 32,1 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) y la reacción se agita a 60 °C durante una noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añade cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y el producto se extrae con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 60 (300 g) usando ciclohexano / acetato de etilo (10:1 a 5:1) como eluyente. El compuesto del título se aísla en forma de una mezcla de éteres enólicos.

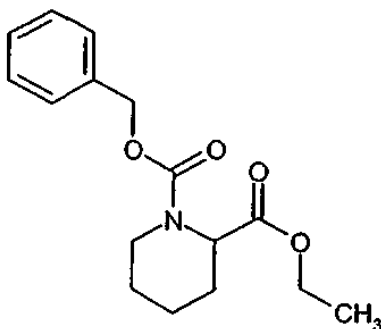
10 Rendimiento: 4,92 g (69% del t.)

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,17$ min y $4,75$ min, $\lambda_{max} = 280$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 220$ (M+H)⁺

Ejemplo 9A

Piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y 2-etilo



15 A una disolución agitada de piperidina-2-carboxilato de etilo (15 g, 95 mmol), trietilamina (27 ml, 191 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,58 g, 4,8 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C se añade una disolución de clorocarbonato de bencilo (17 g, 100 mmol) gota a gota. La reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente. Se agita a temperatura ambiente durante una noche (16 h), después se deja reposar durante 2 días. El producto en bruto se extrae con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 1 N, una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 60 (300 g) con ciclohexano / acetato de etilo como eluyente para producir un aceite amarillo pálido.

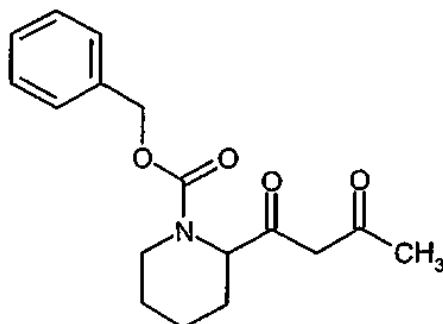
20 Rendimiento: 17,9 g (62% del t.)

25 HPLC (procedimiento 6): $T_r = 4,91$ min, $\lambda_{max} = 202$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 309$ (M+NH₄)⁺

Ejemplo 10A

2-Acetoacetilpiperidina-1-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 8A y se aísla en forma del éter enólico.

Rendimiento: 2,13 g (82% del t.)

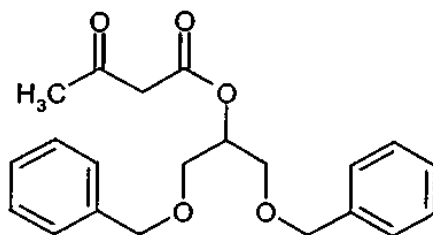
5 HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,45$ y $4,98$ min, $\lambda_{max} = 276$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 321$ ($M+NH_4$)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 15,4$ (s a, 1H), 7,45 - 7,20 (m, 5H), 5,62 - 4,68 (m, 3H), 4,29 - 3,63 (m, 2H), 3,15 - 2,80 (m, 1H), 2,37 - 1,10 (m, 6H), 2,01 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 11A

10 3-Oxobutanoato de 2-(benciloxi)-1-[(benciloxi)metil]etil



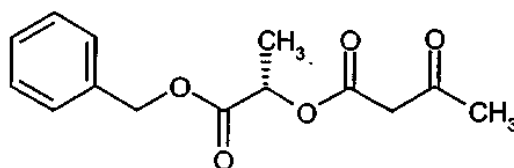
15 Se disuelve 1,00 g (3,67 mmol) de 1,3-dibenciloxi-2-propanol en 10 ml de tolueno, se añaden 3,72 mg (0,04 mmol) de trietilamina y la mezcla se agita a 90 °C. Se añaden 401 mg (4,77 mmol) de diceteno y se continúa con la agitación durante 1 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua con hielo y se extrae con tolueno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1).

Rendimiento: 1,03 g (69% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 2,15$ (s, 3H), 3,55 - 3,65 (m, 6H), 4,44 (dd, 2H), 5,67 (c, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 10H) ppm.

20 **Ejemplo 12A**

3-Oxobutanoato de (1S)-2-(benciloxi)-1-metil-2-oxoetilo

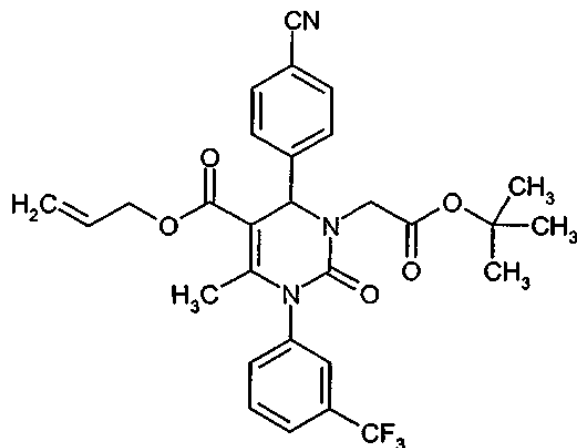


De forma análoga a la del procedimiento del Ejemplo 11A, el compuesto del título se sintetiza usando lactato de (S)-bencilo con un rendimiento del 80% del t.

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1,42 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 5,11 (c, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 5H) ppm.

5 **Ejemplo 13A**

3-(2-*Terc*-butoxi-2-oxoetil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo



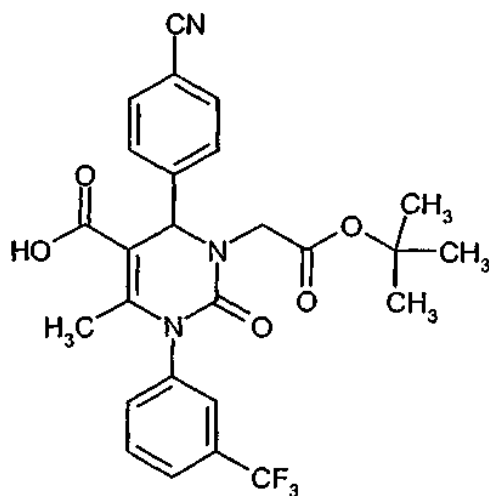
10 Se disuelven 1000 mg (2,27 mmol) del Ejemplo 2A en 10 ml de dimetilformamida, 344 mg (2,49 mmol) de carbonato potásico y se añaden 486 mg (2,49 mmol) de bromoacetato de *terc*-butilo y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y tampón dihidrogenofosfato potásico acuoso/hidrogenofosfato disódico (pH 7). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y una disolución acuosa de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan *al vacío*. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1).

15 Rendimiento: 985 mg (78% del t.)

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1,29 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 3,88 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 5,09 - 5,15 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,71 - 5,92 (m, 1H), 7,60 - 7,93 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 14A

20 Ácido 3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



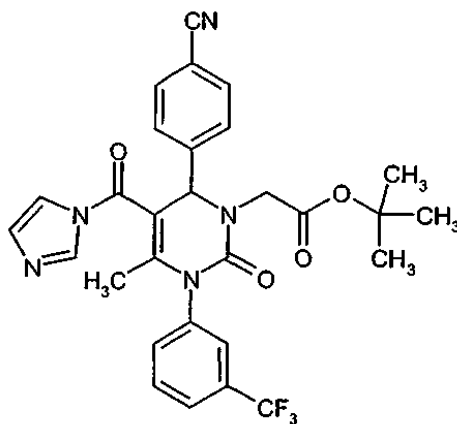
- 5 Se disuelven 985 mg (1,77 mmol) del Ejemplo 13A y 231 mg (2,66 mmol) de morfolina en 10 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añaden 102 mg (0,09 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y la disolución se agita durante 30 minutos. El disolvente se evapora *al vacío*, el resto se disuelve en acetato de etilo y se lava con una disolución ácido de clorhídrico 2 M, agua y una disolución acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora *al vacío*. El producto en bruto se purifica usando RP-HPLC con un gradiente de agua/acetonitrilo.

Rendimiento: 662 mg (70% del t.)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,30 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 5,55 (s, 1H), 7,57 - 7,90 (m, 8H), 12,6 (s a, 1H) ppm.

10 **Ejemplo 15A**

[6-(4-Cianofenil)-5-(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-(2*H*)-il]acetato de *terc*-butilo



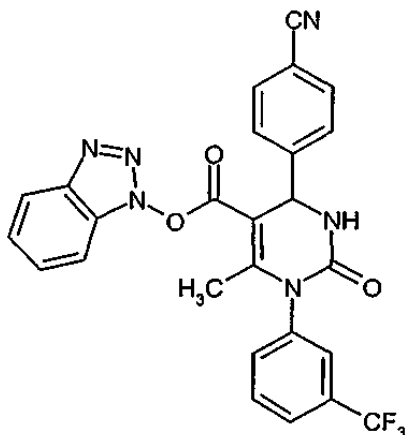
- 15 Se disuelven 372 mg (0,72 mmol) del Ejemplo 14A en 5 ml de dimetilformamida, se añaden 351 mg (2,17 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre agua y acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavan con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, agua y una disolución acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad *al vacío*.

Rendimiento: 392 mg (90% del t.)

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,30 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 - 7,90 (m, 7H), 7,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 16A

4-{5-[(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-iloxi)carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo



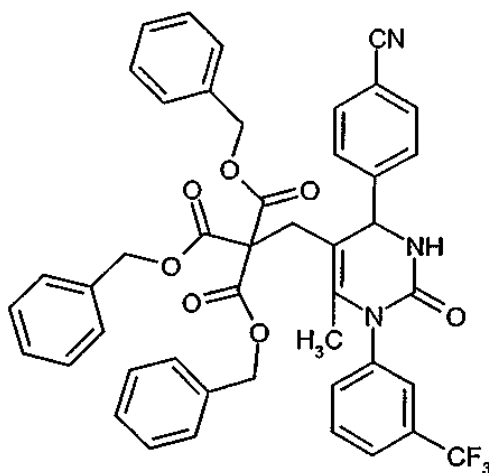
5 Se disuelven 500 mg (1,25 mmol) del Ejemplo 5A, 310 mg (1,62 mmol) de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida y 202 mg (1,49 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol en 2 ml de dimetilformamida y se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de la reacción se reparte entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto se usa directamente para las reacciones adicionales.

Rendimiento: 580 mg (76% del t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,17 (s, 3H), 5,82 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,35 - 8,03 (m, 10H), 8,10 (d, 1H), 8,82 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 17A

10 2-{4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il}etano-1,1,1-tricarboxilato de tribencilo



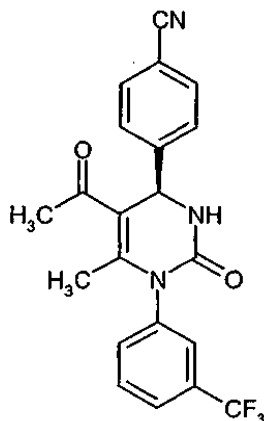
15 Se disuelven 200 mg (0,52 mmol) del Ejemplo 1, 259 mg (0,62 mmol) de metanotricarboxilato de tribencilo y 203 mg (0,77 mmol) de trifenilfosfina en 3 ml de tetrahidrofurano en una atmósfera de argón. La disolución se enfría a 0 °C y se añaden lentamente 156 mg (0,77 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante una noche, se evapora a sequedad y se purifica directamente por cromatografía ultrarrápida al vacío sobre sílice (eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 2:1 → 1:1) y a partir de entonces por RP-HPLC (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 60 mg (14% del t.)

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,32 (s, 3H), 2,74 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 5,16 (s, 6H), 7,18 - 7,33 (m, 15H), 7,38 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 18A

(4*R*)-4-{5-Acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}-benzonitrilo



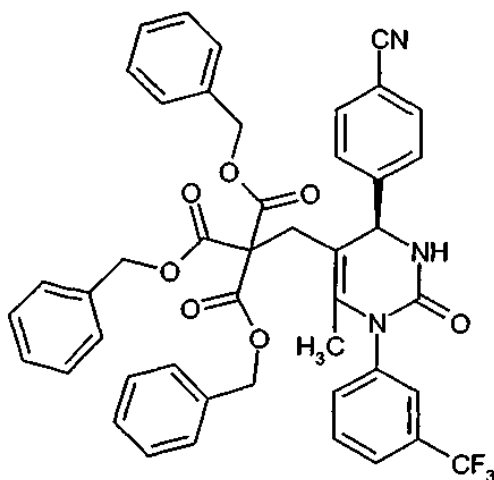
Los enantiómeros del Ejemplo 4A se separan por HPLC preparativa en una fase quiral [selector de gel de sílice quiral en base al monómero *N*-metacriloil-L-leucina-1-mentilamida, cf. documento EP-A-379 917; 250 mm x 20 mm; eluyente: acetato de etilo → metanol → acetato de etilo; flujo 25 ml/min; temperatura 23 °C; detección 254 nm].

5 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,0 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 5,5 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,5 (d, 1H) ppm.

[α]²⁰ = + 45,9 ° (λ = 589 nm, metanol, c = 530 mg /100 ml).

Ejemplo 19A

2-{4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il}etano-1,1,1-tricarboxilato de (4*R*)-tribencilo



10 Se disuelven 1,0 g (2,58 mmol) del Ejemplo 4, 1,3 g (3,10 mmol) de metanotricarboxilato de tribencilo y 1,02 g (3,87 mmol) de trifenilfosfina en 15 ml de tetrahidrofurano en una atmósfera de argón. La disolución se enfría a 0 °C y se añaden lentamente 0,67 g (3,87 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante una noche, se evapora a sequedad y se purifica directamente por cromatografía ultrarrápida al vacío sobre sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:1).

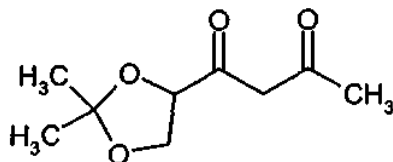
15

Rendimiento: 0,65 mg (31% del t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,3 (s, 3H), 2,7 (d, 1H), 3,2 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,2 (s, 6H), 7,2 (m, 6H), 7,3 (m, 9H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 20A

20 1-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolano-4-il)-butano-1,3-diona



25 A hidruro sódico (3,7 g, 93 mmol; dispersión al 60% en aceite mineral) en una atmósfera de argón se añade DMSO (30 ml) seguido de una disolución de 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo (15 g, 93 mmol) en DMSO (50 ml). Se añade después gota a gota una disolución de acetona (2,7 g, 45 mmol) en DMSO (50 ml) durante 1 hora. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 16 h, después se inactiva con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (350 ml) y se extrae con éter dietílico (11). La fase éter se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra *al vacío*. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice 60 con diclorometano como eluyente. El compuesto se aísla en forma de su éter enólico.

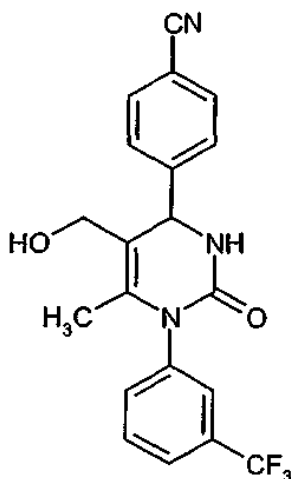
Rendimiento: 3,98 g (46% del t.)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 5,90 (s, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,41 (s, 3H) ppm.

Ejemplos de Preparación:

Ejemplo 1

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



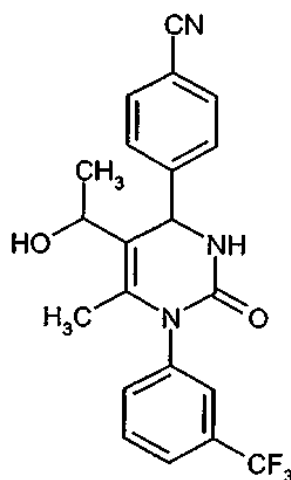
10 Se disuelven 2,05 g (4,77 mmol) del Ejemplo 1A en 40 ml de tetrahidrofurano. A 0 °C, se añaden gota a gota 9,55 ml (9,55 mmol) de hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano. La disolución se agita a 0 °C durante dos horas y después se inactiva con metanol. El disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con las mezclas de diclorometano/metanol como eluyente.

Rendimiento: 1,08 g (58% del t.)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ = 1,5 (s, 3H), 3,7 (dd, 1H), 4,1 (dd, 1H), 4,8 (dd, 1H), 5,1 (d, 1H), 7,5 - 7,7 (m, 6H), 7,9 (m, 3H) ppm.

Ejemplos 2 y 3

15 4-{5-(1-Hidroxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo



Se disuelven 200 mg (0,5 mmol) del Ejemplo 4A y 49 mg (0,6 mmol) de acetato sódico en 5 ml de etanol. Se añaden 47 mg (1,25 mmol) de borohidruro sódico. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añade agua. El producto precipita en forma de una mezcla de diastereómeros (94 mg). Los diastereómeros se

separan por HPLC preparativa.

Ejemplo 2 (Diastereómero I):

Rendimiento: 52 mg (26% del t.)

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 0,8 (d, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 4,9 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 7,5 - 7,7 (m, 6H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (m, 2H) ppm.

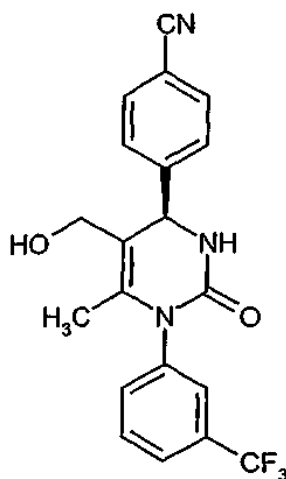
Ejemplo 3 (Diastereómero II):

Rendimiento: 41 mg (20% del t.)

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,2 (d, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,6 (m, 2H), 4,9 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 4

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



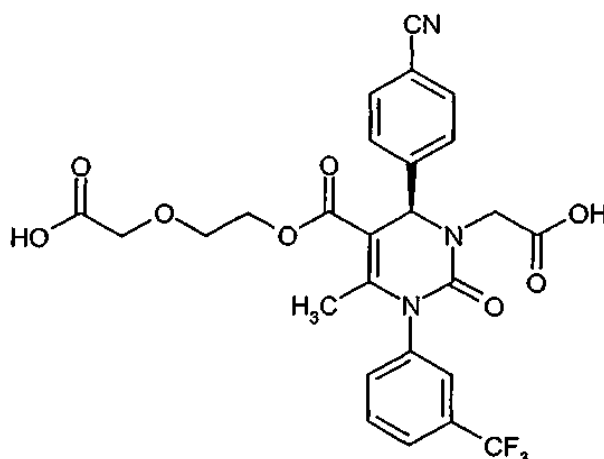
15 Se disuelven 3,00 g (6,80 mmol) del Ejemplo 3A en 20 ml de tetrahidrofurano seco, se añaden lentamente 6,80 ml (6,80 mmol) de hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano y se continúa con la agitación durante 30 minutos a 0 °C. Se añade con cautela una disolución saturada de cloruro de amonio para hidrolizar el exceso de hidruro de litio y aluminio, seguido de 50 ml de acetato de etilo y de la adición gota a gota de agua para precipitar las sales inorgánicas. La fase orgánica se decanta, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 100:0 → 95:5).

20 Rendimiento: 1,38 g (40% del t.)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,55 (s, 3H), 3,67 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,77 (t, 1H), 5,09 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,55 - 7,75 (m, 5H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 5

25 Ácido (4R)-[5-{[2-(carboximetoxi)etoxi]carbonil}-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético



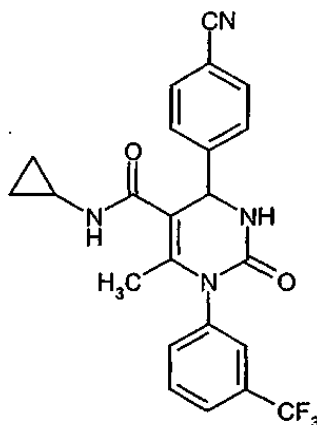
5 Se disuelven 80 mg (0,18 mmol) del Ejemplo 7A en 4 ml de tetrahidrofurano y se añaden 36 mg (0,9 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral). Después de agitación durante una hora a temperatura ambiente, se añaden 50 mg (0,36 mmol) de ácido bromoacético. Después de agitar a temperatura ambiente durante cuatro horas, la mezcla se inactiva con metanol, el disolvente se elimina *al vacío* y el residuo se purifica por HPLC preparativa.

Rendimiento: 21 mg (21% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,0 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,5 - 3,7 (m, 3H), 4,0 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 7,6 - 7,7 (m, 6H), 7,8 (m, 3H) ppm.

10 **Ejemplo 6**

4-(4-Cianofenil)-N-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



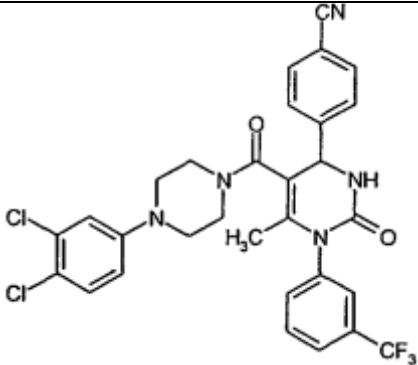
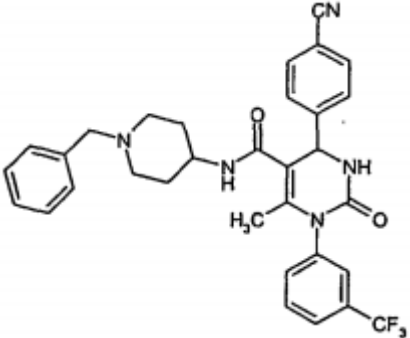
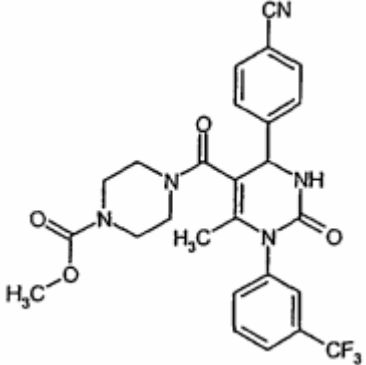
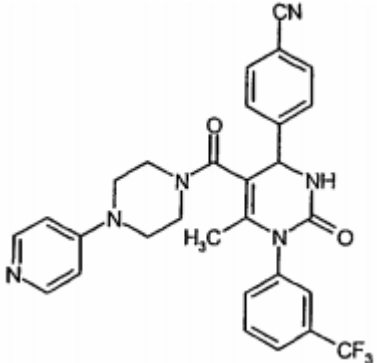
15 Se disuelven 100 mg (0,25 mmol) del Ejemplo 5A en 2 ml de tetrahidrofurano y se añaden 3 mg (0,02 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, 39 mg (0,3 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 156 mg (0,3 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añaden 29 mg (0,5 mmol) de ciclopropilamina. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se evapora a sequedad *al vacío* y el producto en bruto se purifica por HPLC preparativa.

Rendimiento: 71 mg (62% del t.)

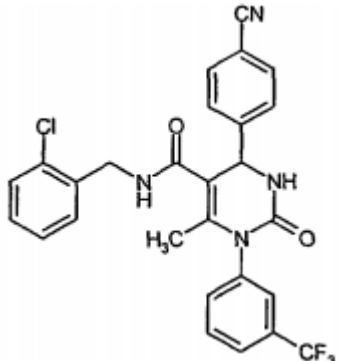
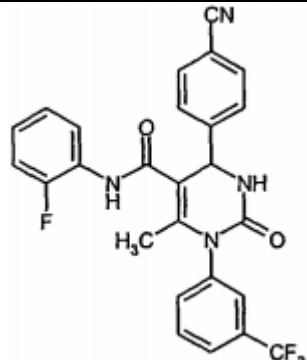
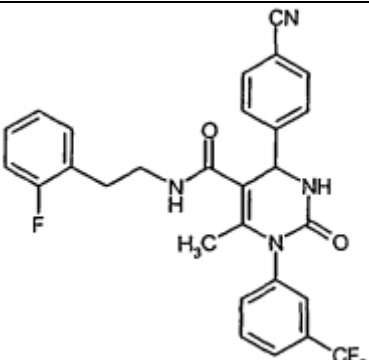
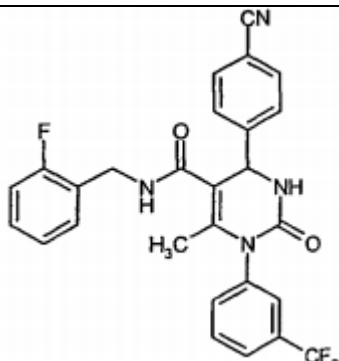
20 LC-MS (procedimiento 2): T_r = 3,98 min

MS (ESI pos): m/z = 441 (M+H)⁺.

De forma análoga a la del procedimiento para el Ejemplo 6, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo N°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
7		Ejemplo 5A; 1-(3,4-diclorofenil)- piperazina	61	4,32 (2)	614
8		Ejemplo 5A; 1-bencil-piperidin-4- amina	26	3,49 (2)	574
9		Ejemplo 5A; piperazina-1- carboxilato de metilo	66	3,96 (2)	528
10		Ejemplo 5A; 1-piridin-4-il- piperazina	30	3,34 (2)	547

(continúa)

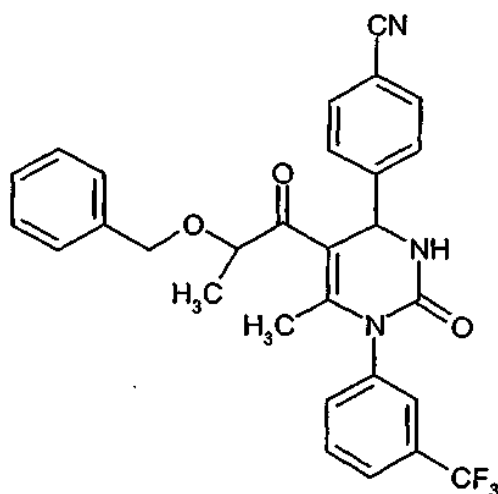
Ejemplo N°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
11		Ejemplo 5A; 1-(2-clorofenil) metanamina	44	4,20 (2)	525
12		Ejemplo 5A; 2-fluoroanilina	20	4,24 (2)	495
13		Ejemplo 5A; 2-(2-fluorofenil) etanamina	59	4,19 (2)	523
14		Ejemplo 5A; 1-(2- fluorofenil) metanamina	56	4,15 (2)	509

(continúa)

Ejemplo N°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
15		Ejemplo 5A; 1,4'-bipiperidina	23	3,35 (2)	552
16		Ejemplo 5A; 1 propil-piperazina	64	3,24 (2)	514
17		Ejemplo 5A; piperidina-4- carboxilato de etilo	73	4,10 (2)	541

Ejemplos 18 y 19

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



- 5 A una disolución agitada de 5-(benciloxi)hexano-2,4-diona (250 mg, 1,13 mmol; Ejemplo 8A), 4-cianobenzaldehído (149 mg, 1,13 mmol) y N-[3-(trifluorometil)fenil]urea (232 mg, 1,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añade éster de etilo del ácido polifosfórico (700 mg). Después de 16 horas, la disolución de la reacción se purifica directamente por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1% 10:90 → 90:10). Las fracciones que contienen el producto se concentran y se purifican de nuevo por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1% 10:90 → 90:10).

Ejemplo 18 (Diastereómero I):

Rendimiento: 28 mg (4,75% del t.)

- 10 HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,86$ min, $\lambda_{max} = 234$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 520$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8,46$ (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,93 - 7,12 (m, 13H), 5,59 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 4,30 - 4,11 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,32 - 1,11 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 19 (Diastereómero II):

- 15 Rendimiento: 24,3 mg (4,12% del t.)

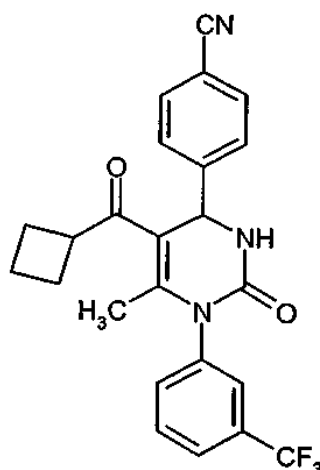
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,93$ min, $\lambda_{max} = 232$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 520$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8,48$ (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,90 - 7,13 (m, 13H), 5,48 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 4,50 - 4,27 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,14 (d, 3H, J = 6,4 Hz) ppm.

- 20 **Ejemplo 20**

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



5 A una suspensión agitada de 1-ciclobutilbutano-1,3-diona (69 mg, 0,49 mmol), *N*-[3-(trifluorometil)fenil]urea (100 mg, 0,49 mmol) y 4-cianobenzaldehído (64,2 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) se añade éster de etilo del ácido polifosfórico (300 mg). La mezcla de la reacción se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se retira al vacío y el producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1% 10:90 → 90:10).

Rendimiento: 54,6 mg (20% del t.)

LC-MS (procedimiento 5): $T_r = 2,57$ min

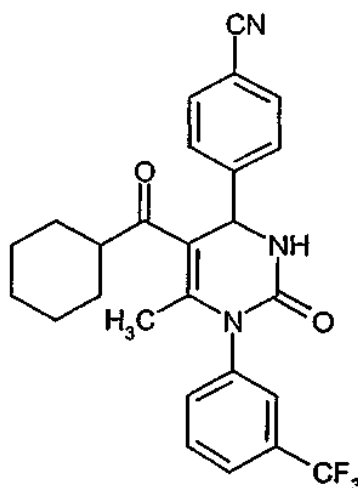
HPLC (procedimiento 6): $T_r = 4,91$ min, $\lambda_{\max} = 200$ nm

10 MS (ESI pos): $m/z = 457$ ($M+NH_4$)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8,39$ (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,98 - 7,48 (m, 8H), 5,36 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 2,22 - 1,40 (m, 6H), 1,94 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 21

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



15

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 20.

Rendimiento: 72,8 mg (27% del t.)

LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,63$ min

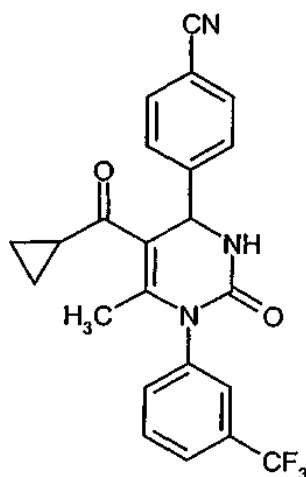
HPLC (procedimiento 6): $T_r = 5,18$ min, $\lambda_{\max} = 196$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 485 (M+NH_4)^+$

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 8,35$ (d, 1H), 7,95 - 7,47 (m, 8H), 5,47 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,88 - 0,92 (m, 10H) ppm.

Ejemplo 22

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



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 18.

Rendimiento: 113 mg (52% del t.)

LC-MS (procedimiento 5): $R_t = 2,46$ min

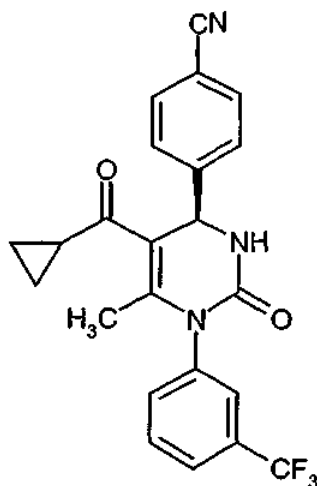
- 10 HPLC (procedimiento 6): $R_t = 4,72$ min, $\lambda_{max} = 202$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 443 (M+NH_4)^+$

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 8,38$ (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,91 - 7,51 (m, 8H), 5,53 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 0,93 - 0,72 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 23

- 15 (4R)-4-{5-(Ciclopropilcarbonil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo

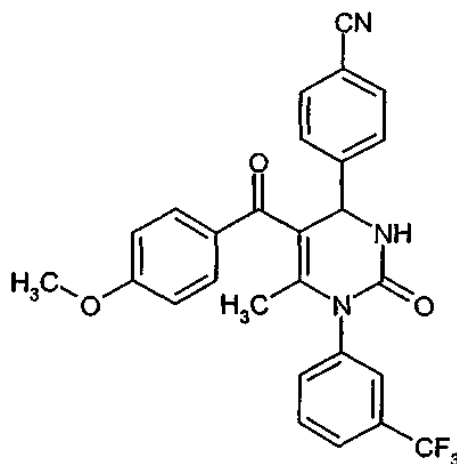


Los enantiómeros del Ejemplo 22 se separan por HPLC preparativa en una fase quiral [selector de gel de sílice quiral en base a la poli(N-metacriloil-L-leucina-diciclopropilmetilamida); columna: 250 mm x 20 mm; gradiente: acetato de etilo 0-6 minutos, metanol 6-8 minutos, acetato de etilo 8-10 minutos; flujo: 25 ml/min; detección: UV 254 nm].

$[\alpha]^{20} = + 32,0^\circ$ ($\lambda = 589 \text{ nm}$, metanol, $c = 633 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$).

Ejemplo 24

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



5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 18.

Rendimiento: 69,7 mg (28% del t.)

LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 2,58 \text{ min}$

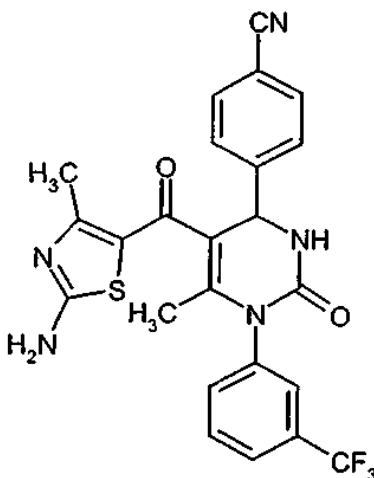
HPLC (procedimiento 6): $T_r = 4,83 \text{ min}$, $\lambda_{\text{max}} = 200 \text{ nm}$

MS (ESI pos): $m/z = 492 (M+H)^+$

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,75 - 7,39$ (m, 10H), 6,89 (d, 2H), 5,67 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,49 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 25

4-{5-[(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo



15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 18.

Rendimiento: 63 mg (26% del t.)

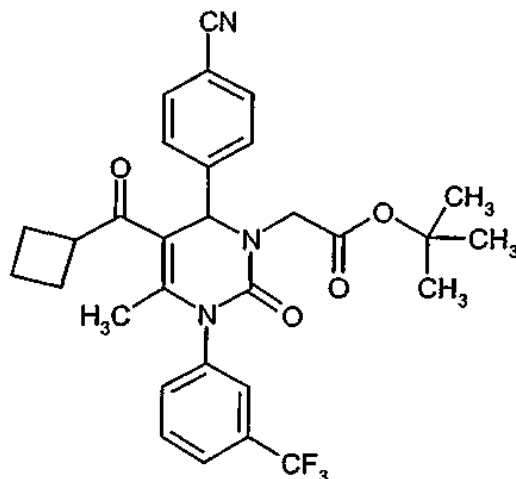
LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,22$ min

MS (ESI pos): $m/z = 498$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7,78 - 7,20$ (m, 9H), 6,56 - 6,40 (m, 2H), 5,69 (s a, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,93 (s, 3H) ppm.

5 **Ejemplo 26**

[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclobutilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetato de *terc*-butilo



10 Una suspensión agitada de 4-{5-(ciclobutilcarbonil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo (Ejemplo 20) (29 mg, 0,066 mmol) y carbonato potásico (16,4 mg, 0,12 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se trata con bromoacetato de *terc*-butilo (14,2 mg, 0,073 mmol) y después se agita a temperatura ambiente durante una noche (16 h). La disolución de la reacción se inactiva con agua (3 ml) y se extrae con éter dietílico (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran.

15 Rendimiento: 40 mg (94,4% del t.)

LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 3,05$ min

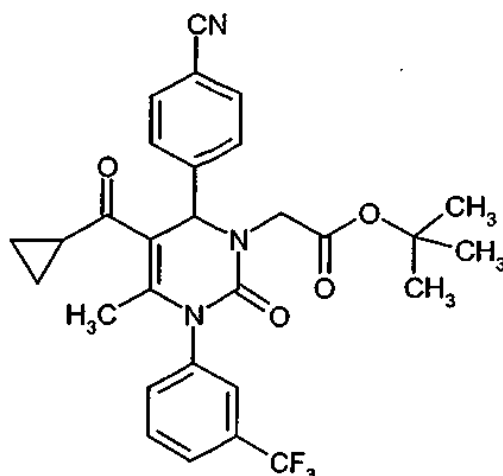
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,43$ min, $\lambda_{max} = 234$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 554$ (M+H)⁺

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 7,80 - 7,55$ (m, 8H), 5,58 (s a, 1H), 4,19 - 3,91 (m, 2H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 2,40 - 0,85 (m, 6H), 1,94 (s, 3H), 1,26 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 27

[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetato de *terc*-butilo



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 22 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26.

Rendimiento: 89 mg (100% del t.)

5 LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 2,93$ min

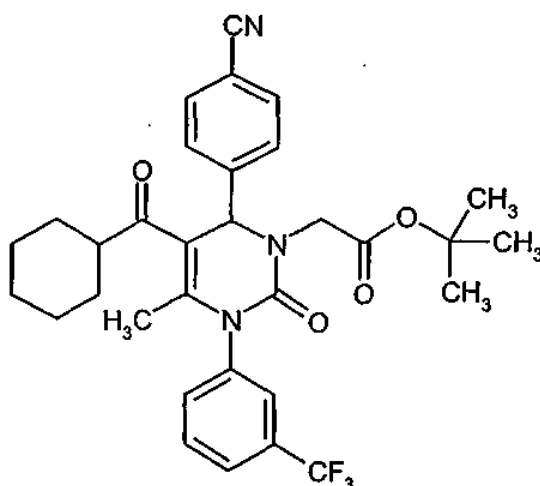
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,27$ min, $\lambda_{max} = 200$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 540$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,95 - 7,54$ (m, 8H), 5,73 (s, 1H), 4,16 - 3,83 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,29 (s, 9H), 0,91 - 0,72 (m, 4H) ppm.

10 **Ejemplo 28**

[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclohexilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetato de *terc*-butilo



15 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 21 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26.

Rendimiento: 65 mg (90% del t.)

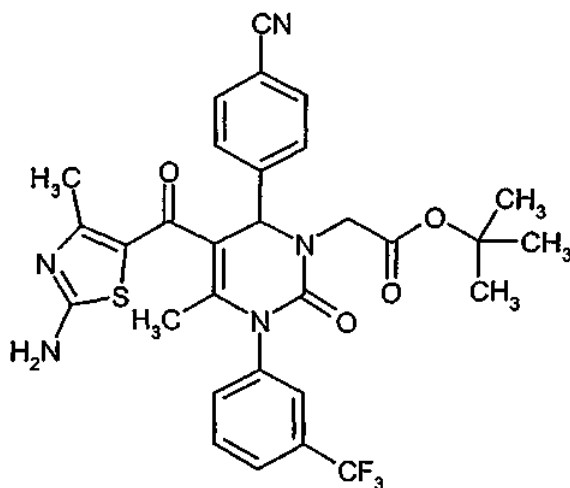
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,65$ min, $\lambda_{max} = 234$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 582$ (M+H)⁺

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,90 - 7,52$ (m, 8H), 5,68 (s, 1H), 4,20 - 3,88 (m, 2H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,69 - 1,00 (m, 10H), 1,29 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 29

[5-[(2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acetato de *terc*-butilo



- 5 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 25 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26.

Rendimiento: 38 mg (60% del t.)

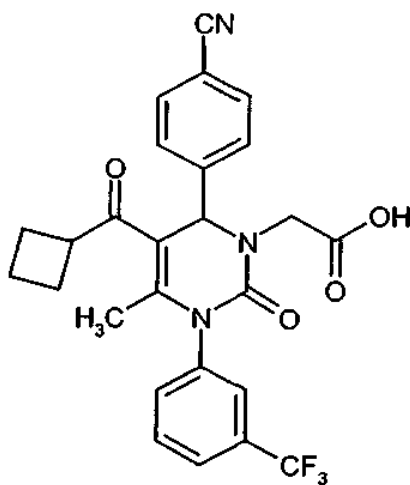
LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 2,11$ min

MS (ESI pos): $m/z = 611$ (M+H)⁺

- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7,75 - 7,20$ (m, 8H), 6,28 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 15H) ppm.

Ejemplo 30

Ácido [6-(4-cianofenil)-5-(ciclobutilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il] acético



- 15 Se disuelve [6-(4-cianofenil)-5-(ciclobutilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acetato de *terc*-butilo (Ejemplo 26) (35 mg, 0,063 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 5 minutos de agitación, la disolución se concentra *al vacío* y el residuo se purifica por HPLC (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1% 10:90 → 90:10).

Rendimiento: 23,7 mg (65% del t.)

LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 2,51$ min

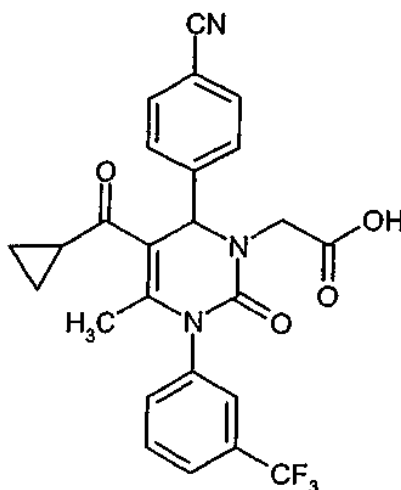
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,82$ min, $\lambda_{max} = 234$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 498$ (M+H)⁺

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 12,5$ (s a, 1H), 7,96 - 7,54 (m, 8H), 5,61 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,30 - 1,60 (m, 7H), 1,91 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 31

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



10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 27 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 30.

Rendimiento: 27,1 mg (35% del t.)

LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,20$ min

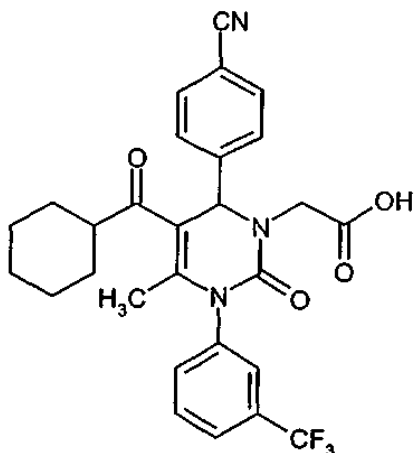
HPLC (procedimiento 6): $T_r = 4,47$ min, $\lambda_{max} = 234$ nm

15 MS (ESI pos): $m/z = 484$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 13,0$ (s a, 1H), 7,93 - 7,53 (m, 8H), 5,76 (s, 1H), 4,23 - 3,71 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 0,96 - 0,73 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 32

20 Ácido [6-(4-cianofenil)-5-(ciclohexilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-il]acético



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 28 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 30.

Rendimiento: 18 mg (39% del t.)

5 LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 2,69$ min

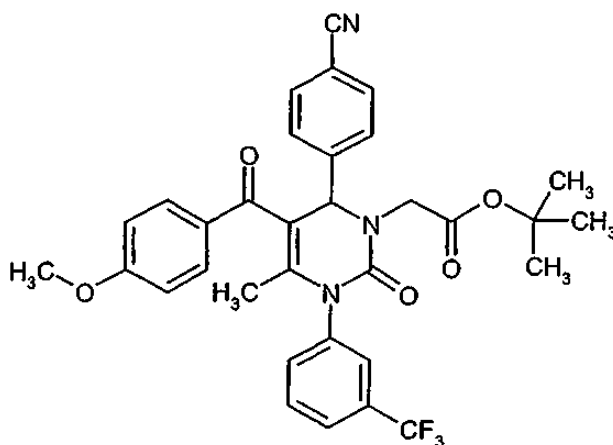
HPLC (procedimiento 6): $T_r = 5,01$ min, $\lambda_{max} = 236$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 526$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,5$ (s a, 1H), 7,99 - 7,50 (m, 8H), 5,70 (s, 1H), 4,25 - 3,74 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,78 - 0,80 (m, 10H) ppm.

10 **Ejemplo 33**

[6-(4-Cianofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetato de *terc-butilo*



15 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 24 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26.

Rendimiento: 141,2 mg (76% del t.)

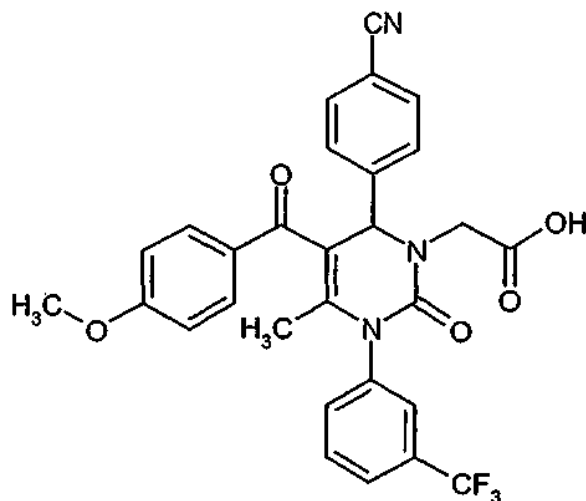
HPLC (procedimiento 6): $T_r = 5,36$ min, $\lambda_{max} = 189$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 606$ (M+H)⁺

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,79 - 7,40$ (m, 8H), 7,38 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,39 (d, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,49 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 34

Ácido [6-(4-cianofenil)-5-(4-metoxibenzoil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidina-1(2*H*)-il]acético



5 El compuesto del título se prepara partir del Ejemplo 33 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 30.

Rendimiento: 81 mg (81% del t.)

LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,34$ min

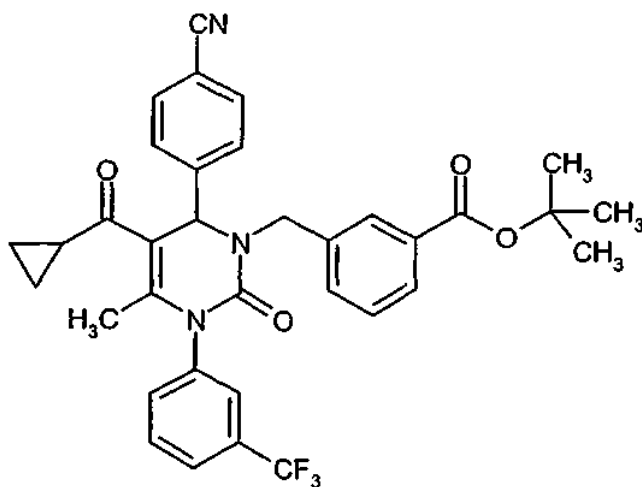
HPLC (procedimiento 6): $T_r = 4,75$ min, $\lambda_{max} = 200$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 550$ (M+H)⁺

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 12,72$ (s a, 1H), 7,96 - 7,54 (m, 10H), 6,98 (d, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,19 (d, 1H), 1,41 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 35

3-[[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]metil]benzoato de *tert*-butilo



15

El hidruro sódico (12,1 mg, 0,31 mmol; suspensión en aceite mineral al 60%) se lava con pentano (3 x 3 ml), después se trata con una disolución de 4-[5-(ciclopropilcarbonil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]benzonitrilo (Ejemplo 22) (100 mg, 0,235 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de 5

minutos, la reacción se trata con una disolución de 3-(bromometil)benzoato de *tert*-butilo (77 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y después se agita a temperatura ambiente durante una noche (16 h). La mezcla de reacción se inactiva con agua (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran *al vacío*. El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1% 10:90 → 90:10).

Rendimiento: 124 mg (84% del t.)

LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 3,04$ min

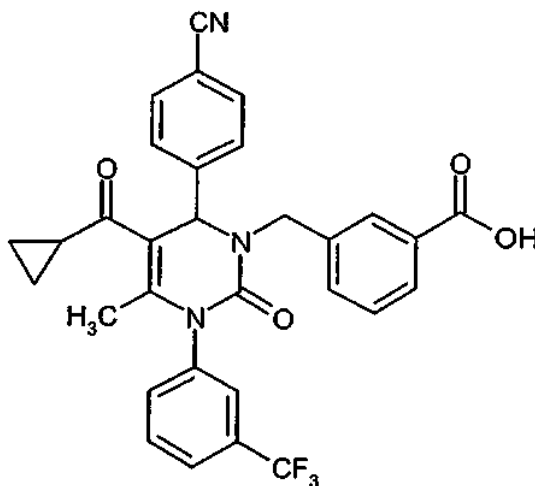
HPLC (procedimiento 6): $T_r = 5,59$ min, $\lambda_{max} = 198$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 616$ (M+H)⁺

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7,93 - 7,83$ (m, 2H), $7,73 - 7,58$ (m, 4H), $7,54 - 7,35$ (m, 6H), $5,50$ (s, 1H), $5,21$ (d, 1H), $4,00$ (d, 1H), $2,01$ (s, 3H), $1,94$ (m, 1H), $1,60$ (s, 9H), $1,08 - 0,79$ (m, 4H) ppm.

Ejemplo 36

Ácido 3-[[6-(4-cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]benzoico



15

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 35 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 30, con la excepción de que el tiempo de reacción es de 30 minutos y el compuesto del título se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 30:70 → 90:10).

Rendimiento: 67 mg (82% del t.)

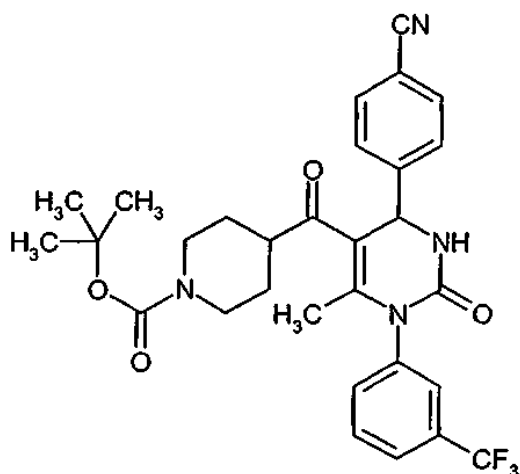
20 LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 2,59$ min

MS (ESI pos): $m/z = 560$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 12,90$ (s a, 1H), $7,86 - 7,35$ (m, 12H), $5,68$ (s, 1H), $4,90$ (d, 1H), $4,30$ (d, 1H), $2,21$ (m, 1H), $1,95$ (s, 3H), $0,95 - 0,76$ (m, 4H) ppm.

Ejemplo 37

25 4-({4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il}carbonil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 18.

Rendimiento: 20 mg (2% del t.)

LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 2,73$ min

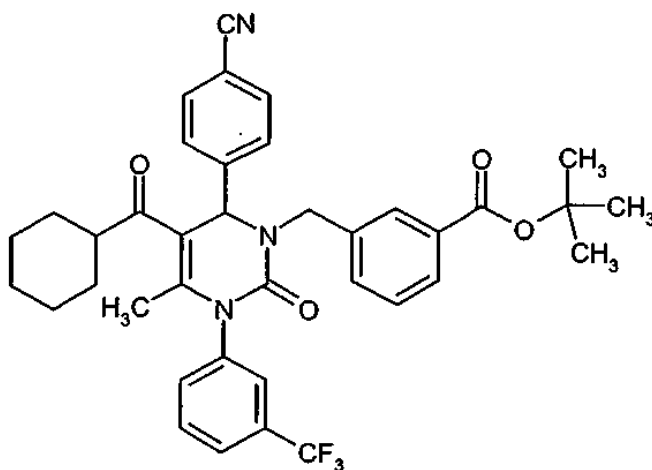
5 HPLC (procedimiento 6): $T_r = 5,09$ min, $\lambda_{max} = 196$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 569$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8,40$ (d a, 1H), 8,17 - 7,19 (m, 8H), 5,51 (d a, 1H), 4,00 - 3,70 (m, 1H), 3,03 - 2,39 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,56 - 1,00 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 38

10 3-[[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclohexilcarbonyl)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]benzoato de *tert*-butilo



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 21 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 35.

15 Rendimiento: 65 mg (46% del t.)

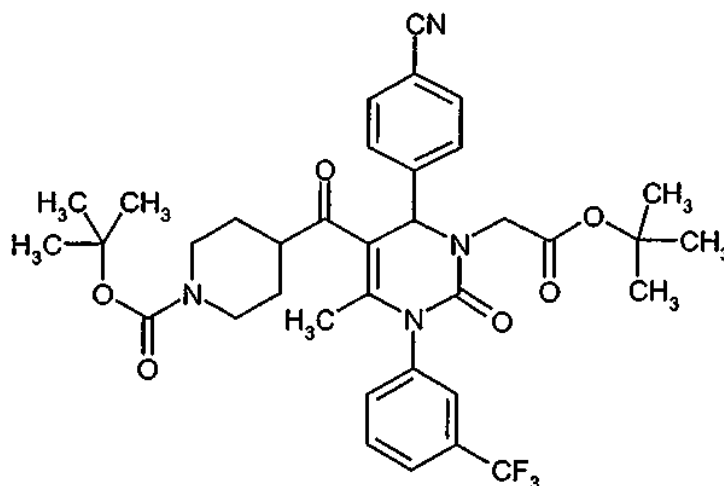
LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 3,31$ min

MS (ESI pos): $m/z = 658$ (M+H)⁺

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 7,90 - 7,39$ (m, 12 H), 5,58 (s, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,70 - 0,85 (m, 10 H) ppm.

Ejemplo 39

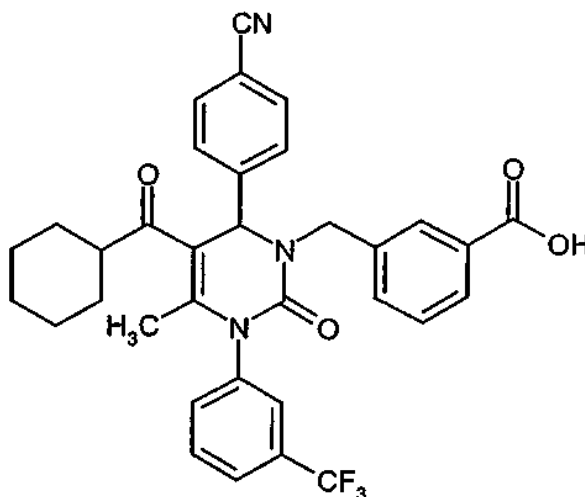
4-({3-(2-*Terc*-butoxi-2-oxoetil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il}carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 Una suspensión agitada de 4-({4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il}carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 37) (43 mg, 0,08 mmol) y carbonato potásico (19 mg, 0,14 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) se trata con bromoacetato de *terc*-butilo (16 mg, 0,08 mmol), después se agita a temperatura ambiente durante una noche (16 h). La disolución de la reacción después se diluye con metanol (7 ml) y se purifica directamente por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 90:10).
- 10 Rendimiento: 26,5 mg (51% del t.)
- LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 3,02$ min
- MS (ESI pos): $m/z = 682$ (M+H)⁺
- HPLC (procedimiento 6): $T_r = 5,44$ min, $\lambda_{max} = 234$ nm
- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,43 - 7,34$ (m, 8H), 5,71 (s, 1H), 4,22 - 3,74 (m, 4H), 3,10 - 2,39 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,88 - 1,69 (m, 1H), 1,54 - 1,00 (s, 20H) ppm.

Ejemplo 40

Ácido 3-[[6-(4-cianofenil)-5-(ciclohexilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]benzoico



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 38 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 30, con la excepción de que el tiempo de reacción es de 30 minutos y el compuesto del título se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 30:70 → 90:10).

Rendimiento: 40 mg (77% del t.)

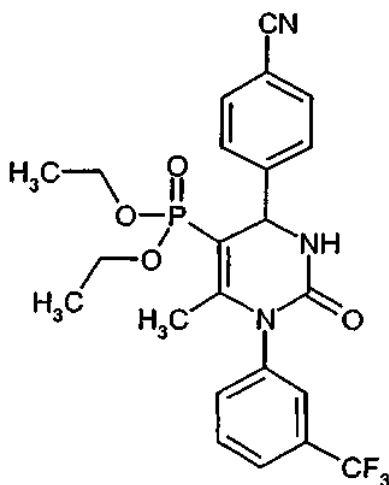
5 HPLC (procedimiento 6): $T_r = 5,15$ min, $\lambda_{\max} = 200$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 602$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,95$ (s, 1H), 7,94 - 7,40 (m, 12H), 5,51 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,77 - 2,60 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,68 - 1,36 (m, 5H), 1,29 - 0,90 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 41

10 {4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il}fosfonato de dietilo



15 Una disolución de (2-oxopropil)fosfonato de dietilo (250 mg, 1,29 mmol), 4-cianobenzaldehído (168,84 mg, 1,29 mmol), *N*-[3-(trifluorometil)fenil]urea (263 mg, 1,29 mmol) y éster de etilo del ácido polifosfórico (0,70 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se calienta a reflujo durante una noche con agitación. La disolución de la reacción se purifica directamente por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 90:10). Las fracciones que contienen el producto se concentran *al vacío* y se vuelven a purificar por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 60 con diclorometano / metanol como eluyente.

Rendimiento: 20 mg (3% del t.)

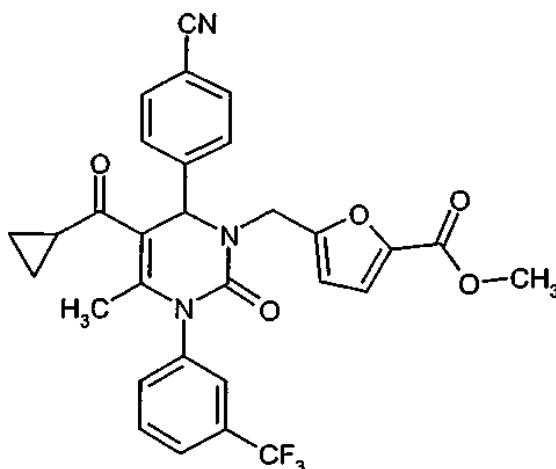
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,31$ min, $\lambda_{\max} = 236$ nm

20 MS (ESI pos): $m/z = 494$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,39$ - 8,27 (m, 1H), 7,07 - 7,48 (m, 8H), 4,98 - 4,84 (m, 1H), 3,79 - 3,19 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,05 (t, 3H), 0,95 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 42

25 5-[[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]metil]-2-furoato de metilo



- 5 A una suspensión agitada de 4-{5-(ciclopropilcarbonyl)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo (Ejemplo 22) (150 mg, 0,35 mmol) y carbonato potásico (98 mg, 0,71 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añade 5-(clorometil)-2-furoato de metilo (92 mg, 0,53 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante una noche (16 h), después se añade 5-(clorometil)-2-furoato de metilo (6,1 mg, 0,35 mmol) y carbonato potásico (49 mg, 0,35 mmol) adicional y la suspensión se agita durante 72 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluye con metanol (5 ml) y se purifica directamente por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 90:10). El compuesto del título se aísla en forma de un sólido amorfo parduzco.

Rendimiento: 72 mg (35% del t.)

- 10 LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 2,75$ min

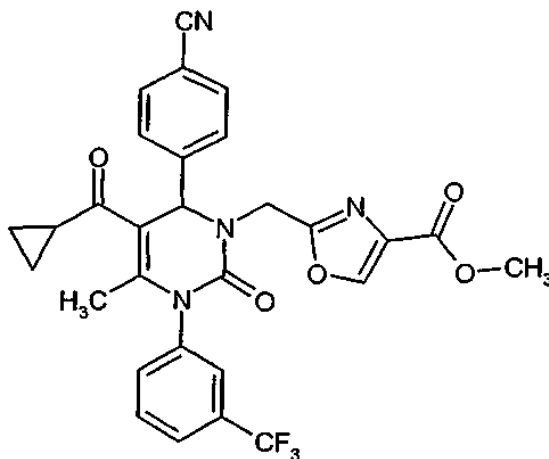
MS (ESI pos): $m/z = 564$ (M+H)⁺

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,98$ min, $\lambda_{max} = 196$ nm

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,99 - 7,41$ (m, 8H), 7,13 (d, 1H, J = 3,58 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 3,58 Hz), 5,73 (s, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,03 - 0,73 (m, 4H) ppm.

- 15 **Ejemplo 43**

2-[[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonyl)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo



- 5 A una suspensión agitada de 4-{5-(ciclopropilcarbonil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzocnitrilo (Ejemplo 22) (150 mg, 0,35 mmol) y carbonato potásico (98 mg, 0,71 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añade 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (93 mg, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, se añaden un equivalente adicional de carbonato potásico (0,35 mmol) y de 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (0,35 mmol) y la disolución se agita 72 horas adicionales. La mezcla de reacción se inactiva con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por HPLC (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 30:70 → 90:10).

Rendimiento: 74 mg (37% del t.)

- 10 LC-MS (procedimiento 5): $T_r = 2,61$ min

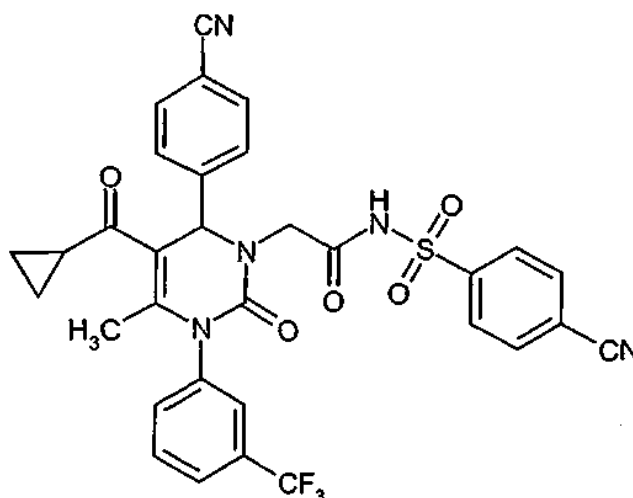
MS (ESI pos): $m/z = 565$ (M+H)⁺

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,78$ min, $\lambda_{max} = 196$ nm

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8,68$ (s, 1H), 7,92 - 7,48 (m, 8H), 5,84 (s, 1H), 4,91 - 4,51 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 0,96 - 0,72 (m, 4H) ppm.

15 **Ejemplo 44**

2-[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]-N-[(4-cianofenil)sulfonyl]acetamida



- 20 Una mezcla de ácido [6-(4-cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (Ejemplo 31) (100 mg, 0,21 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (41,5 mg, 0,23 mmol), 4-cianobenceno-1-sulfonamida (41,5 mg, 0,23 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (28 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (4 ml) se agita durante 48 horas. El producto se extrae con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2 N y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 90:10).

- 25 Rendimiento: 45 mg (33% del t.)

LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,56$ min

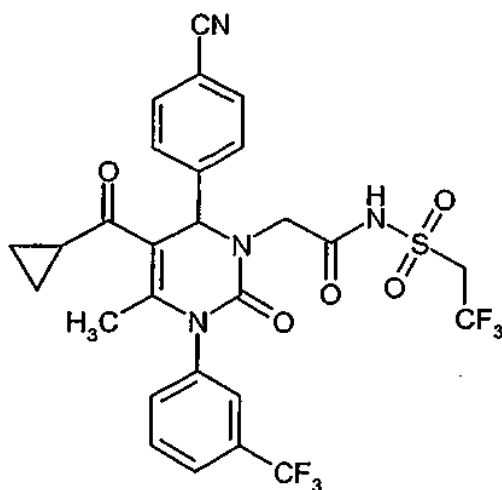
MS (ESI pos): $m/z = 648$ (M+H)⁺

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,83$ min, $\lambda_{max} = 198$ nm

- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8,22 - 7,98$ (m, 4H), 7,93 - 7,45 (m, 9H), 5,65 (s, 1H), 4,30 - 3,63 (m, 2H), 2,34 - 2,13 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 0,98 - 0,70 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 45

2-[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]-N-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonyl]acetamida



5 Se agita durante 48 horas una mezcla de ácido [6-(4-cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acético (Ejemplo 31) (100 mg, 0,21 mmol), 2,2,2-trifluoroetanosulfonamida (37 mg, 0,23 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (47 mg, 0,23 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (28 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (4 ml). El producto en bruto se extrae con diclorometano (100 ml), se lava con ácido clorhídrico 2 N y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida con gel de sílice 60 (50 g) y ciclohexano/acetato de etilo 2:1 como eluyente.

Rendimiento: 73 mg (56% del t.)

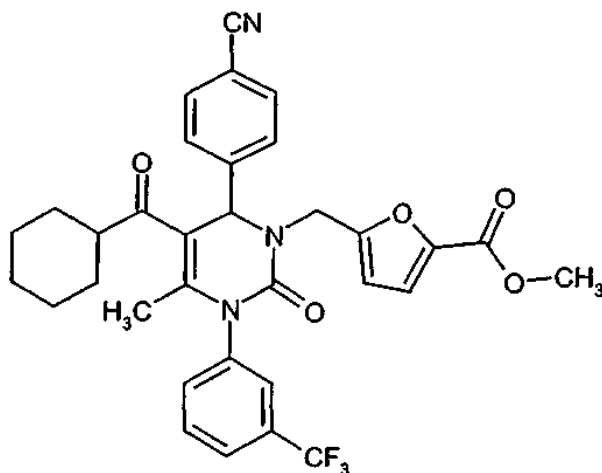
10 MS (ESI pos): $m/z = 629 (M+H)^+$

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,84 \text{ min}$, $\lambda_{\text{max}} = 234 \text{ nm}$

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,94 - 7,48$ (m, 9H), 5,75 (s, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,08 (c, 2H), 3,12 (d, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 0,99 - 0,72 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 46

15 5-[[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclohexilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]metil]-2-furoato de metilo



20 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 21 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 42, con la excepción de que solamente se usan 1,5 equivalentes de 5-(clorometil)-2-furoato de metilo y 2 equivalentes de carbonato potásico. El compuesto del título se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1% 30:70 \rightarrow 90:10).

Rendimiento: 65 mg (34% del t.)

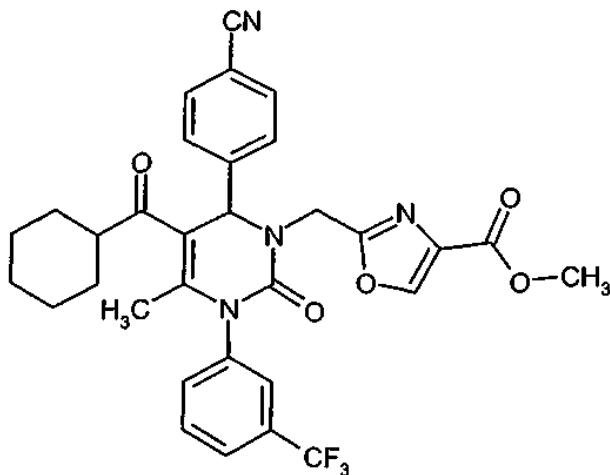
LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 3,10$ min

MS (ESI pos): $m/z = 606$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 7,95 - 7,48$ (m, 8H), 7,19 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,70 - 0,97 (m, 10H).

5 **Ejemplo 47**

2-[[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclohexilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo



10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 21 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 43, con la excepción de que solamente se usan 2 equivalentes de carbonato potásico y 1,5 equivalentes de 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo. El tiempo de reacción es de 72 horas.

Rendimiento: 80 mg (41% del t.)

LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 2,76$ min

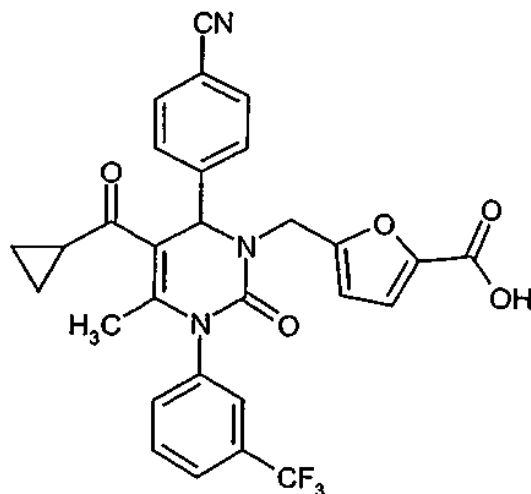
MS (ESI pos): $m/z = 607$ (M+H)⁺

15 HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,41$ min, $\lambda_{max} = 194$ nm

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 8,71$ (s, 1H), 7,93 - 7,54 (m, 8H), 5,74 (s, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,69 - 0,97 (m, 10H) ppm.

Ejemplo 48

20 Ácido 5-[[6-(4-cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]-2-furoico



Una disolución agitada de 5-[[6-(4-cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]metil]-2-furoato de metilo (Ejemplo 42) (50 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se trata con una disolución de hidróxido de litio (2,34 mg, 0,1 mmol) en agua (1,5 ml). Después de tres horas de agitación a temperatura ambiente, se añade hidróxido de litio (2,34 mg, 0,1 mmol) adicional. La disolución de la reacción se agita durante una noche (16 h), después se deja reposar durante 48 h. La disolución se acidifica con ácido clorhídrico 1 N (500 μ l). Después de 5 minutos de agitación, se obtiene un precipitado. Se añade metanol (3 ml) y la disolución de la reacción en crudo se purifica directamente por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 30:70 \rightarrow 90:10). El compuesto del título se aísla en forma de un sólido de color parduzco.

10 Rendimiento: 27,5 mg (56,4% del t.)

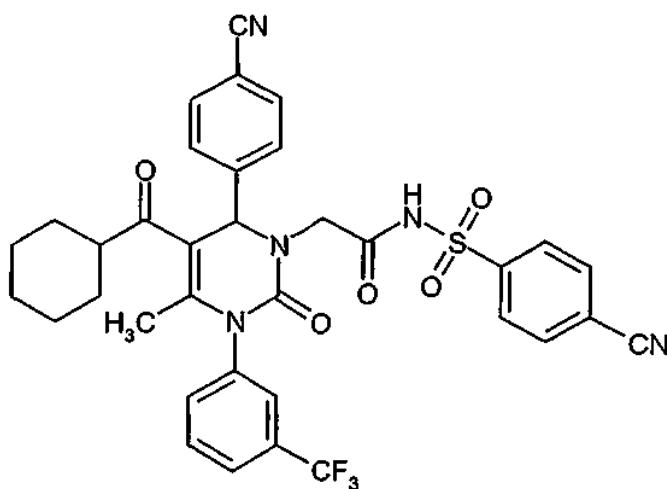
HPLC (procedimiento 6): $T_r = 4,71$ min, $\lambda_{max} = 244$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 550$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) : $\delta = 13,1$ (s a, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 4H), 7,74 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 0,98 - 0,75 (m, 4H) ppm.

15 **Ejemplo 49**

2-[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclohexilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]-*N*-[(4-cianofenil)sulfonyl]acetamida



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 32 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 44, con la excepción de que el compuesto del título se purifica por HPLC (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 30:70 → 90:10).

Rendimiento: 65 mg (48% del t.)

5 LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,93$ min

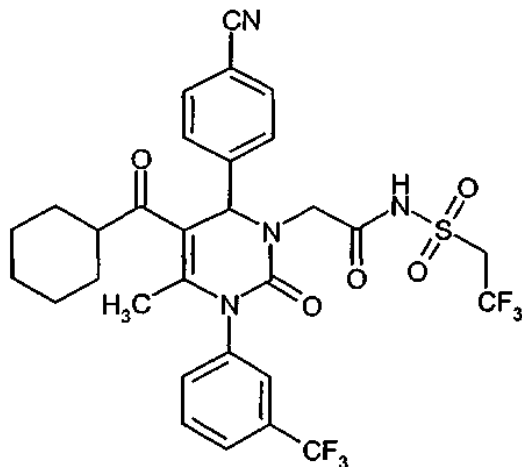
MS (ESI pos): $m/z = 690$ (M+H)⁺

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,28$ min, $\lambda_{max} = 198$ nm

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 12,57$ (s a, 1H), 8,06 (dd, 4H), 7,84 (d, 2H), 7,75 - 7,62 (m, 3H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 5,56 (s, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,68 - 0,93 (m, 10H) ppm.

10 **Ejemplo 50**

2-[6-(4-Cianofenil)-5-(ciclohexilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]-N-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]acetamida



15 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 32 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 45, con la excepción de que el compuesto del título se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 30:70 → 90:10).

Rendimiento: 52 mg (40% del t.)

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,30$ min, $\lambda_{max} = 238$ nm

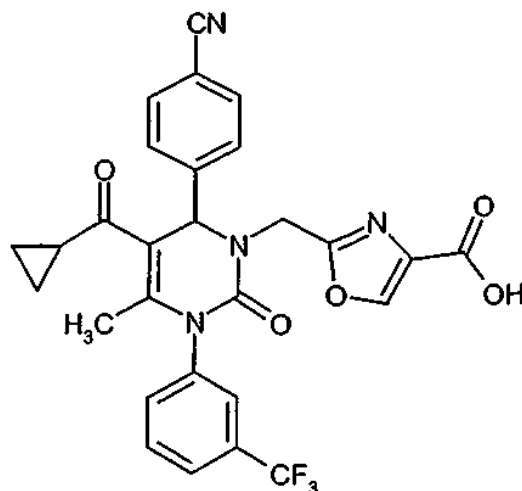
MS (ESI pos): $m/z = 671$ (M+H)⁺

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 7,89$ (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (t, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,91 - 0,96 (m, 10H) ppm.

Ejemplo 51

Ácido 2-[[6-(4-cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico

25



A una disolución agitada de 2-[[6-(4-cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 43) (50 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añade una disolución de hidróxido de litio (4,24 mg, 0,18 mmol) en agua (1,5 ml). La disolución de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche (16 h). El pH de la disolución se ajusta a un pH inferior a 7 con ácido clorhídrico 1 N (500 μ l). Después de 5 minutos de agitación, se obtiene un precipitado. Se añade metanol (3 ml) y la disolución de la reacción en bruto se purifica directamente por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1% 30:70 \rightarrow 90:10). El compuesto del título se aísla en forma de un sólido incoloro.

10 Rendimiento: 41 mg (84% del t.)

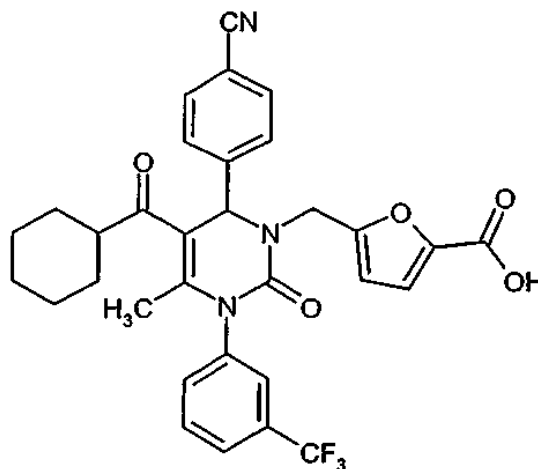
LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,22$ min

MS (ESI pos): $m/z = 551$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 13,01$ (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,90 - 7,52 (m, 8H), 5,84 (s, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 0,96 - 0,73 (m, 4H) ppm.

15 **Ejemplo 52**

Ácido 5-[[6-(4-cianofenil)-5-(ciclohexilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]-2-furoico



20 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 46 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 48, con la excepción de que el compuesto del título se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1% 10:90 \rightarrow 90:10).

Rendimiento: 43 mg (77% del t.)

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,20$ min, $\lambda_{max} = 202$ nm

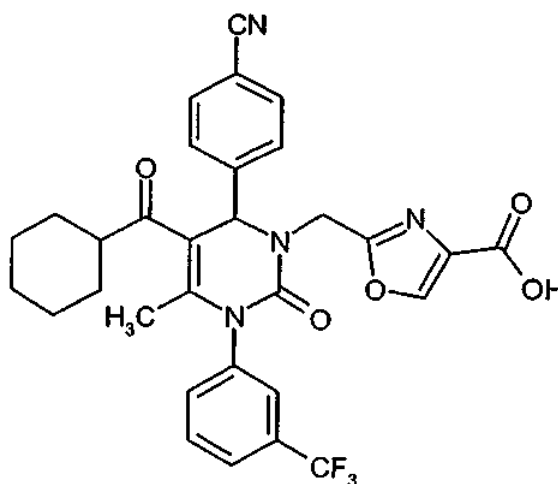
LC-MS (procedimiento 4): $T_r = 2,80$ min

MS (ESI pos): $m/z = 592$ (M+H)⁺

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 13,0$ (s a, 1H), 7,90 - 7,65 (m, 5H), 7,63 - 7,46 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,68 - 1,37 (m, 5H), 1,31 - 0,93 (m, 5H) ppm.

Ejemplo 53

- 10 Ácido 2-{{6-(4-cianofenil)-5-(ciclohexilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil}-1,3-oxazol-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 47 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 51, con la excepción de que el compuesto del título se purifica por HPLC preparativa (columna RP 18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1% 10:90 → 90:10).

- 15 Rendimiento: 46 mg (84% del t.)

LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,52$ min

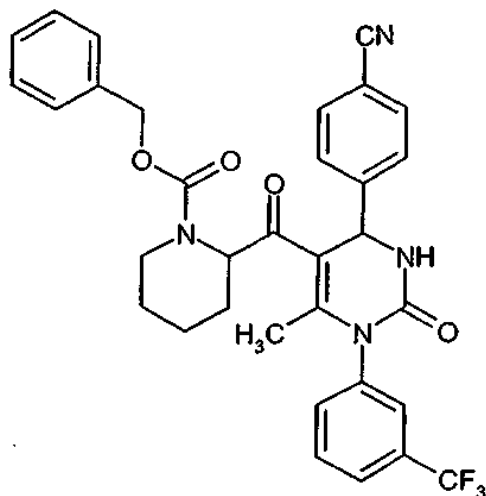
MS (ESI pos): $m/z = 593$ (M+H)⁺

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,07$ min, $\lambda_{max} = 194$ nm

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 13,0$ (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,83 - 7,60 (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 2,80 - 2,66 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,69 - 0,95 (m, 10H) ppm.

Ejemplo 54

2-{{4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il}carbonil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



- 5 Una mezcla agitada de 2-acetoacetilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (Ejemplo 10A) (1,74 g, 5,74 mmol), 4-cianobenzaldehído (752 mg, 5,74 mmol), *N*-[3-(trifluorometil)fenil]urea (976 mg, 4,78 mmol) y el anhídrido del 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (6,1 g, 9,5 mmol) en metil *tert*-butil éter (44 ml) se calienta a reflujo durante una noche (16 h). El producto se extrae con metil *tert*-butil éter (300 ml), se lava con una disolución ac. saturada de bicarbonato sódico (200 ml), se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía con gel de sílice 60 usando como eluyente ciclohexano / acetato de etilo.

Rendimiento: 858 mg (30% del t.)

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,16$ min, $\lambda_{max} = 232$ nm

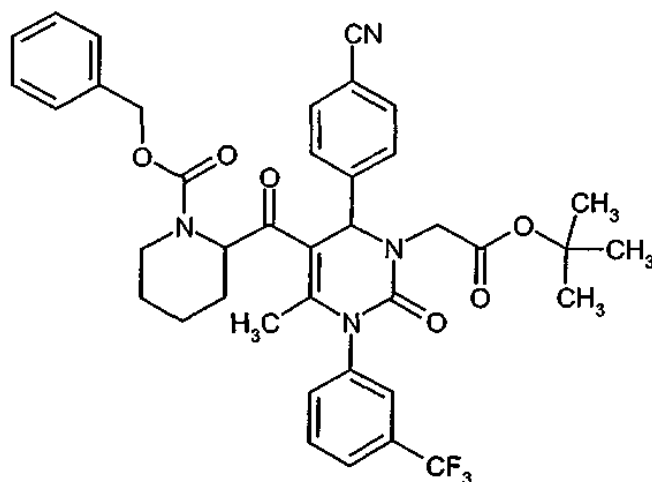
- 10 MS (ESI pos): $m/z = 603$ (M+H)⁺

LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,66$ min

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7,8 - 7,1$ (m, 14H), 5,80 - 4,80 (m, 3H), 4,2 - 3,8 (m, 1H), 3,3 - 2,9 (m, 2H), 1,5 (s, 3H), 2,1 - 0,8 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 55

- 15 2-({3-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il}carbonil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 54 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26.

Rendimiento: 53 mg (18% del t.)

LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 3,08$ min

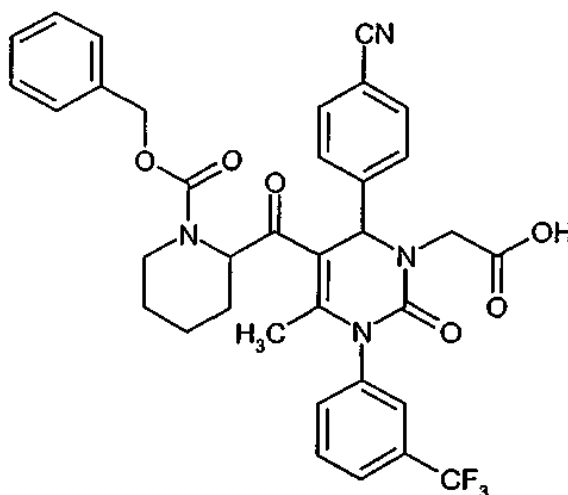
5 HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,62$ min, $\lambda_{\max} = 234$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 712$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,72 - 7,12$ (m, 13H), 5,64 - 4,56 (m, 5H), 4,18 - 3,92 (m, 1H), 3,52 - 3,12 (m, 2H), 2,35 - 0,73 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,48 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 56

10 Ácido [5-({1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-2-il}carbonil)-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-(2H)-il]acético



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 55 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 30.

15 Rendimiento: 35 mg (84% del t.)

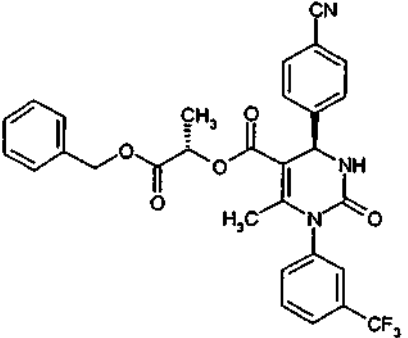
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,70$ min, $\lambda_{\max} = 254$ nm

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,5$ (s a, 1H), 7,91 - 7,01 (m, 13H), 5,86 (d, 1H), 5,40 - 5,25 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,00 - 4,76 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,93 - 3,68 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,9 - 0,7 (m, 8H) ppm.

De forma análoga a la del procedimiento para el Ejemplo 2A, se preparan los siguientes compuestos:

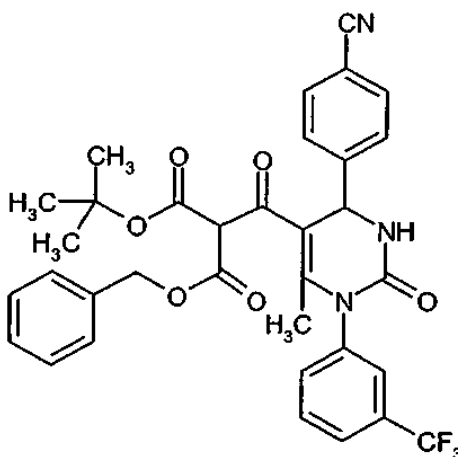
Ejemplo N°	Estructura	Material de partida	Rendimiento [%]	R _t [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
57		Ejemplo 11A	72	5,50 (1)	656

(continúa)

Ejemplo N°	Estructura	Material de partida	Rendimiento [%]	Rt [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
58		Ejemplo 12A	13	5,22 (6)	564

Ejemplo 59

Terc-butil ((4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)carbonil)malonato de bencilo



5

Se disuelven 1401 mg (5,60 mmol) de *terc*-butil malonato de bencilo en 4 ml de tetrahidrofurano en una atmósfera de argón. La disolución se enfría a 0 °C, se añaden 156 mg (3,92 mmol) de hidruro sódico y la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Se añaden, en forma de una disolución, 580 mg (1,12 mmol) del Ejemplo 16A en 6 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante una noche. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N, la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y con una disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora *al vacío*. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 0:1) y a partir de entonces por RP-HPLC con un gradiente de agua/acetonitrilo.

10

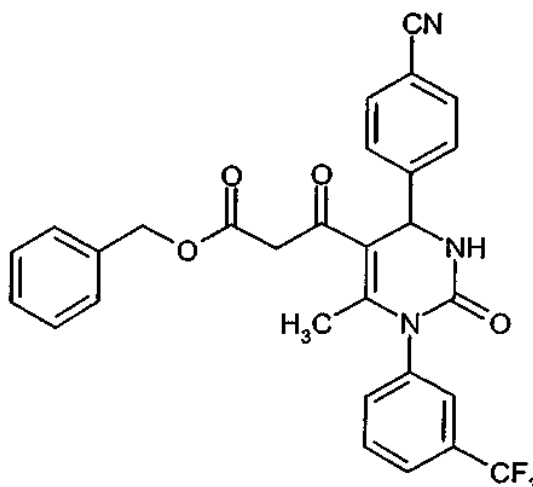
Rendimiento: 270 mg (38% del t.) en forma de una mezcla de diastereómeros.

15

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,21/1,36 (2s, 9H), 1,88/1,92 (2s, 3H), 4,95 (s, 1H), 5,10 - 5,23 (m, 2H), 5,47/5,51 (2d, 1H), 7,21 - 7,90 (m, 13H), 8,58/8,61 (2d, 1H) ppm.

Ejemplo 60

3-{4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il}-3-oxopropanoato de bencilo



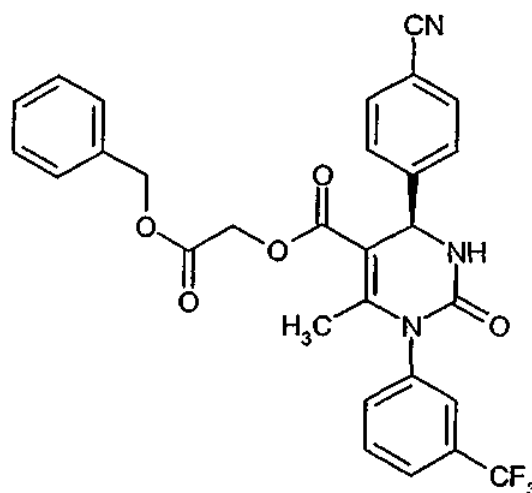
Se disuelven 100 mg (0,16 mmol) del Ejemplo 59 en 2 ml de diclorometano/ácido trifluoroacético (1:1) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se evaporan *al vacío* y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

5 Rendimiento: 39 mg (42% del t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,99 (s, 3H), 3,58 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,48 (d, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 4H), 7,48 - 7,55 (d a, 1H), 7,60 - 7,73 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,55 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 61

10 (4*R*)-4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo



15 Se disuelven 200 mg (0,50 mmol) del Ejemplo 6A en 2,0 ml de dimetilformamida. Se añaden 456 mg (1,99 mmol) de bromoacetato de bencilo y 100 mg (1,00 mmol) de trietilamina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N, la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y una disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1 → 0:1).

Rendimiento: 260 mg (95% del t.)

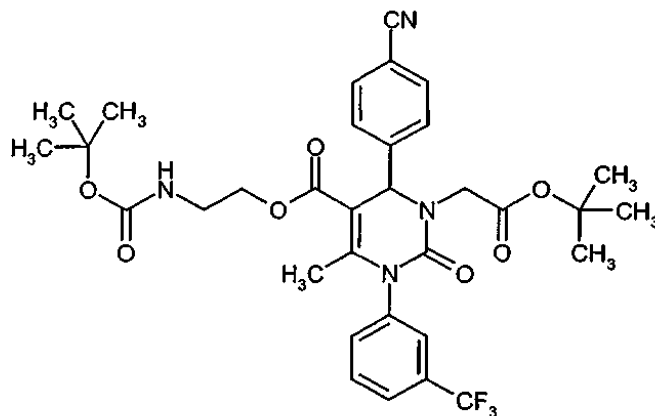
20 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,05 (s, 3H), 4,74 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,41 (d, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 5H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,65 - 7,75 (m, 2H), 7,77 - 7,86 (m, 3H), 8,45 (d, 1H) ppm.

De forma análoga a la del procedimiento para el Ejemplo 13A, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo N°	Estructura	Material de partida	Rendimiento[%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
62		Ejemplo 57	60	5,91 (1)	770
63		Ejemplo 58	62	5,58 (1)	678

Ejemplo 64

3-(2-*Terc*-butoxi-2-oxoetil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etilo



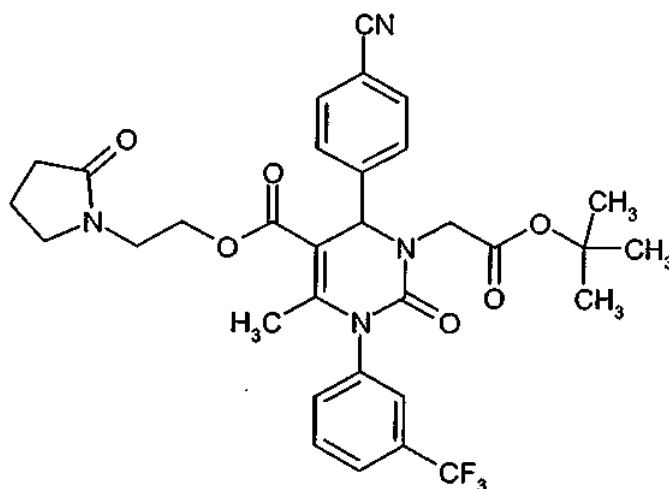
- 5 70 mg (0,12 mmol) del Ejemplo 15A y 521 mg (3,23 mmol) de carbamato de *terc*-butil-*N*-hidroxietilo se hacen reaccionar a 100 °C durante 150 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetonitrilo y se purifica usando RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 41,9 mg (52% del t.)

- 10 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 1,28 (s, 9H), 1,36 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,03 - 3,18 (m, 2H), 3,80 - 4,1 (m, 4H), 5,10 (s, 1H), 6,82 - 6,95 (m, 1H), 7,60 - 7,93 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 65

3-(2-*Terc*-butoxi-2-oxoetil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo



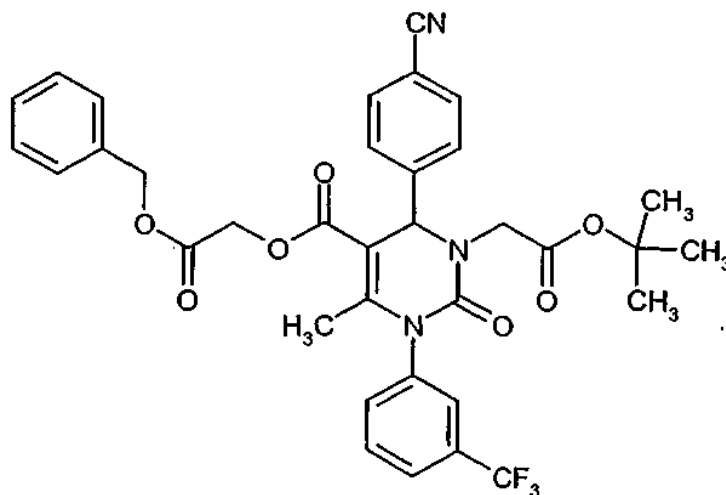
El compuesto del título se sintetiza de forma análoga a la del Ejemplo 64 a partir del Ejemplo 15A usando N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona en lugar de carbamato de *tert*-butil-N-hidroxi-etilo.

Rendimiento: 74% del t.

- 5 RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1,30 (s, 9H), 1,81 (c, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,13 (t, 2H), 3,13 - 3,5 (m, 4H), 3,84 (d, 1H), 4,00 - 4,20 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 7,60 - 7,92 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 66

3-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo



10

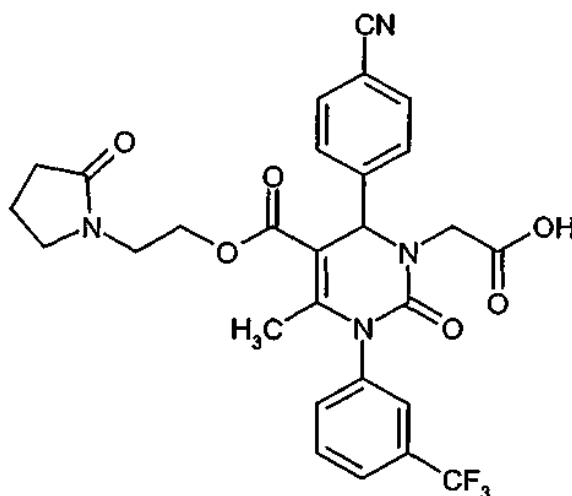
El compuesto del título se sintetiza de forma análoga a la del Ejemplo 64 a partir del Ejemplo 15A usando hidroxiaacetato de bencilo en lugar de carbamato de *tert*-butil-N-hidroxi-etilo.

Rendimiento: 32% del t.

- 15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1,30 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,87 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 5 H), 7,60 - 7,85 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 67

Ácido [6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-5-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]carbonil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético



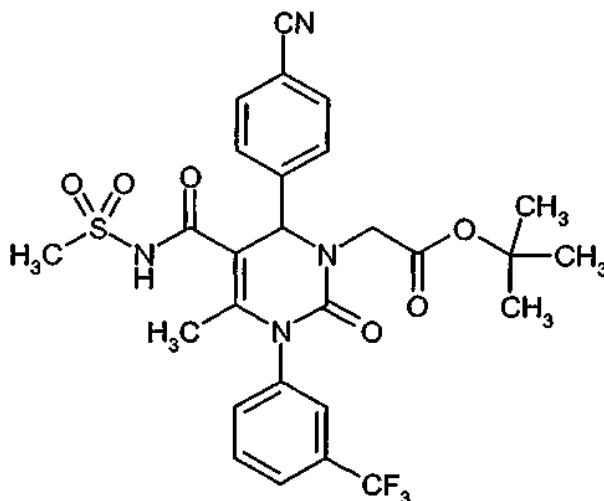
Se disuelven 34,9 mg del Ejemplo 65 en 2 ml de diclorometano/ácido trifluoroacético (1:1) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporan *al vacío* y el resto se purifica por RP-HPLC usando un gradiente de agua/acetonitrilo.

5 Rendimiento: 18 mg (57% del t.)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,81 (c, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,13 (t, 2H), 3,10 - 3,55 (m, 4H), 3,72 (d, 1H), 4,00 - 4,22 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 7,58 - 7,93 (m, 8H), 12,75 (s a, 1H) ppm.

Ejemplo 68

10 [6-(4-Cianofenil)-4-metil-5-[(metilsulfonil)amino]carbonil]-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetato de *terc*-butilo



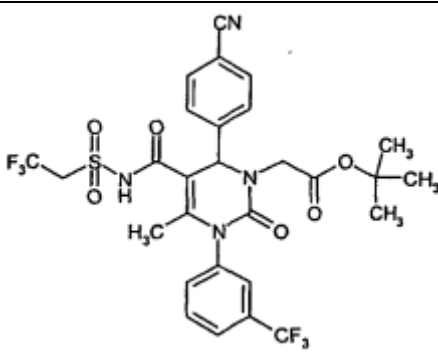
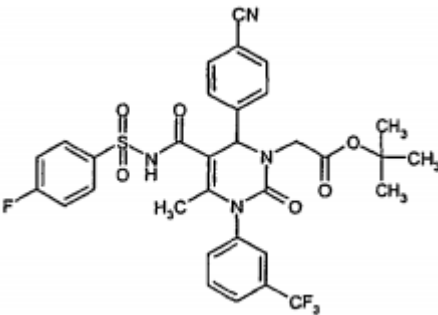
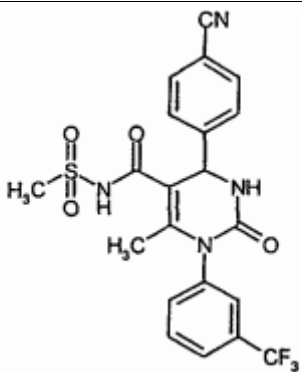
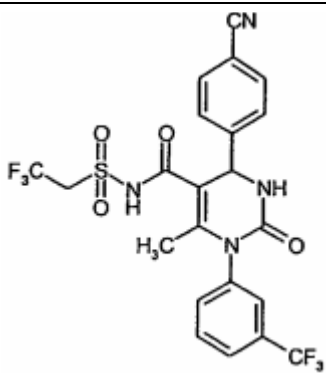
15 Se disuelven 100 mg (0,19 mmol) del Ejemplo 14A, 36,9 mg (0,39 mmol) de metanosulfonamida, 44,0 mg (0,21 mmol) de dicitohexilcarbodiimida y 26,1 mg (0,21 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina en diclorometano seco (2 ml) y se hacen reaccionar durante una noche. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se lava secuencialmente con ácido clorhídrico 2 M, agua y una disolución saturada de cloruro de amonio y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético, 50:50:1).

Rendimiento: 50 mg (41% del t.)

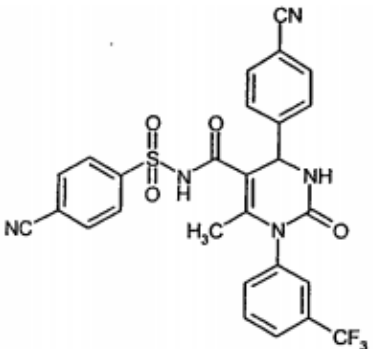
RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,28 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,80 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 5,60 (s, 1H),

7,56 - 7,95 (m, 8H), 11,70 (s a, 1H) ppm.

De forma análoga a la del procedimiento para el Ejemplo 68, se preparan los siguientes compuestos:

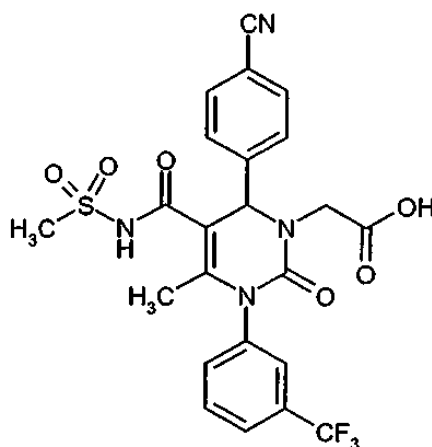
Ejemplo N°	Estructura	Material de partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
69		Ejemplo 14A; 2,2,2-trifluoro- etanosulfon- amida	71	5,12 (1)	661
70		Ejemplo 14A; 4-fluoro- benzeno- sulfonamida	43	5,17 (1)	673
71		Ejemplo 5A; metanosulfon- amida	6	4,17 (6)	479
72		Ejemplo 5A; 2,2,2-trifluoro- etanosulfon- amida	76	4,51 (6)	547

(continúa)

Ejemplo N°	Estructura	Material de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
73		Ejemplo 5A; ciano-bencenosulfonamida	67	4,49 (6)	566

Ejemplo 74

Ácido [6-(4-cianofenil)-4-metil-5-[(metilsulfonil)amino]carbonil]-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético



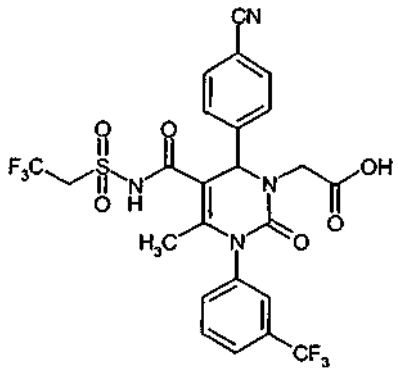
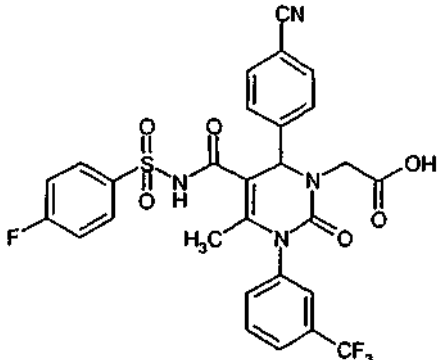
5

Se disuelven 45,6 mg (0,08 mmol) del Ejemplo 68 en 2 ml de diclorometano/ácido trifluoroacético (1:1) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se evaporan *al vacío* y el resto se purifica por RP-HPLC con un gradiente de agua/acetonitrilo.

Rendimiento: 13 mg (31% del t.)

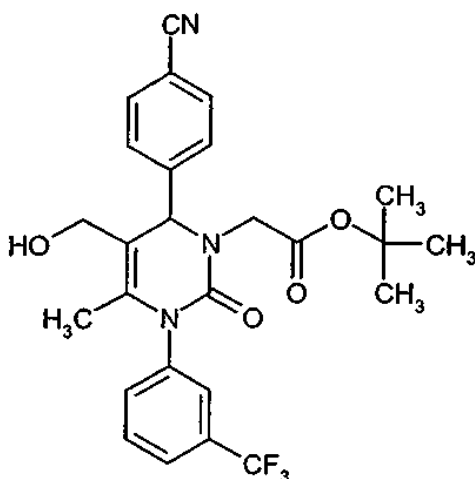
10 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,28 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,69 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 7,52 - 8,10 (m, 8H), 11,70 (s a, 1H), 12,70 (s a, 1H) ppm.

De forma análoga a la del procedimiento para el Ejemplo 74, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo N°	Estructura	Material de partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
75		Ejemplo 69	41	4,56 (1)	605
76		Ejemplo 70	73	4,59 (1)	617

Ejemplo 77

5 [6-(4-Cianofenil)-5-(hidroximetil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetato de *tert*-butilo



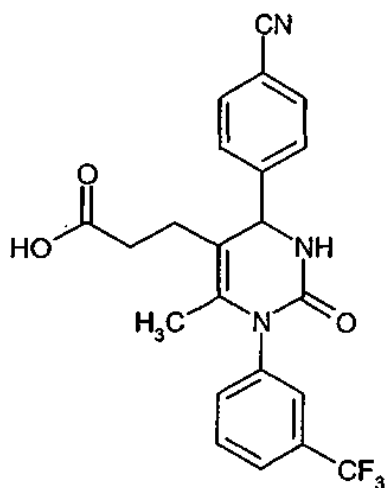
10 Se disuelven 50 mg (0,13 mmol) del Ejemplo 1 en 1 ml de tetrahidrofurano, se añaden 10,8 mg (0,27 mmol) de hidruro sódico y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 27 mg (0,14 mmol) de bromoacetato de *tert*-butilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade una disolución ac. saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo).

Rendimiento: 17,7 mg (27% del t.)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,30 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 3,52 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,92 - 4,12 (m, 2H), 4,82 (t, 1H), 5,25 (s, 1H), 7,52 - 7,80 (m, 6H), 7,88 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 78

- 5 Ácido 3-{4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il}propanoico



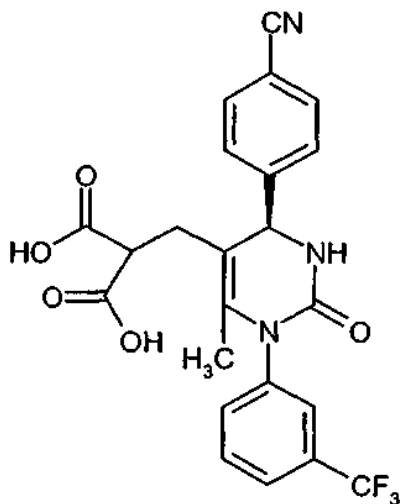
- 10 Se suspenden 45,0 mg (0,057 mmol) del Ejemplo 17A y 5,00 mg paladio sobre carbón vegetal (10%) en 5 ml de etanol y se hidrogena en 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 minutos. La mezcla de reacción se filtra sobre celite y el residuo se lava con etanol. El filtrado se evapora a sequedad *al vacío* y el resto se calienta sin disolvente a 130 °C en una atmósfera de argón durante 20 minutos. El producto en bruto se purifica por RP-HPLC con un gradiente de agua/acetonitrilo.

Rendimiento: 9 mg (26% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,53 (s, 3H), 1,92 - 2,42 (m, 4H), 4,93 (s, 1H), 7,50 - 7,94 (m, 9H), 12,08 (s a, 1H) ppm.

- 15 **Ejemplo 79**

Ácido ((4*R*)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)metil)malónico



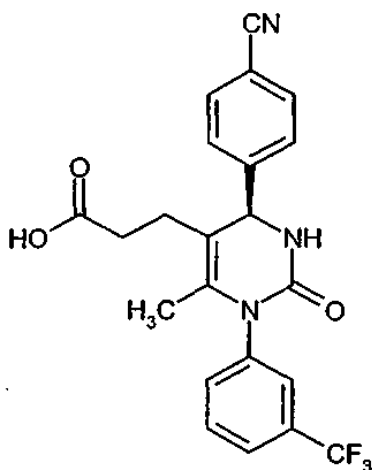
Se suspenden 200 mg (0,25 mmol) del Ejemplo 19A y 5,0 mg paladio sobre carbón vegetal (10%) en 10 ml de etanol y se hidrogena en 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtra sobre celite y el residuo se lava con etanol. El filtrado se evapora a sequedad *al vacío* y el producto en bruto se purifica por RP-HPLC con un gradiente de agua/acetonitrilo.

5 Rendimiento: 87 mg (72% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,5 (s, 3H), 2,2 (dd, 2H), 2,6 (dd, 2H), 3,5 (dd, 1H), 5,0 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,6 - 7,7 (m, 4H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (m, 2H), 12,8 (s a, 2H) ppm.

Ejemplo 80

Ácido 3-((4*R*)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)propanoico



10

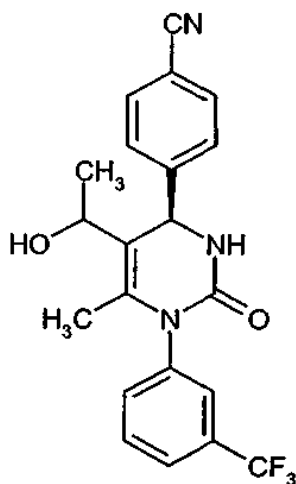
Se calientan 40 mg (0,08 mmol) del Ejemplo 79 sin disolvente a 130 °C en una atmósfera de argón durante 20 minutos. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente: diclorometano/metanol 20:1).

Rendimiento: 36 mg (99% del t.)

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,5 (s, 3H), 1,9 - 2,2 (m, 2H), 2,3 - 2,4 (m, 2H), 4,9 (d, 1H), 7,50 - 7,7 (m, 6H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (m, 2H), 12,1 (s a, 1H) ppm.

Ejemplos 81 y 82

4-((4*R*)-5-(1-Hidroxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)benzonitrilo



5 Se disuelven 300 mg (0,75 mmol) del Ejemplo 18A en 5 ml de tetrahidrofurano. A 0 °C, se añaden lentamente 28,5 mg (0,75 mmol) de hidruro de litio y aluminio (en forma de una disolución 1 M en tetrahidrofurano). La disolución de color rojo oscuro se agita a 0 °C durante 30 minutos, después se añade agua. El pH se ajusta a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. El producto en bruto se extrae con acetato de etilo y se purifica y se separa por cromatografía en columna (sílice, eluyente: diclorometano/metanol 40:1).

Ejemplo 81 (Diastereómero I):

Rendimiento: 15 mg (5% del t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,2 (d, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,6 (m, 2H), 4,9 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,8 (m, 2H), 7,9 (d, 1H) ppm.

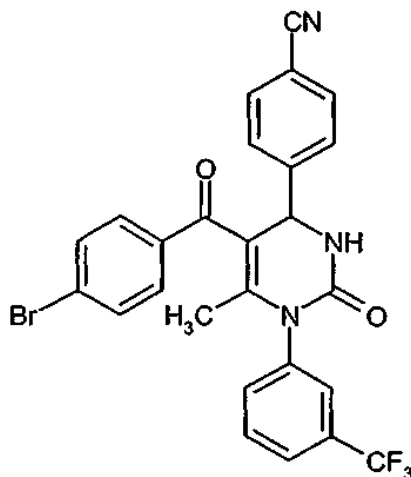
10 **Ejemplo 82 (Diastereómero II):**

Rendimiento: 15 mg (5% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 0,8 (d, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 - 7,7 (m, 5H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 83

15 4-{5-(4-Bromobenzoil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo



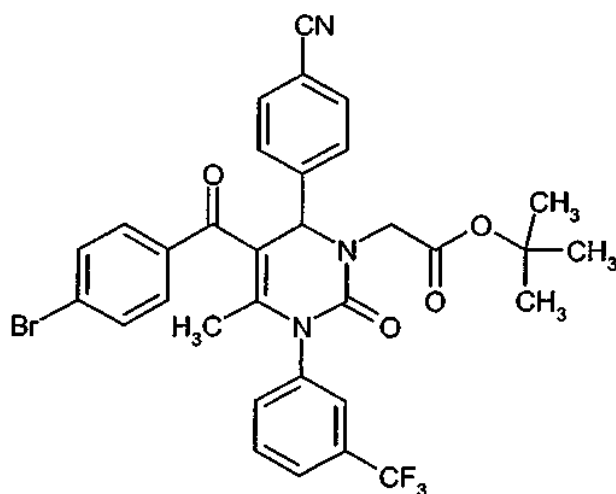
20 Se suspenden 4,23 g (20,74 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 2,72 g (20,74 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 5,00 g (20,74 mmol) de 1-(4-bromofenil)butano-1,3-diona y 6,5 g del éster de etilo del ácido polifosfórico en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a reflujo durante 20 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se elimina *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 5,32 g (45% del t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,4 (s, 3H), 5,4 (d, 1H), 7,6 - 7,9 (m, 12H), 8,4 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 84

25 [5-(4-Bromobenzoil)-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetato de terc-butilo



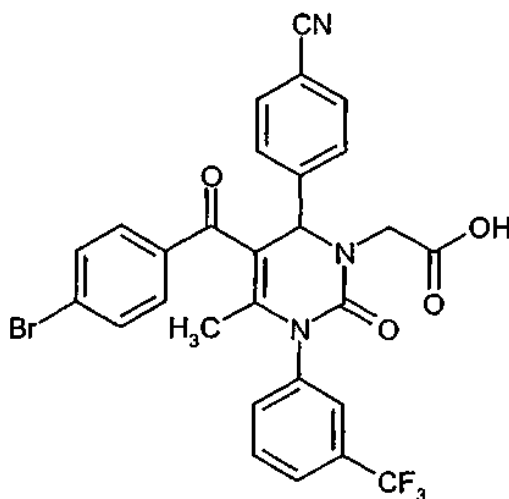
5 Se disuelven 5,32 g (9,85 mmol) del Ejemplo 83 en 150 ml de tetrahidrofurano y se añaden lentamente 0,98 g (24,61 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral). Después de agitación durante una hora a temperatura ambiente, se añaden 2,88 g (14,77 mmol) de bromoacetato de *tert*-butilo. Después de agitación a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se inactiva con agua, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 10:1, 5:1).

Rendimiento: 3,12 g (48% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,3 (s, 9H), 1,4 (s, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 5,6 (s, 1H), 7,7 (m, 7H), 7,8 (m, 5H) ppm.

10 **Ejemplo 85**

Ácido [5-(4-bromobenzoil)-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il] acético



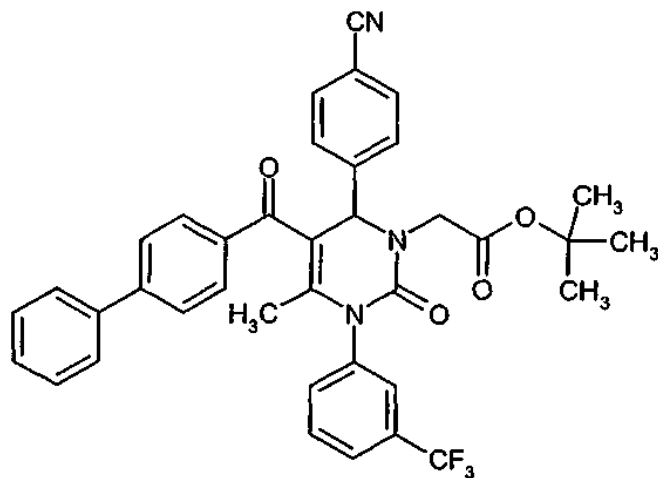
15 Se disuelven 100 mg (0,15 mmol) del Ejemplo 84 en 10 ml de diclorometano y 0,25 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporan *al vacío* y el resto se purifica por RP-HPLC usando un gradiente de agua/acetonitrilo.

Rendimiento: 47 mg (52% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,4 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,7 (m, 8H), 7,8 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 86

20 [5-(Bifenil-4-ilcarbonil)-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acetato de *tert*-butilo



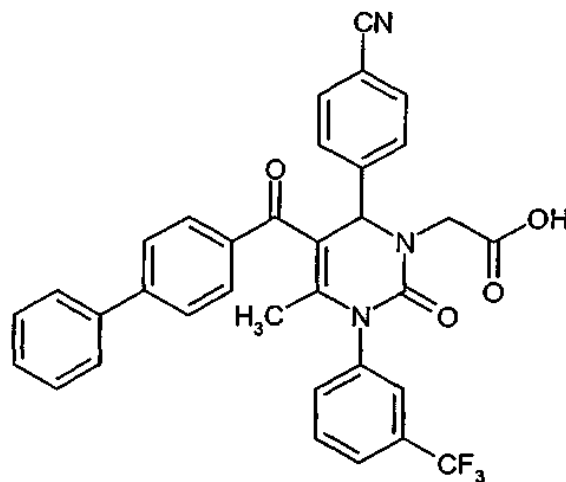
5 Se disuelven 100 mg (0,15 mmol) del Ejemplo 84 en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida en una atmósfera de argón y se añaden 19 mg (0,15 mmol) de ácido fenilborónico, 100 mg (0,31 mmol) de carbonato de cesio y 5 mg de dicloro[bis(trifenilfosfino)paladio]. La mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 18 horas. El producto se purifica por RP-HPLC usando un gradiente de agua/acetonitrilo.

Rendimiento: 39 mg (39% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,3 (s, 9H), 1,5 (s, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,7 - 7,9 (m, 14H) ppm.

Ejemplo 87

10 Ácido [5-(bifenil-4-ilcarbonil)-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético



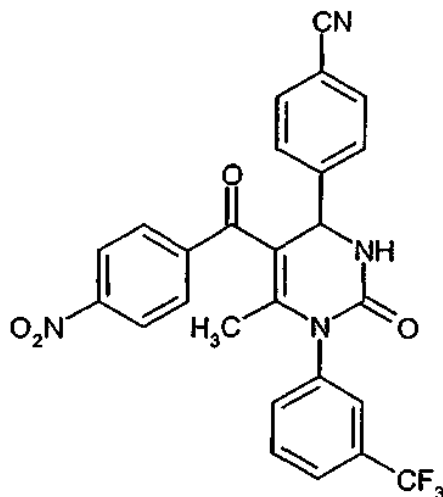
15 Se disuelven 30 mg (0,05 mmol) del Ejemplo 86 en 2 ml de diclorometano y en 0,07 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporan *al vacío* y el resto se purifica por RP-HPLC usando un gradiente de agua/acetonitrilo.

Rendimiento: 23 mg (83% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,5 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 7,6 - 7,9 (m, 14H) ppm.

Ejemplo 88

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



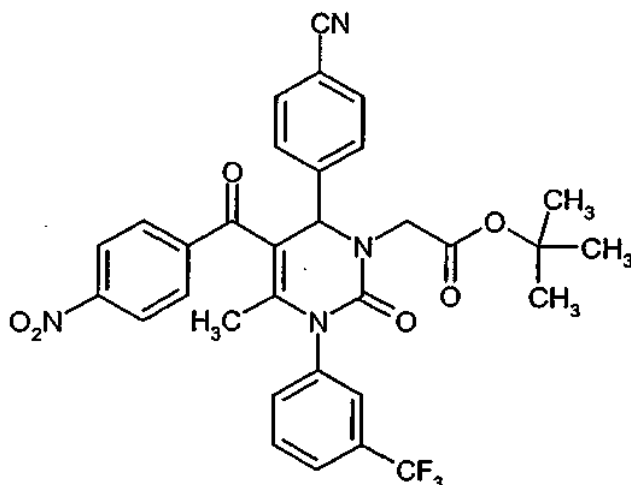
- 5 Se suspenden 9,85 g (48,27 mmol) de *N*-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 6,33 g (48,27 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 10,00 g (48,27 mol) de 1-(4-nitrofenil)butano-1,3-diona y 15 g del éster de etilo del ácido polifosfórico en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a reflujo durante 20 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con las mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 7,84 g (32% del t.)

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,4 (s, 3H), 5,4 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 3H), 8,3 (m, 2H), 8,5 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 89

[5-(4-Nitrobenzoi)-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il] acetato de *tert*-butilo



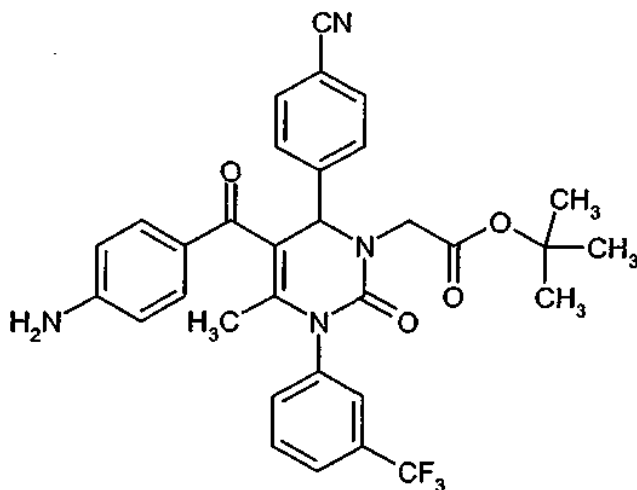
- 15 Se disuelven 5,27 g (10,41 mmol) del Ejemplo 88 en 150 ml de tetrahidrofurano y se añaden lentamente 1,04 g (26,02 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral). Después de agitación durante una hora a temperatura ambiente, se añaden 3,04 g (15,61 mmol) de bromoacetato de *tert*-butilo. Después de agitación a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se inactiva con agua, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, 5:1).
- 20

Rendimiento: 0,16 g (3% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,3 (s, 9H), 1,5 (s, 3H), 3,9 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 5,6 (s, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,8 - 7,9 (m, 6H), 8,3 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 90

- 5 [5-(4-Aminobenzoil)-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acetato de *terc*-butilo



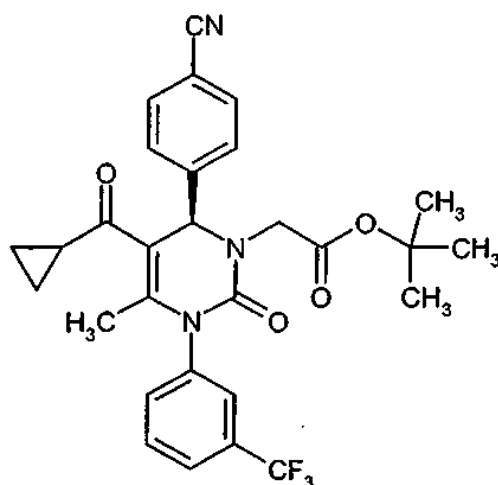
- 10 Se suspenden 160 mg (0,26 mmol) del Ejemplo 89 y 5 mg de paladio sobre carbón vegetal (10%) en 20 ml de tetrahidrofurano y se hidrogena en 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre celite, el filtrado se evapora a sequedad *al vacío* y el producto en bruto se purifica por RP-HPLC con un gradiente de agua/ acetonitrilo.

Rendimiento: 69 mg (45% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,3 (s, 9H), 1,4 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 5,6 (s, 1H), 6,2 (m, 2H), 6,5 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 4H) ppm.

15 **Ejemplo 91**

- [(6*R*)-6-(4-Cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-(2*H*)-il]acetato de *terc*-butilo



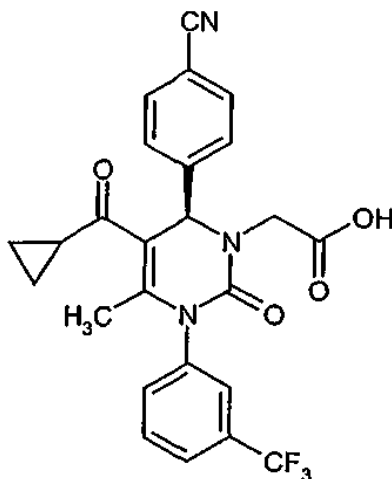
- 20 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 23 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26.

Rendimiento: 108 mg (85% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7,90 - 7,58 (m, 8H), 5,74 - 5,67 (m, 1H), 4,15 - 3,85 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 0,90 - 0,73 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 92

- 5 Ácido [(6*R*)-6-(4-cianofenil)-5-(ciclopropilcarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acético



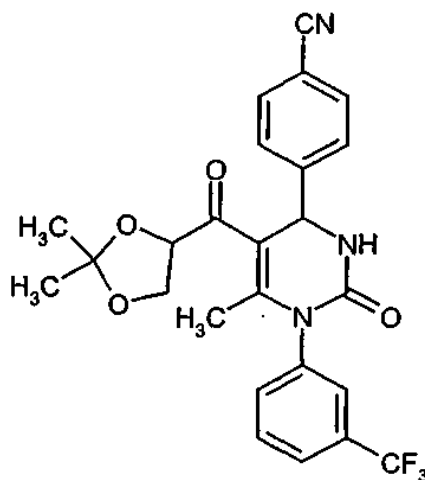
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 91 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 30.

- 10 Rendimiento: 80 mg (89% del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 12,62 (s a, 1H), 7,91 - 7,55 (m, 8H), 5,77 (s, 1H), 4,23 - 3,70 (m, 2H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 0,94 - 0,72 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 93

- 15 4-(5-[(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)benzocitrilo



- 20 A una disolución agitada del Ejemplo 20A (120 mg, 0,64 mmol), *N*-[3-(trifluorometil)fenil]urea (109 mg, 0,54 mmol) y 4-cianobenzaldehído (84,5 mg, 0,64 mmol) en metil *tert*-butil éter (5 ml) se añade 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (683 mg, 1 mmol). La disolución se calienta a reflujo durante una noche en argón, después se enfría a temperatura ambiente, se inactiva con agua (200 ml) y se extrae con metil *tert*-butil éter (3 x 100

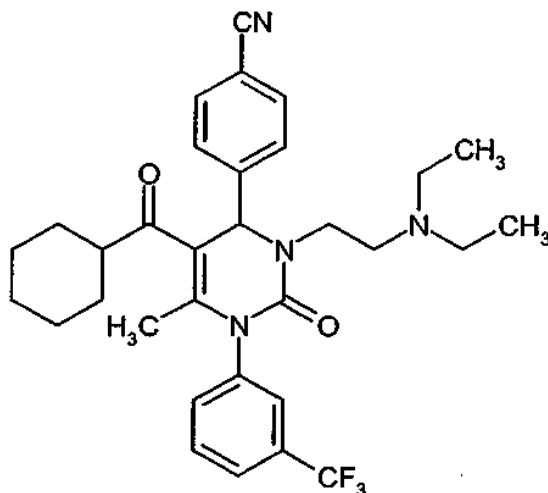
ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por HPLC preparativa.

Rendimiento: 15 mg (5% del t.)

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8,48 (m, 1H), 8,00 - 7,38 (m, 8H), 5,66 - 5,40 (m, 1H), 4,99 - 4,74 (m, 1H), 4,16 - 3,85 (m, 2H), 1,94 (d, 3H), 1,35 - 1,11 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 94

4-{5-(Ciclohexilcarbonil)-3-[2-(dietilamino)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo



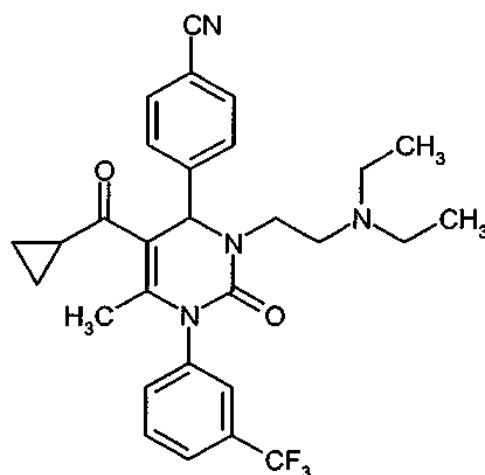
10 A una disolución agitada del Ejemplo 21 (780 mg, 1,67 mmol) en THF (25 ml) se añade hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral; 653 mg, 2,53 mmol). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, después se añade 2-bromo-*N,N*-dietiletanamina (653 mg, 2,53 mmol) y la disolución se agita durante una noche (16 h) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactiva con metanol (10 ml), se concentra y el producto en bruto se purifica por HPLC preparativa.

15 Rendimiento: 175 mg (18% del t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7,98 - 7,50 (m, 8H), 5,71 (s, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,69 - 2,30 (m, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,73 - 1,00 (m, 10H), 0,93 (t, 6H) ppm.

Ejemplo 95

20 4-{5-(Ciclopropilcarbonil)-3-[2-(dietilamino)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo



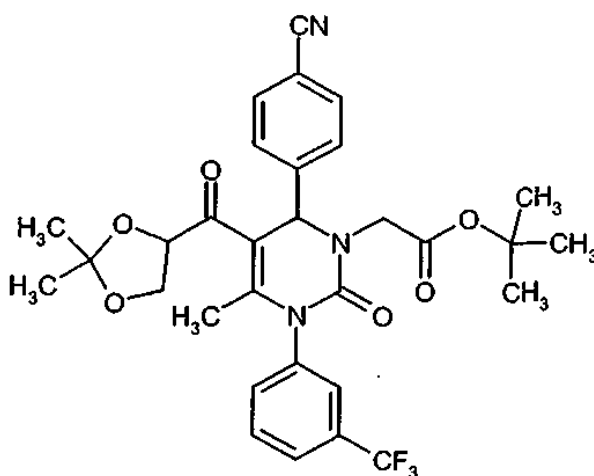
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 22 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 94.

Rendimiento: 235 mg (59% del t.)

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7,93 - 7,54 (m, 8H), 5,81 (s, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,60 - 2,56 (m, 5H), 1,92 (s, 3H), 0,97 - 0,78 (m, 10H) ppm.

Ejemplo 96

[6-(4-Cianofenil)-5-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)carbonil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetato de terc-butilo



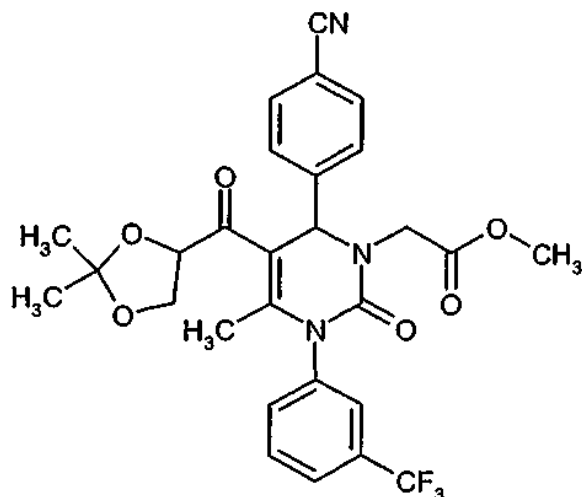
10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 93 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26.

Rendimiento: 145 mg (62% del t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7,92 - 7,56 (m, 8H), 5,77 y 5,62 (s, 1H; diastereómeros A y B), 4,97 y 4,82 (t, 1H; diastereómeros A y B), 4,19 - 3,83 (m, 4H), 1,96 y 1,93 (s, 3H; diastereómeros A y B), 1,34 - 1,20 (m, 15H) ppm.

15 Ejemplo 97

[6-(4-Cianofenil)-5-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)carbonil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acetato de metilo



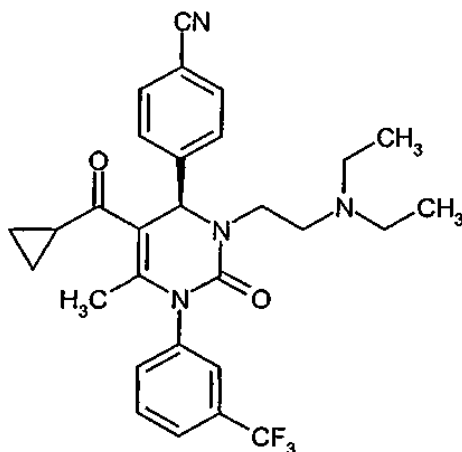
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 93 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26.

Rendimiento: 77 mg (65% del t.)

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7,94 - 7,55 (m, 8H), 5,81 y 5,66 (s, 1H; 2 diastereómeros), 4,99 y 4,87 (t, 1H; 2 diastereómeros), 4,35 - 3,85 (m, 4H), 3,57 y 3,55 (s, 3H; 2 diastereómeros), 1,95 y 1,92 (s, 3H; 2 diastereómeros), 1,25 (dd, 6H) ppm.

Ejemplo 98

4-((4*R*)-5-(Ciclopropilcarbonyl)-3-[2-(dietilamino)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)benzonitrilo



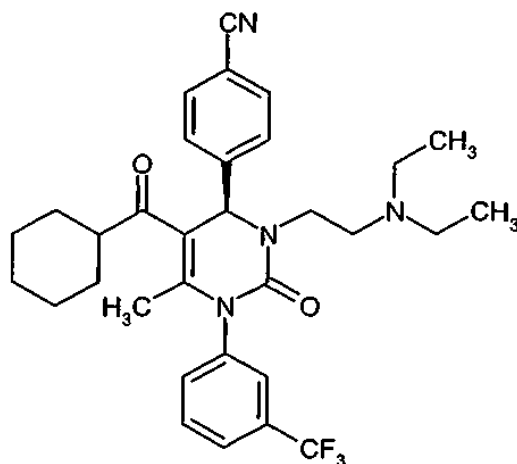
10

Los enantiómeros del Ejemplo 95 se separan por HPLC preparativa sobre una fase quiral [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm; 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 con dietilamina al 0,2%; flujo 15 ml/min; temperatura 25 °C; detección 220 nm].

15 $T_r = 4,58$ min. [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm; 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 con dietilamina al 0,2%; flujo 1,0 ml/min; temperatura 35 °C; detección 220 nm].

Ejemplo 99

4-((4*R*)-5-(Ciclohexilcarbonyl)-3-[2-(dietilamino)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)benzonitrilo



20 Los enantiómeros del Ejemplo 94 se separan por HPLC preparativa sobre una fase quiral [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm; 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 con dietilamina al 0,2%; flujo 15 ml/min; temperatura 25 °C; detección 220 nm].

$T_r = 4,24$ min. [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm ; 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 con dietilamina al 0,2%; flujo 1,0 ml/min; temperatura 35 °C; detección 220 nm].

C. Ejemplos operativos relacionados con las composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

Comprimido

Composición:

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 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.

Preparación:

15 La mezcla del compuesto activo, lactosa y almidón se granula con una disolución (m/m) del PVP al 5% en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa habitual para comprimidos (formato del comprimido, véase anteriormente). La fuerza de moldeo aplicada es típicamente 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral

Composición:

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano de FMC, Pennsylvania, USA) y 99 g de agua.

20 Una única dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la presente invención se proporciona por cada 10 ml de suspensión oral.

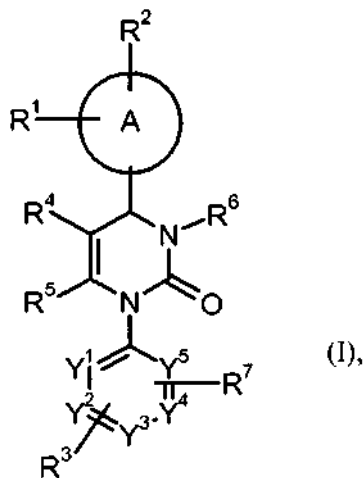
Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol y el componente activo se añade a la suspensión. El agua se añade con agitación. La agitación continúa durante aproximadamente 6 h hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I),



en la que

5 A representa un fenilo o un anillo piridilo,
 R^1 y R^3 cada uno representa hidrógeno,
 R^2 representa flúor, cloro, bromo, nitro o ciano,
 R^4 representa

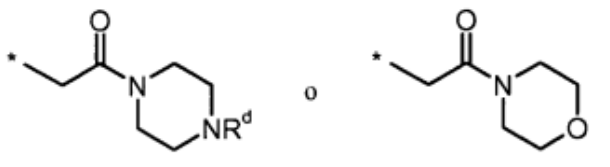
10 -alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con hasta dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e hidroxicarbonilo,
 -cicloalquilcarbonilo C_3-C_6 que puede estar sustituido con hasta dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, oxo, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e hidroxicarbonilo,
 15 -benzoilo que está sustituido con uno, dos o tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4 , trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , trifluorometoxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e hidroxicarbonilo,
 -alcoxicarbonilo C_1-C_4 que está sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en benciloxi, benciloxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4 ,
 20 alcoxicarbonilamino C_1-C_4 , pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, en el que alcoxi C_1-C_4 está sustituido adicionalmente con alcoxicarbonilo C_1-C_4 ó con hidroxicarbonilo y en el que pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo están sustituidos adicionalmente con hidroxilo, oxo, alcoxicarbonilo C_1-C_4 ó hidroxicarbonilo,
 -furilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo o piridilcarbonilo cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, flúor, cloro, bromo, alcoxi C_1-C_4 , alcoxicarbonilo C_1-C_4 e hidroxicarbonilo y cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con alquilo C_1-C_4 ,
 25 -mono o dialquilaminocarbonilo C_1-C_4 en los que el resto alquilo o al menos un resto alquilo, respectivamente, está sustituido con fenilo que por su parte puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , trifluorometoxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e hidroxicarbonilo,
 -piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, oxo, alcoxi C_1-C_4 , alcoxicarbonilo C_1-C_4 , benciloxicarbonilo, hidroxicarbonilo,
 35 piperidinilo, morfolinilo, piridilo y fenilo, en los que alquilo C_1-C_4 está sustituido adicionalmente con hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , alcoxicarbonilo C_1-C_4 ó hidroxicarbonilo y en los que fenilo puede estar sustituido adicionalmente con hasta tres radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , trifluorometoxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 e hidroxicarbonilo,
 40 o
 - un grupo de fórmula $-C(=O)-NH-SO_2-R^b$ en la que R^b representa alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con trifluorometilo o R^b representa fenilo que puede estar sustituido con alquilo C_1-C_4 , flúor, cloro, bromo, ciano, nitro o trifluorometilo,

R⁵ representa metilo,

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, mono o dialquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄ ó alcóxicarbonilo C₁-C₄, en el que alquilo C₁-C₄ y alcóxicarbonilo C₁-C₄ pueden estar sustituidos con un radical seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, alcóxicarbonilo C₁-C₄, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo C₁-C₄, amino, mono y dialquilamino C₁-C₄

5

ó
R⁶ representa un resto de fórmula



en la que

10

R^d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo,

ó

R⁶ representa un grupo de fórmula -T-U en la que

T representa un grupo -CH₂-

y

15

U representa

- fenilo, furilo u oxazolilo cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄ y un grupo de fórmula -V-W en la que V representa un enlace, un grupo -CH₂- ó un grupo -CH=CH- y W representa un grupo alcóxicarbonilo C₁-C₄ ó hidroxycarbonilo,

20

- un grupo de fórmula -C(=O)-NH-SO₂-R^f en la que R^f representa alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con trifluorometilo o R^f representa fenilo que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro o trifluorometilo,

ó

25

- un grupo de fórmula -C(=O)-NHR^h en la que R^h representa fenilo que puede estar sustituido con alcóxicarbonilo C₁-C₄ ó hidroxycarbonilo,

ó

R⁶ representa

- cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar sustituido con alcóxicarbonilo C₁-C₄ ó hidroxycarbonilo,

ó

30

-un grupo -CH=CH- que está sustituido con alcóxicarbonilo C₁-C₄ ó hidroxycarbonilo,

R⁷ representa trifluorometilo o nitro,

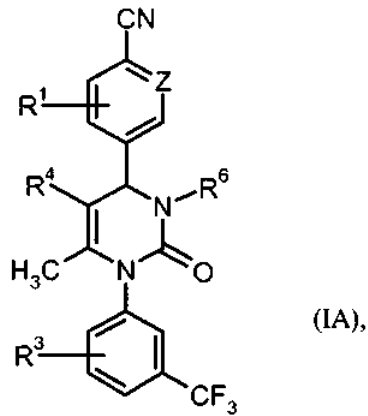
e

Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ cada uno representa CH.

2. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R² es ciano.

35

3. Compuestos de fórmula general (IA) de acuerdo con la reivindicación 1

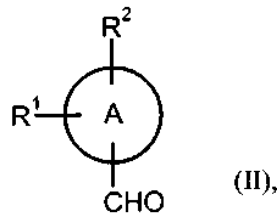


en la que

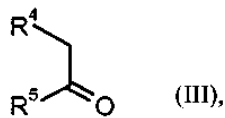
Z representa CH o N, y

R¹, R³, R⁴ y R⁶ tienen el significado que se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

- 5 4. Procedimiento para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 por condensación de los compuestos de fórmula general (II)

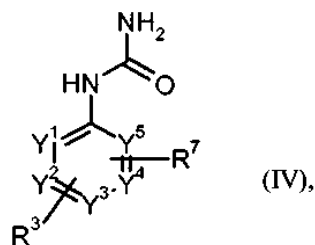


en la que A, R¹ y R² tienen el significado que se ha indicado en la Reivindicación 1, con los compuestos de fórmula general (III)

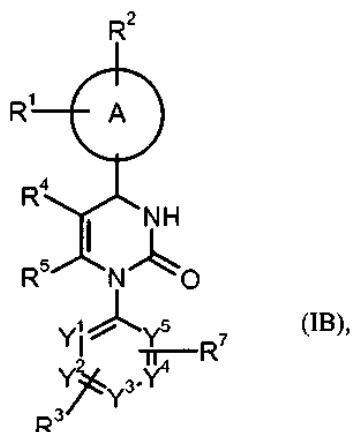


10

en la que R⁴ y R⁵ tienen el significado que se ha indicado en la Reivindicación 1, y los compuestos de fórmula general (IV)



- 15 en la que R³, R⁷ y de Y¹ a Y⁵ tienen el significado que se ha indicado en la Reivindicación 1, en presencia de un ácido o de un anhídrido de ácido para dar los compuestos de fórmula general (IB)



en la que A, de R¹ a R⁵, R⁷, y de Y¹ a Y⁵ tienen el significado que se ha indicado en la Reivindicación 1, seguido opcionalmente, en el caso de R⁶ no representa hidrógeno, por la reacción de los compuestos de fórmula general (IB) con los compuestos de fórmula general (V)



en la que

R^{6*} tiene el significado de R⁶ que se ha indicado en la Reivindicación 1, pero no representa hidrógeno, y X representa un grupo saliente,

en presencia de una base.

10 5. La composición que contiene al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 5 para el tratamiento de los procesos inflamatorios, isquémicos y/o de remodelación, agudos y crónicos, que ocurren durante las enfermedades pulmonares o cardiovasculares.

15 7. El procedimiento para la preparación de las composiciones de acuerdo con la Reivindicación 5 ó 6 **caracterizado porque** los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 junto con uno o más excipientes o sustancias vehículo o excipiente farmacológicamente seguras se llevan a una forma de aplicación adecuada seleccionada del grupo que consiste en las formas de aplicación por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, conjuntival, ótica o como un implante.

20 8. Uso de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la Reivindicación 1 para la preparación de medicamentos.

9. Uso de acuerdo con la Reivindicación 8 para la preparación de medicamentos para el tratamiento de los procesos inflamatorios, isquémicos y/o de remodelación, agudos y crónicos, que ocurren durante las enfermedades pulmonares o cardiovasculares.

25 10. Uso de acuerdo con la Reivindicación 9, en el que el proceso es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio o desarrollo de la insuficiencia cardíaca.