

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 503**

51 Int. Cl.:

C07D 239/22 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/10 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2005 E 05707387 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 1730121**

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

30 Prioridad:

26.02.2004 EP 04004315

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

08.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 428 503 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 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 hidrolización 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 propio procedimiento de adhesión.

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.

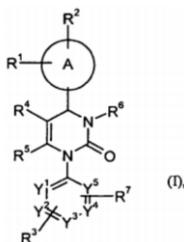
Por lo tanto, los inhibidores de la actividad de la HLE pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento de un número de enfermedades inflamatorias, especialmente de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas [R.A. Stockley, Neutrophils and protease/antiprotease imbalance, Am. J. Respir. Crit. 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, Cardiovasc. 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.

Los autores del documento WO-A 03/053930 desvelan 1,4-bis(hetero)arildihidropiridinas útiles como inhibidores de la HNE, particularmente en el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

El problema técnico subyacente en la presente solicitud se puede observar en la cláusula de los inhibidores de HNE adicionales, es decir dihidropirimidonas.

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



en la que

- A representa un fenilo o un anillo piridilo,
- R¹ y R³ cada uno representa hidrógeno,
- R² representa flúor, cloro, bromo, nitro o ciano,
- 5 R⁴ representa ciano, hidroxicarbonilo, furilcarbonilo, piridilcarbonilo, alquil C₁-C₄ carbonilo o alcoxi C₁-C₄ carbonilo, en el que alquil C₁-C₄ carbonilo y alcoxi C₁-C₄ carbonilo pueden estar sustituidos con un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ carbonilo, hidroxicarbonilo, mono- y dialquil C₁-C₄ amino.
- R⁵ representa metilo,
- R⁶ representa
- 10 - un grupo de fórmula -T-U en la que
T representa un grupo -CH₂- y
U representa
- 15 • 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- o un grupo -CH=CH- y W representa alcocarbonilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,
- 20 • un grupo de fórmula -C(=O)-NH-SO₂-R^b en la que R^b representa alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con trifluorometilo o R^b 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^d en la que R^d representa fenilo que puede estar sustituido con alcocarbonilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,
- o
- R⁶ representa
- 25 - cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar sustituido con hasta dos radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁-C₄ carbonilo e hidroxicarbonilo,
- o
- un grupo -CH=CH- que está sustituido con alcocarbonilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,
- R⁷ representa trifluorometilo o nitro,
- 30 ^e
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.

35 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, 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.

45 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.

50 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.

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

10 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. 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.

15 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. 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.

20 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. 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.

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

30 Arilalcoxi 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.

35 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.

40 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, pivaloílamino, n-hexanoílamino.

45 Alcoxicarbonilo ilustrativa y preferentemente representa metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

Alquenoxicarbonilo ilustrativa y preferentemente representa aliloxicarbonilo, but-2-en-1-oxicarbonilo, pent-3-en-1-oxicarbonilo y hex-2-en-1-oxicarbonilo.

50 Alquilamino representa un radical alquilamino que tiene uno o dos sustituyentes 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.

45 Alquilaminocarbonilo representa un radical alquilaminocarbonilo que tiene uno o dos sustituyentes 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-pentilaminocarbonilo y *N*-n-hexil-*N*-metilaminocarbonilo.

50 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.

5 Arilcarbonilo ilustrativa y preferentemente representa benzoílo y naftoílo.

Arilaminocarbonilo ilustrativa y preferentemente representa fenilaminocarbonilo y naftilaminocarbonilo.

10 Heteroarilo en sí y en heteroarilcarbonilo en general representa un radical aromático mono o bicíclico que tiene de 5 a 10 y preferentemente 5 o 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.

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

20 Heterociclilo en sí y en heterociclilcarbonilo 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 tienen hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, tales como ilustrativa y preferentemente tetrahidrofurano-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, perhidroazepinilo.

25 Heterociclilcarbonilo ilustrativa y preferentemente representa tetrahidrofurano-2-carbonilo, pirrolidin-1-carbonilo, pirrolidin-2-carbonilo, pirrolidin-3-carbonilo, pirrolincarbonilo, piperidincarbonilo, morfolincarbonilo, perhidroazepincarbonilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

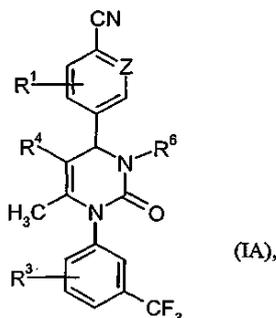
30 Cuando se establece que Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ representan CH o N, CH también significará un átomo de carbono del anillo, que está sustituido con un sustituyente R³ ó R⁷.

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

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.

35 En otra realización preferida análogamente, la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que R⁴ es alcóxicarbonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, especialmente 2-hidroxietoxicarbonilo, o en la que R⁴ es alquilcarbonilo C₁-C₄, especialmente acetilo o en la que R⁴ es hidroxycarbonilo o ciano.

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



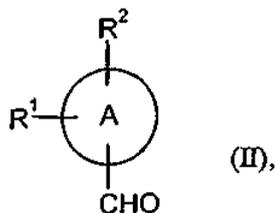
en la que

Z representa CH o N, y

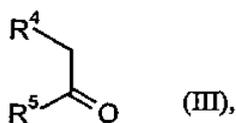
R¹, R³, R⁴ y R⁶ tienen el significado que se ha indicado anteriormente.

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

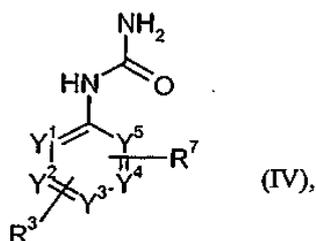
Los compuestos de fórmula general (I) o (IA), respectivamente, se pueden sintetizar por condensación de los compuestos de fórmula general (II)



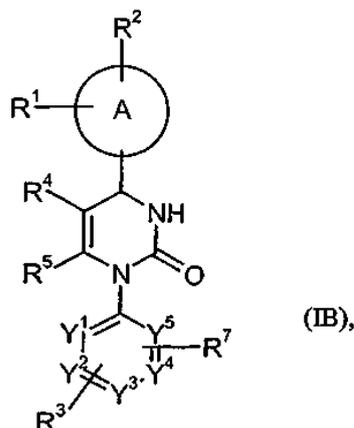
10 en la que A, R¹ y R² tienen el significado que se ha indicado anteriormente, con compuestos de fórmula general (III)



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



15 en la que R³, R⁷ y de Y¹ a Y⁵ tienen el significado que se ha indicado anteriormente, en presencia de un ácido en una reacción de tres componentes / una etapa o secuencialmente para dar 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 anteriormente, seguido de la reacción de los compuestos de fórmula general (IB) con compuestos de fórmula general (V)



en la que

- 5 R⁶ tiene el significado indicado anteriormente, y
 X representa un grupo saliente, tal como halógeno, tosilato, mesilato o sulfato,
 en presencia de una base.

10 Los compuestos de fórmula general (IB), en la que R⁴ representa ciano y R⁵ representa amino, se pueden preparar alternativamente por condensación de compuestos de fórmula general (II) con compuestos de fórmula general (IV) y el compuesto de fórmula (VI).



en presencia de un ácido en una reacción de tres componentes / una etapa o secuencialmente.

15 Disolventes adecuados para el procedimiento (II) + (III)/(VI) + (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 tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o t-butanol o hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, o 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 tetrahidrofurano o dioxano.

20 Ácidos adecuados para el procedimiento (II) + (III)/(VI) + (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 o 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).

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

30 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).

35 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 tetrahidrofurano, 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 tetrahidrofurano o dimetilformamida.

40 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 o 4-N,N-dimetilaminopiridina o trialkilaminas (C₁-C₄) tales como, por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina 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 moles, preferentemente de 1 mol a 3 moles, relativo a 1 mol del compuesto de fórmula general (IV).

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

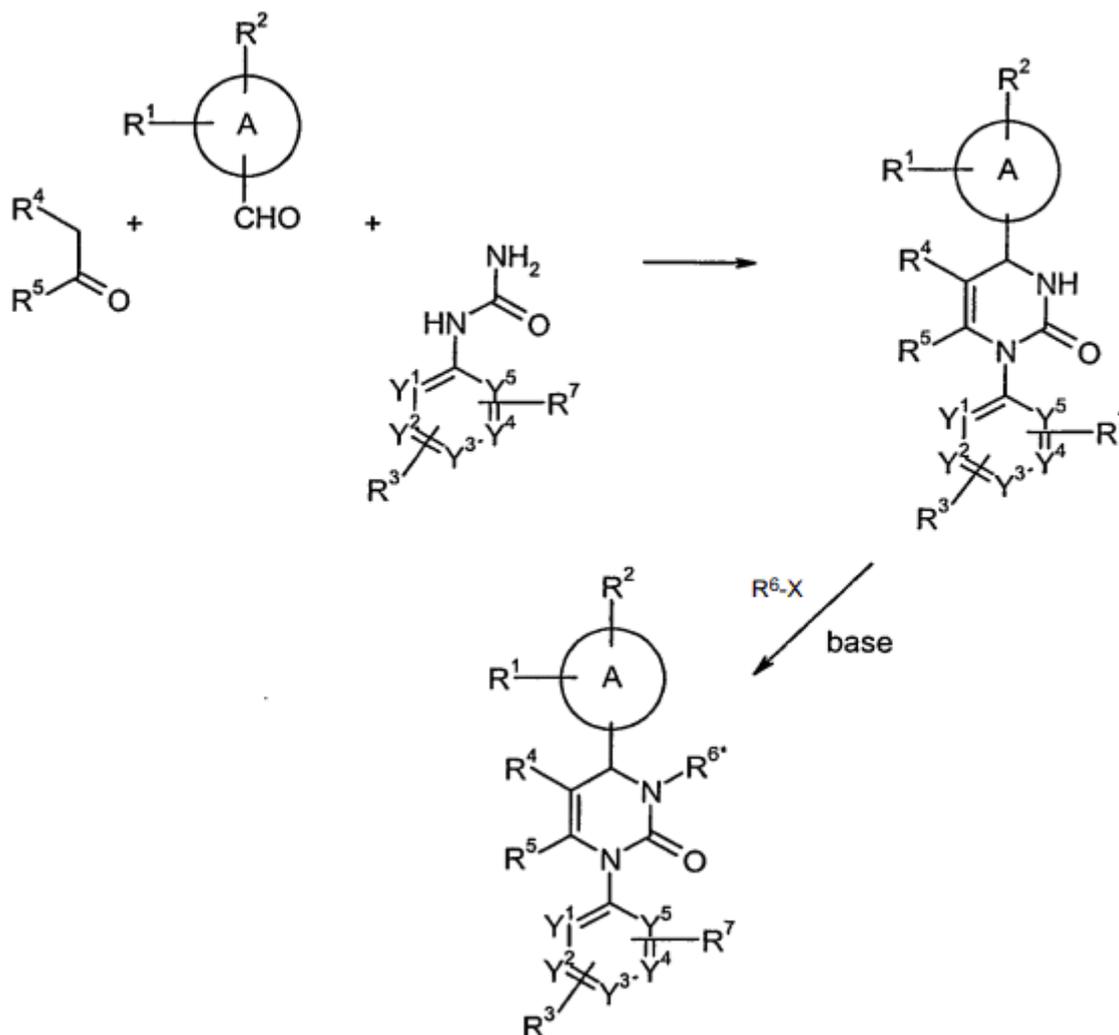
El procedimiento generalmente se lleva a cabo a una presión normal. Sin embargo, también es posible llevarlo a cabo a una presión elevada o una presión reducida (por ejemplo en un intervalo de 50 a 500 kPa).

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar, si fuera necesario, mediante las transformaciones del grupo funcional de los sustituyentes individuales, especialmente aquéllos que se han enumerado como R^4 y R^6 , de los compuestos de fórmula general (I) obtenidos mediante el procedimiento que se ha mencionado 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.

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

Esquema



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 seres humanos y en 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 colorectales, 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.

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 intralumbar) 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.

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 dosis 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

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);

5 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.

Ejemplo I-A**10 Inhibición de HNE *in vitro* usando un sustrato peptídico fluorogénico (señal de lectura continua, formato del ensayo 384 MTP):**

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 μ l de dilución del compuesto del ensayo, 20 μ l de dilución de enzima HNE (concentración final 8 - 0.4 μ U/ml, como rutina 2,1 μ U/ml) y 20 μ l de dilución de sustrato (concentración final 1 mM - 1 μ M, como rutina 20 μ M), 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 $K_{m(app.)}$ mediante representaciones de Lineweaver-Burk y se convierten en valores K_i mediante representaciones de Dixon.

15

20

Los ejemplos de preparación (y también algunos compuestos intermedios) tienen valores de CI_{50} dentro del intervalo 5 nM - 5 μ M en este ensayo. Se proporcionan los datos representativos en la Tabla 1:

Tabla 1

Ejemplo N°	CI_{50} [nM]
19A	70
21A	60
24A	9
29A	20
31A	10
1	30
19	20
22	8
24	10
39	120
44	30
55	20
61	130
67	70
74	10

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 [véase. 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 $3,6 \times 10^5$ 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 $3,6 \times 10^5$ 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**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 a 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.

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.

- 5 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:

- 25 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 a 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 reocluidos 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.

40 B. Ejemplos

Abreviaturas:

- | | |
|---------|--|
| ac. | acuoso |
| c | concentración |
| conc. | concentrado |
| 45 DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| EI | ionización por impacto de electrones (para MS) |
| ESI | ionización por electronebulización (para MS) |
| h | hora u horas |
| 50 HPLC | cromatografía líquida de alta presión |
| LC-MS | cromatografía líquida acoplada con espectroscopía de masas |
| min | minuto o minutos |
| Pf. | punto de fusión |
| MS | espectroscopía de masas |
| 55 RMN | espectroscopía de resonancia magnética nuclear |
| del t. | del teórico (rendimiento) |

RP fase inversa (para HPLC)
 T_r tiempo de retención (para HPLC)
 THF tetrahidrofurano

Procedimientos generales:

5 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 o con un dispositivo de punto de fusión similar y están sin corregir.

10 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.

Procedimientos LC-MS/HPLC:

Procedimiento 1 HPLC

15 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.

Procedimiento 2 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.

20 **Procedimiento 3 LC-MS**

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ 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 a 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min, 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

25 **Procedimiento 4 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.

Procedimiento 5 LC-MS

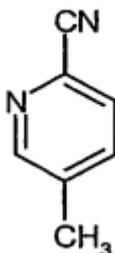
30 Instrumento MS: Micromass ZQ; Instrumento para HPLC: HP 1100 Series; DAD por UV; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % → 2,5 min A al 30 % → 3,0 min A al 5 % → 4,5 min A al 5 %; flujo: 0,0 min a 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min, 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

35 **Procedimiento 6 LC-MS**

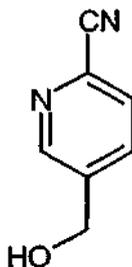
40 Instrumento MS: Micromass ZQ; Instrumento para HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % → 2,5 min A al 30 % → 3,0 min A al 5 % → 4,5 min A al 5 %; flujo: 0,0 min a 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min, 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 LC-MS

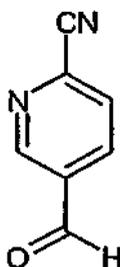
45 Instrumento MS: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min A al 90 % → 2,5 min A 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: 210 nm.

Materiales de Partida y Compuestos Intermedios:**Ejemplo 1A****5-Metil-2-piridinacarbonitrilo**

- 5 36 g (209 mmol) de 2-bromo-5-metilpiridina y 37,5 g (418 mmol) de cianuro de cobre se calientan a reflujo durante dos horas en 500 ml de dimetilformamida. Después de enfriamiento por debajo de 50 °C, se añade con agitación una solución de amoníaco acuoso al 10 % (500 ml). El producto se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se retira *al vacío*. El producto se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo a 9:1).
Rendimiento: 18 g (un 73 % del t.)
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,4 (s, 3H), 7,6 (m, 2H), 8,6 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 2A.**5-(Hidroximetil)-2-piridinacarbonitrilo**

- 15 El compuesto del Ejemplo 1A (13 g, 110 mmol) se disuelve en 400 ml tetraclorometano, y 29,4 g (165 mmol) *N*-bromosuccinimida y se añaden 0,4 g (1,6 mmol) de peróxido de dibenzoilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante tres horas, se enfría a temperatura ambiente y se filtra. La solución se lava con aqueous tiosulfato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se retira *al vacío*. El residuo se disuelve en 200 ml de dioxano y 200 ml de agua, se añade carbonato de calcio (44 g, 440 mmol), y la mezcla se agita a reflujo durante 2
- 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra, y se añade diclorometano. Después de separación de las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se retira al vacío. El producto se purifica por cromatografía (sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo a 2:1).
Rendimiento: 5,2 g (35 % del t.)
- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,7 (d, 2H), 5,6 (t, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 3A**5-Formil-2-piridinacarbonitrilo**

30

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

Rendimiento: 0,76 g (77 % del t.)

Pf.: 80-82 °C

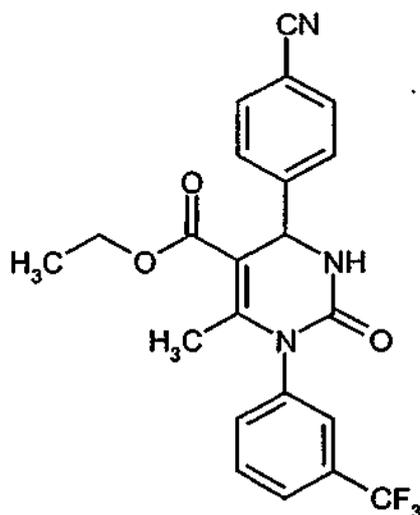
HPLC (procedimiento 4): $T_r = 2,13$ min

MS (ESI pos): $m/z = 133$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,18 (s, 1H), 9,21 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,27 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 4A

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



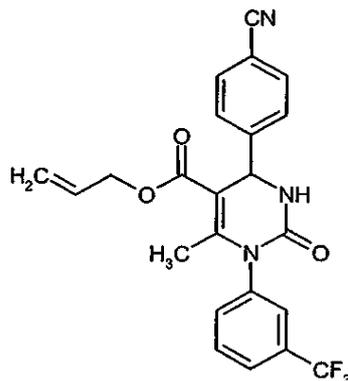
7,0 g (34,29 mmol) de N-[3-(trifluorometil)fenil]urea, 8,99 g (68,58 mmol) de 4-cianobenzaldehído, 8,92 g (68,58 mmol) de 3-oxobutanoato de etilo y 20 g del éster etílico del ácido polifosfórico se suspenden en 250 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriamiento 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 % de 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

Ejemplo 5A

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



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,

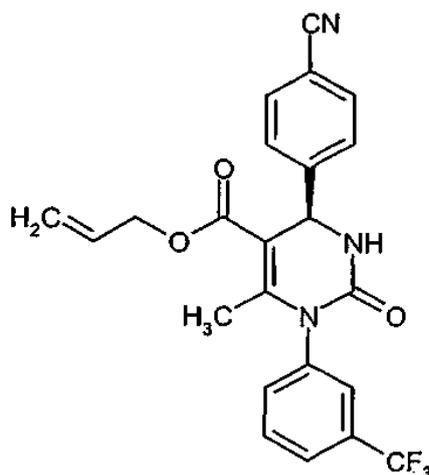
19,3 g (147 mmol) de 4-cianobenzaldehído y 20,9 g (147 mmol) de acetoacetato de alilo se añaden y la mezcla se agita a reflujo durante una noche. Los volátiles se evaporan *al vacío*, el resto se disuelve en acetato de etilo y se lava secuencialmente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato 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).

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.

10 **Ejemplo 6A**

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



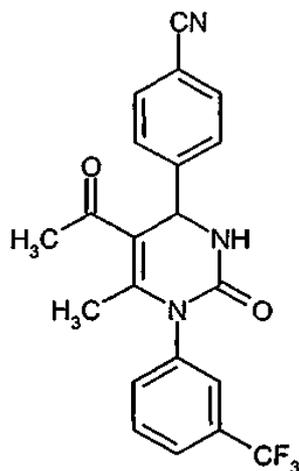
Los enantiómeros del Ejemplo 5A se separan por HPLC preparativa en una fase quiral [selector de gel de sílice quiral en base al monómero *N*-metacriloil-L-leucina-1-mentilamida, véase el documento EP-A-379 917; 250 mm x 20 mm; eluyente: acetato de etilo → metanol → acetato de etilo; flujo 50 ml/min; temperatura 24 °C; detección 280 nm].

15 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 7A

20 **4-{5-Acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}-benzonitrilo**



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

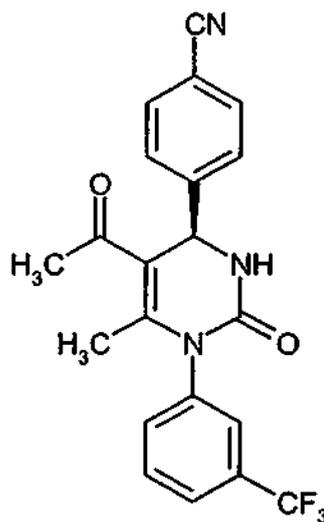
polifosfórico. La mezcla se agita a reflujo durante 4 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se retira *al vacío*, el resto se disuelve en acetato de etilo y se lava secuencialmente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloruro sódico. La fase 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).

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

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,0 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 5,5 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,5 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 8A

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



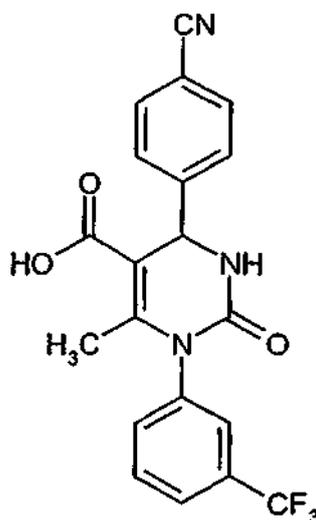
15 Los enantiómeros del Ejemplo 7A se separan por HPLC preparativa sobre una fase quiral [selector de gel de sílice quiral en base al monómero *N*-metacriloil-L-leucina-1-mentilamida, véase el documento EP-A-379 917; 250 mm x 20 mm; eluyente: acetato de etilo → metanol → acetato de etilo; flujo 25 ml/min; temperatura 23 °C; detección a 254 nm].

20 RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,0 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 5,5 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,5 (d, 1H) ppm.

$[\alpha]_D^{20}$ = + 45,9 ° (λ = 589 nm, metanol, c = 530 mg / 100 ml).

Ejemplo 9A

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



Procedimiento A:

Se disuelven 3 g (7 mmol) del Ejemplo 4A 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.

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

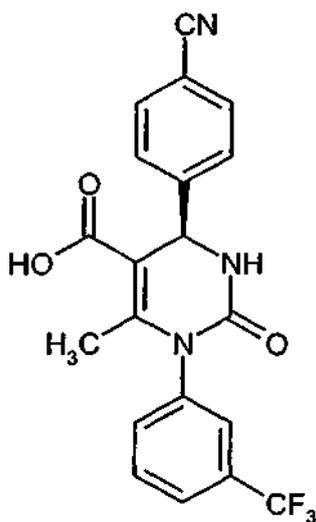
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 2,0 (s, 3H), 5,4 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,3 (d, 1H), 12,5 (s, 1H) ppm.

Procedimiento B:

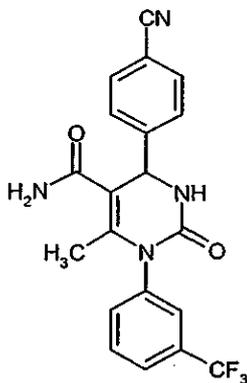
10 Se disuelven 3,00 g (6,80 mmol) del Ejemplo 5A y 888 mg (10,2 mmol) de morfolina en argón en 30 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se añaden 392 mg (0,34 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) y la mezcla se hace reaccionar durante 15 minutos a temperatura ambiente. El disolvente 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.

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

RMN ¹H: véase anteriormente.

Ejemplo 10A**Ácido (4R)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxílico**

20 Por analogía con el Ejemplo 9A (procedimiento B), este compuesto se prepara a partir del Ejemplo 6A. Rendimiento: 87 % del t.

Ejemplo 11A**4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidina-carboxamida**

25

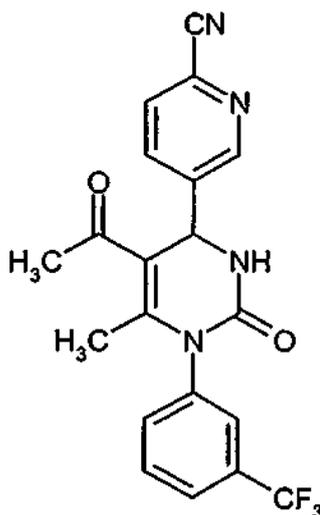
200 mg (0,5 mmol) del Ejemplo 9A se disuelven en 5 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 6 mg (0,05 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, 77 mg (0,6 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 115 mg (0,6 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se añaden 5 ml (2,5 mmol) de amoníaco (en forma de una solución 0,5 M en dioxano). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad *al vacio*. El producto en bruto se purifica adicionalmente por HPLC preparativa.

Rendimiento: 55 mg (28 % del t.)

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

Ejemplo 12A

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



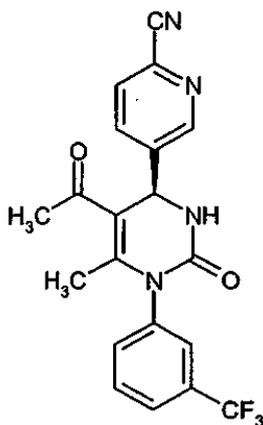
A una solución agitada del Ejemplo 3A (75 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añade 2,4-pentandiona (57 mg, 0,57 mmol), *N*-[3-(trifluorometil)fenil]urea (116 mg, 0,57 mmol) y éster etílico del ácido polifosfórico (200 mg) [recién preparado de acuerdo con el procedimiento de Cava y col., J. Org. Chem. 34, 2665 (1969)]. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas tiempo tras el cual la solución se diluye con DMSO (2 ml) y se purifica por HPLC preparativa.

Rendimiento: 101 mg (44 % del t.)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,02 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 5,54 (d, 1H), 7,52-7,90 (m, 4H), 8,08 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,81 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 13A

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

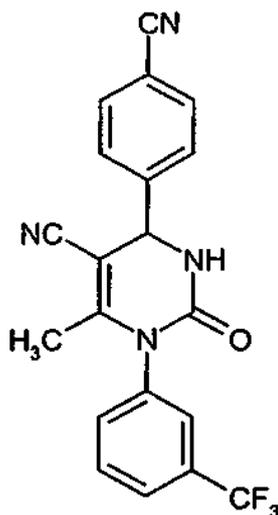


Los enantiómeros del Ejemplo 12A se separan por HPLC preparativa en una fase quiral [selector de gel de sílice quiral en base al monómero *N*-metacriloil-L-leucina-1-mentilamida, véase el documento EP-A-379917; 250 mm x 20 mm; eluyente: acetato de etilo → metanol → acetato de etilo; flujo 25 ml/min; temperatura 23 °C; detección 254 nm].

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 5,69 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 7,29-7,50/2,75-7,75 (m, 3H), 7,83 (dd, 1H), 8,74 (d, ppm).
MS (ESI pos): m/z = 401 (M+H)⁺
[α]_D²⁰ = + 25,1° λ = 589 nm, metanol, c = 505 mg / 100 ml).

Ejemplo 14A

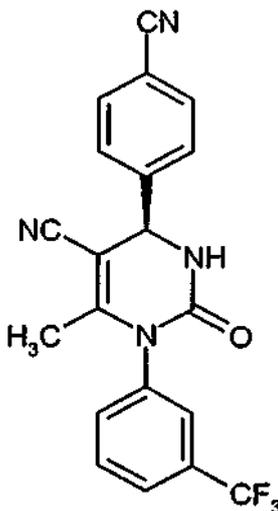
- 10 **4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo**



- 15 0,609 g (1,52 mmol) del Ejemplo 11A se disuelven en 60 ml de tetrahidrofurano y se añaden 1,24 g (12,93 mmol) de (metoxicarbonilsulfamoil)-trietilamonio-*N*-betaína. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas de diclorometano/metanol como eluyente.
Rendimiento: 249 mg (43 % del t.)RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1,8 (s, 3H), 5,4(d, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,8 (m, 2,8,0 (m, 2H), 8,4 (d, 1H) ppm.

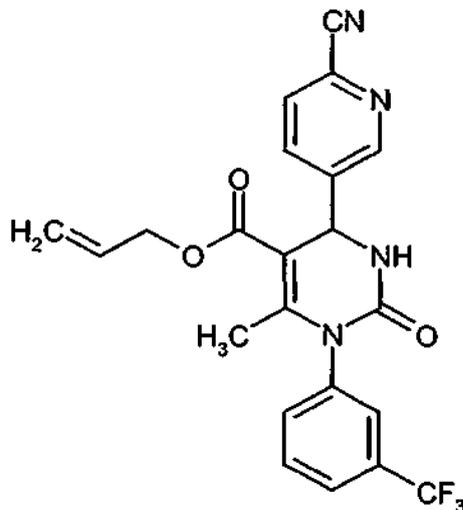
- 20 **Ejemplo 15A**

(4*R*)-4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo



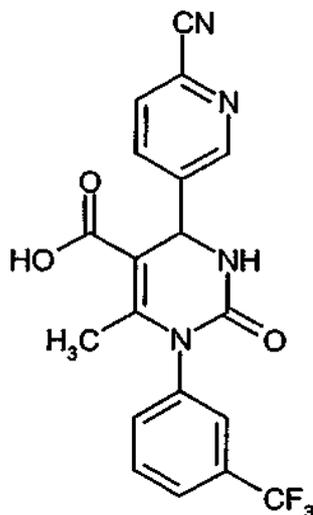
- 25 Los enantiómeros del Ejemplo 14A se separan por HPLC preparativa en una fase quiral [selector de gel de sílice quiral en base al monómero *N*-metacriloil-L-leucina-1-mentilamida, véase el documento EP-A-379917; 250 mm x 20

mm; eluyente: acetato de etilo → metanol → acetato de etilo; flujo 25 ml/min; temperatura 23 °C; detección 254 nm].
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,8 (s, 3H), 5,4(d, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,4 (d, 1H) ppm.
 [α]_D²⁰ = -179° (λ = 589 nm, metanol, c = 530 mg / 100 ml).

Ejemplo 16A5 **4-(6-Cianopiridin-3-il)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo**

10 A una solución agitada del Ejemplo 3A (29,3 g, 70,4 mmol) en tetrahidrofurano (450 ml) se añade 3-oxobutanoato de alilo (10,0 g, 70,4 mmol), *N*-[3-(trifluorometil)fenil]urea (14,4 g, 70,4 mmol) y éster etílico del ácido polifosfórico (33 mg) [recién preparado de acuerdo con el procedimiento de Cava y col., J. Org. Chem. 34, 2665 (1969)]. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas tiempo después del cual el disolvente se retira *al vacío*, y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente: mezclas de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 21,1 g (68 % del t.)

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

Ejemplo 17A20 **Ácido 4-(6-cianopiridin-3-il)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico**

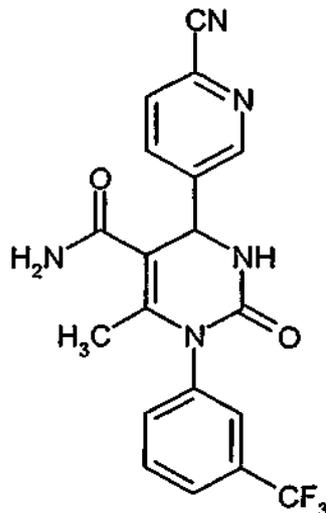
25 A una solución agitada (en argón) del Ejemplo 16A (21,1 g, 47,7 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añade morfina (6,2 g, 71,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) (0,55 g, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora tiempo después del cual se añade ácido clorhídrico (pH 3-4). El disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente: mezclas de diclorometano/metanol). Rendimiento: 15,5 g (91 % del t.)

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

1H), 8,8 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 18A

4-(6-Cianopiridin-3-il)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



5

15,5 g (38,5 mmol) del Ejemplo 17A se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 471 mg (3,85 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, 5,98 g (46,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 8,86 g (46,2 mmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se añaden 193 ml (96,3 mmol) de amoníaco (en forma de una solución 0,5 M en dioxano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto se cristaliza en diclorometano/metanol o se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente: mezclas de diclorometano/metanol).

10

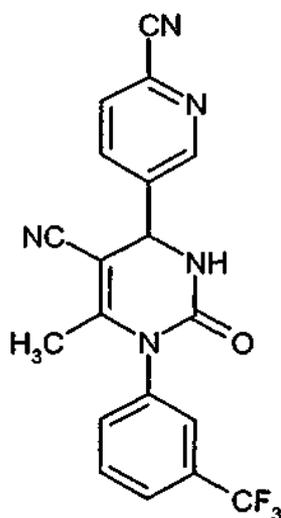
Rendimiento: 7,1 g (46 % del t.)
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,8 (s, 3H), 5,5 (s a, 1H), 7,1 (s a, 1H), 7,4 (s a, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 8,1 (m, 3H), 8,8 (s, 1H) ppm.

15

Ejemplo 19A

4-(6-Cianopiridin-3-il)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

20



6,51 g (16,2 mmol) del Ejemplo 18A se disuelven en 260 ml de tetrahidrofurano y se añaden 3,12 g (32,44 mmol) de (metoxicarbonilsulfamoil)-trietilamonio-*N*-betaína. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas de diclorometano/metanol como eluyente.

25

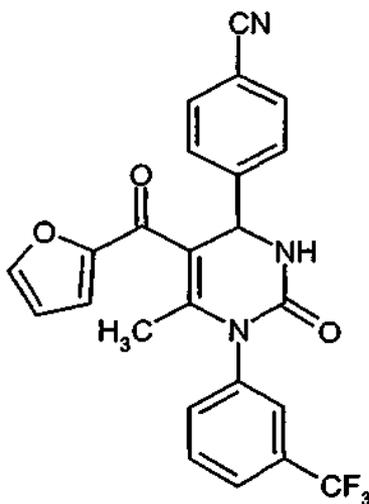
Rendimiento: 5,23 g (84 % del t.)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,8 (s, 3H), 5,5 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,9 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 20A

4-{5-(2-Furoil)-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 4A, con la excepción de que el compuesto del título se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 90:10).

10

Rendimiento: 287 mg (18,4 % del t.)

HPLC (procedimiento 1): T_r = 4,51 min, $\lambda_{\text{máx}}$ = 234 nm

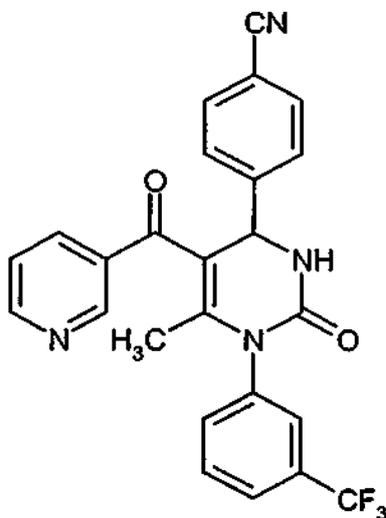
MS (ESI pos): m/z = 452 (M+H) $^+$

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,31 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88-7,53 (m, 8H), 7,37 (d, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 5,50-5,44 (m, 1H), 1,56 (s, 3H) ppm.

15

Ejemplo 21A

4-{6-Metil-2-oxo-5-(piridin-3-ilcarbonyl)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-4-il}benzonitrilo



20

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento se ha descrito para el Ejemplo 4A, con la excepción de que el compuesto del título se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ ac. ácido fórmico al 0,1 % de 10:90 \rightarrow 90:10).

25

Rendimiento: 804 mg (19 % del t.)

HPLC (procedimiento 1): T_r = 4,05 min, $\lambda_{\text{máx}}$ = 194 nm

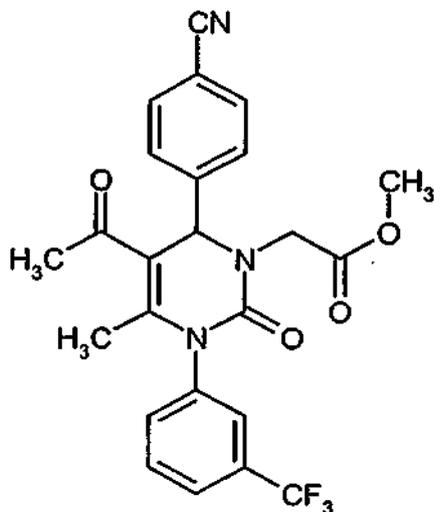
MS (ESI pos): m/z = 463 (M+H) $^+$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl $_3$): δ = 8,79 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,70-7,20 (m, 9H), 5,80 (m, 1H), 5,70 (m,

1H), 1,52 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 22A

5 **[5-Acetil-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-pirimidin-1(2H)-il]acetato de metilo**



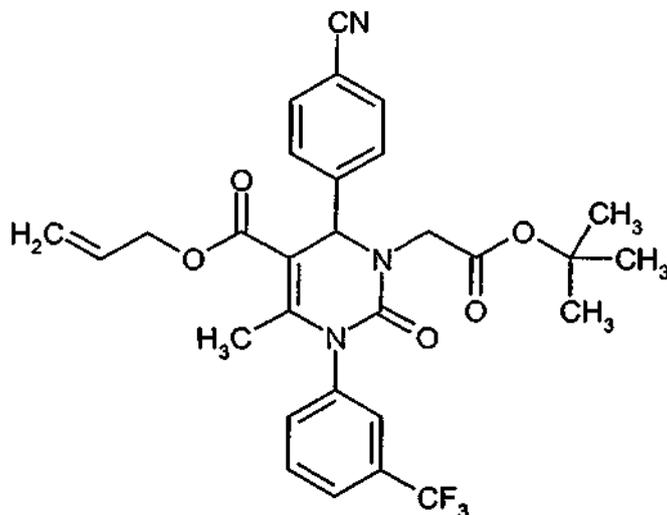
10 2,90 g (7,26 mmol) del Ejemplo 7A se disuelven en 30 ml de dimetilformamida, 2,01 g (14,5 mmol) de carbonato potásico y se añaden 1,67 g (10,9 mmol) de bromoacetato de metilo, y la suspensión se agita a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y agua, los extractos orgánicos combinados se secan 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 a 1:1).

Rendimiento: 2,37 g (69 % del t.)

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,00 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,01 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 5,73 (s, 1H), 7,56-7,92 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 23 A

20 **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**

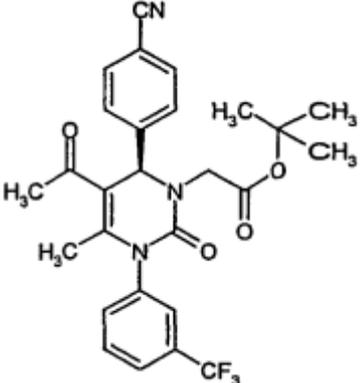


25 Se disuelven 1000 mg (2,27 mmol) del Ejemplo 2A en 10 ml de dimetilformamida, 344 mg (2,49 mmol) de carbonato potásico y se añaden 486 mg (2,49 mmol) de bromoacetato de *tert*-butilo y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y tampón 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 a 3:1).

Rendimiento: 985 mg (78 % del t.)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): 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.

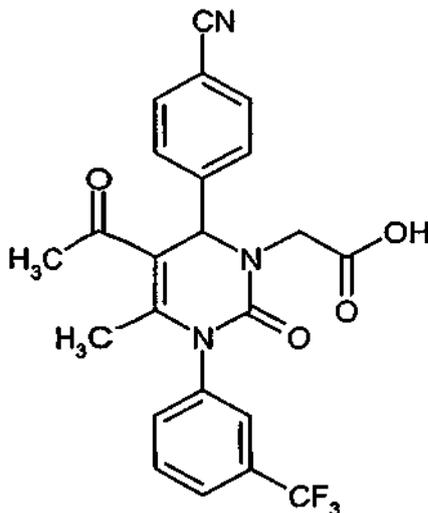
Por analogía con el procedimiento para el Ejemplo 23A, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo N°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
A. <u>24 A</u>		Ejemplo 8A; bromoacetato de <i>tert</i> -butilo	79	5,14 (2)	514

5

Ejemplo 25A

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

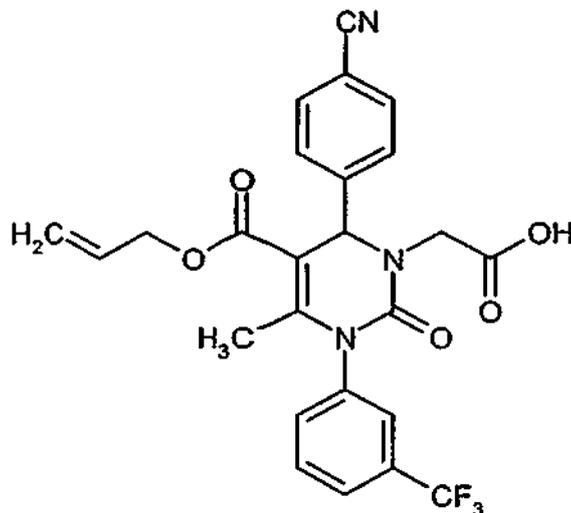


10 2,30 g (4,88 mmol) del Ejemplo 22A se disuelven en 20 ml de tetrahidrofurano, se añaden 3,70 ml (7,32 mmol) hidróxido de litio (solución 2 N en agua), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto se purifica por RP-HPLC con un gradiente de agua/acetonitrilo.

15 Rendimiento: 1,66 g (74 % del t.)
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,00 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,83 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,63-7,76 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 12,70 (s a, 1H) ppm.

Ejemplo 26A

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



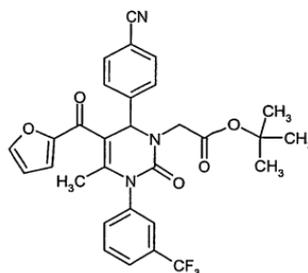
- 5 150 mg (0,27 mmol) del Ejemplo 23A se disuelven en 2 ml de ácido trifluoroacético/diclorometano (1:1) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora a sequedad *al vacío* y el producto en bruto se purifica por RP-HPLC con un gradiente de agua/acetonitrilo.
Rendimiento: 112 mg (83 % del t.)
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,06 (s, 3H), 3,76 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,55 (ddd, 2H), 5,12 (ddt, 1H), 5,17 (ddt, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,82 (ddt, 1H), 7,60-7,90 (m, 8H) ppm.

Por analogía con el procedimiento para el Ejemplo 26A, se prepara el siguiente compuesto:

Ejemplo N°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
B. <u>27 A</u>		Ejemplo 24A	94	4,42 (2)	458

15 **Ejemplo 28A**

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



20

Una suspensión agitada de 4-{5-(2-furoil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-4-il}benzonitrilo (Ejemplo 20A) (150 mg, 0,33 mmol) y carbonato potásico (83 mg, 0,60 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se trata con bromoacetato de terc-butilo (71 mg, 0,36 mmol), a continuación se agita a temperatura ambiente durante una noche (16 h). La solución de reacción se diluye a continuación con metanol (7 ml) se purifica directamente por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 90:10).

Rendimiento: 138 mg (73 % del t.)

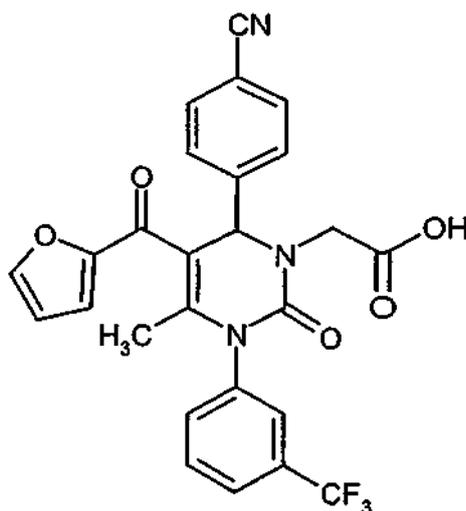
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,07$ min, $\lambda_{\text{máx}} = 234$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 566$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,76-7,36$ (m, 9H), 7,22 (m, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 29A

Ácido [6-(4-Cianofenil)-5-(2-furoil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-pirimidin-1(2H)-il]acético



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 28A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26A.

Rendimiento: 35 mg (39 % del t.)

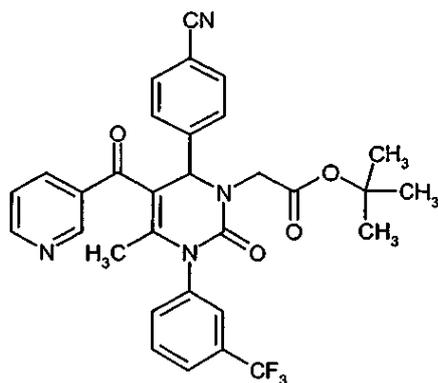
LC-MS (procedimiento 5): $T_r = 2,37$ min

MS (ESI pos): $m/z = 510$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,0$ (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,88-7,58 (m, 7H), 7,51-7,40 (m, 2H), 6,72-6,65 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 1,55 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 30A

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



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 21A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 28A.

Rendimiento: 111 mg (52,6 % del t.)

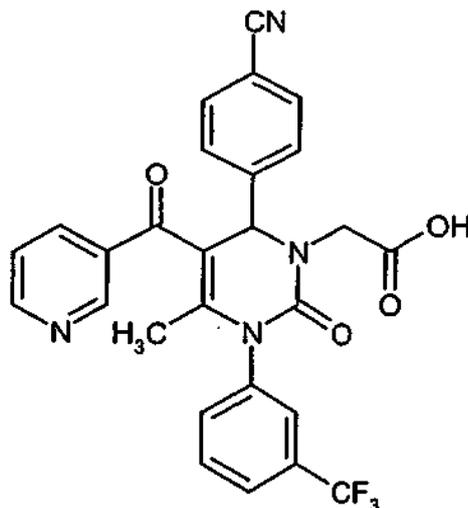
LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,76$ min

MS (ESI pos): $m/z = 577$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,83$ (d, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,80-7,30 (m, 9H), 5,66 (s, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 9H) ppm.

Ejemplo 31A

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



15 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 30A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26A.

Rendimiento: 22 mg (33 % del t.)

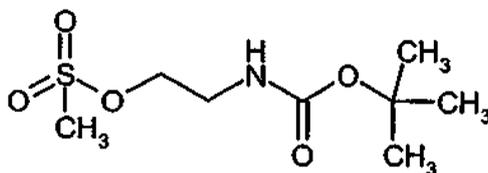
LC-MS (procedimiento 5): $T_r = 2,20$ min

MS (ESI pos): $m/z = 521$ (M+H)⁺

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,7$ (s a, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,90-7,63 (m, 8H), 7,54-7,46 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 1,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 32A

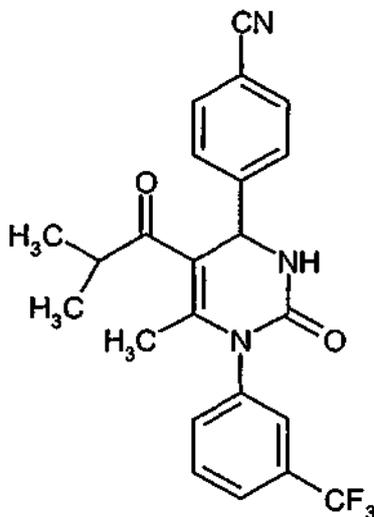
Metanosulfonato de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etilo



25 1 g (6,2 mmol) de (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo y 0,75 g (7,44 mmol) de trietilamina se disuelven en 250 ml de diclorometano y la solución se enfría a 0 °C. 0,78 g (6,82 mmol) de cloruro de metanosulfonilo se añaden lentamente. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante una hora, a continuación se añade agua, y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se evaporan a sequedad *al vacío*, y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo a 5:1 → 2:1).

Rendimiento: 1,3 g (87 % del t.)

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,4$ (s, 9H), 3,2 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 7,1 (t a, 1H) ppm.

Ejemplo 33A**4-{5-Isobutiril-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}-benzonitrilo**

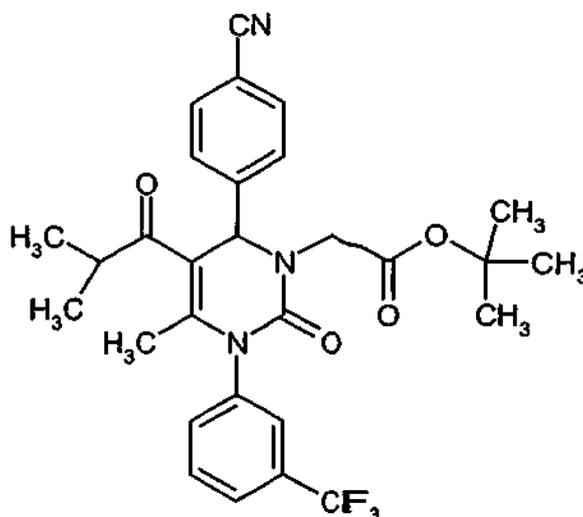
5

A una solución agitada de *N*-[3-(trifluorometil)fenil]urea (6,37 g, 31,2 mmol), 4-cianobenzaldehído (4,09 g, 31,2 mmol) y 5-metilhexano-2,4-diona (4,0 g, 31,2 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añade polifosfonato de etilo (12 g). La mezcla se agita a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar 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.

10

Rendimiento: 1,91 g (14 % del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,37 (d, 1H), 7,92-7,52 (m, 8H), 5,47 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,81 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 34A**15 [6-(4-Cianofenil)-5-isobutiril-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il] acetato de terc-butilo**

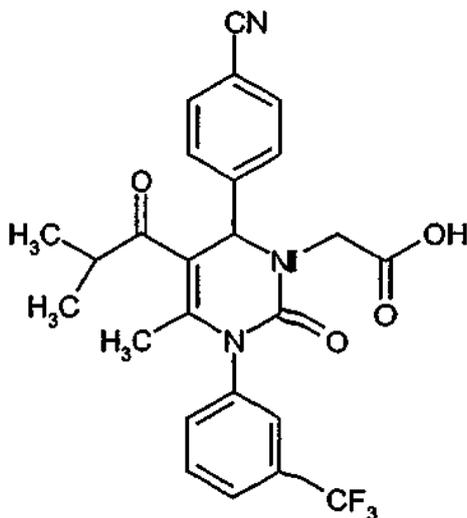
20 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 33A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 22A, con la excepción de que el tiempo de reacción es de 16 horas (durante una noche) a temperatura ambiente (22 °C).

Rendimiento: 44 mg (79 % del t.)

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,98-7,46 (m, 8H), 5,68 (s, 1H), 4,17-3,87 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,58-0,77 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 35A

Ácido [6-(4-Cianofenil)-5-isobutiril-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimi-din-1(2H)-il]acético



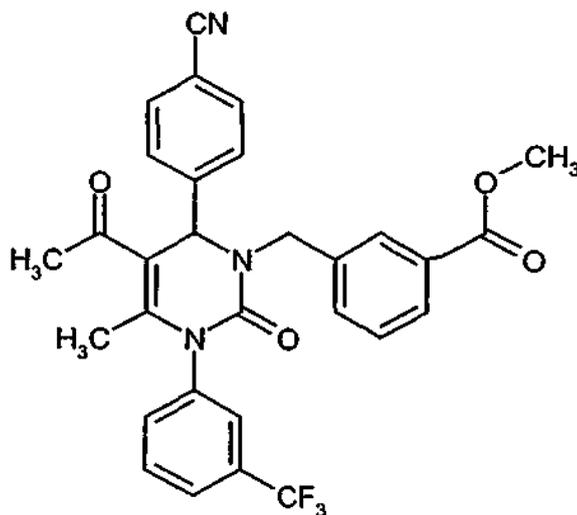
5 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 34A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 26A.

Rendimiento: 500 mg (91 % del t.)

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,68 (s, 1H), 7,96-7,48 (m, 8H), 5,71 (s, 1H), 4,27-3,73 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,84 (d, 3H) ppm.

Ejemplos de Preparación:**Ejemplo 1**

15 3-[[5-Acetil-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-pirimidin-1(2H)-il]metil]benzoato de metilo



20 150 mg (0,38 mmol) del Ejemplo 7A se disuelven en 3 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 38 mg (0,94 mmol) de hidruro sódico (en forma de una dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se añaden 129 mg (0,56 mmol) de 3-(bromometil)benzoato de metilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla 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 ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

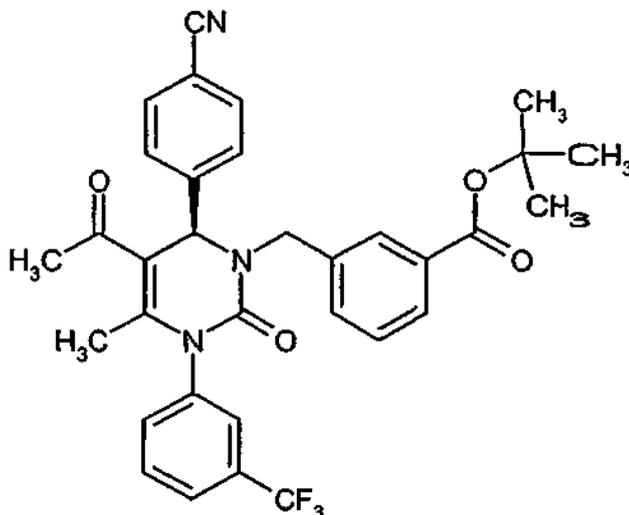
25 Rendimiento: 106 mg (52 % del t.)

LC-MS (procedimiento 6): T_r = 2,59 min

MS (ESI pos): m/z = 548 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

(6R)-3-[[5-Acetil-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3 - [3-(trifluorometil)fenil] -3 6-dihidropirimidin-1 (2H)-il]metil]benzoato de terc-butilo



5

Se disuelven 400 mg (1,0 mmol) del Ejemplo 8A en 5 ml de dimetilformamida, y se añaden 407 mg (1,5 mmol) de 3-(bromometil)benzoato de terc-butilo y 277 mg (2,0 mmol) de carbonato potásico. La mezcla se agita a 100 °C durante 4 horas, a continuación se añade agua y la solución acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

10

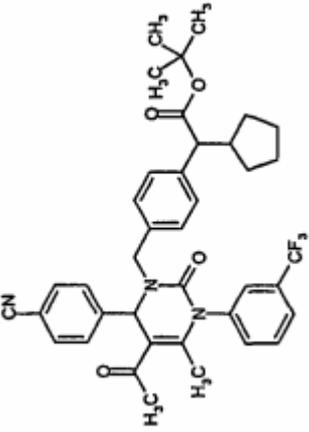
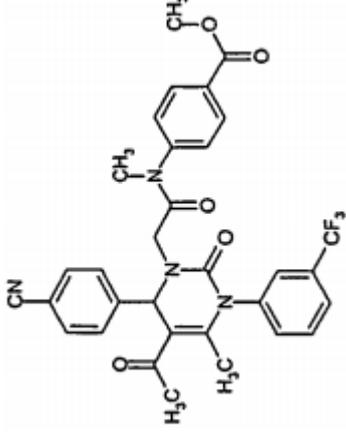
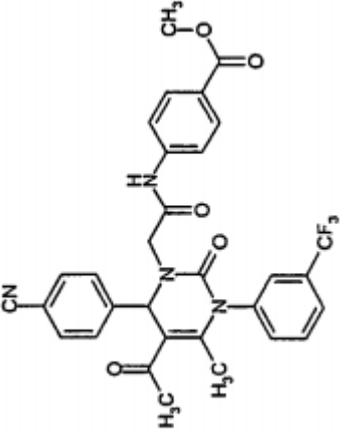
Rendimiento: 181 mg (31 % del t.)

LC-MS (procedimiento 6): $T_r = 2,92$ min

MS (ESI pos): $m/z = 590$ (M+H)⁺.

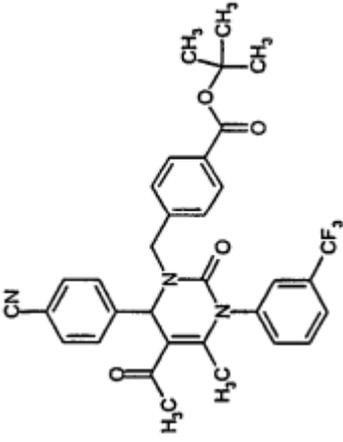
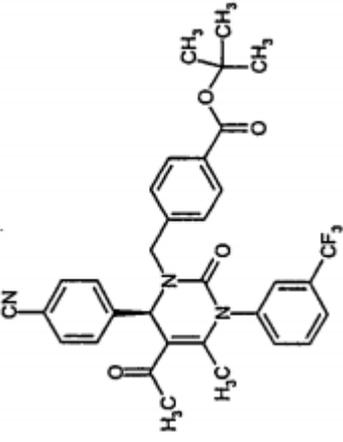
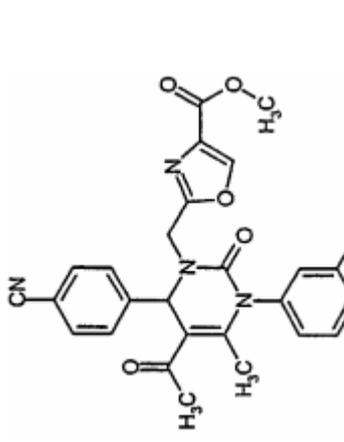
Por analogía con el procedimiento para el Ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos:

Masa [M+H] ⁺	616	605	591
T_r [min] (procedimiento)	3,23 (6)	2,60 (5)	2,63 (3)
Rendimiento [%]	20	40	30

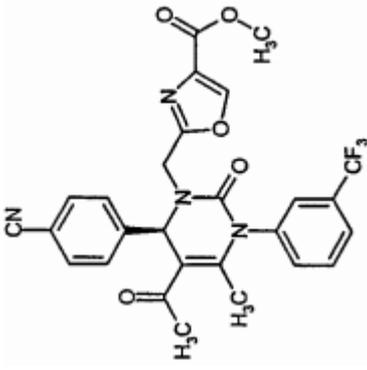
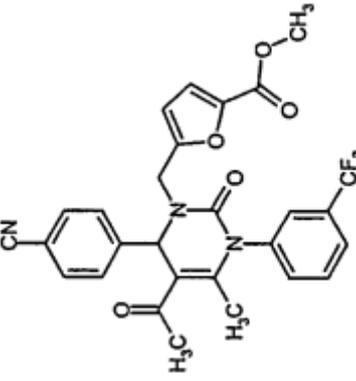
Nº de Ejemplo	Estructura	Materiales de Partida
3		Ejemplo 7A; 4-(bromometil)-fenil] (ciclopentil) acetato de <i>tert</i> -butilo
4		Ejemplo 7A; 4-[(bromoacetil)-(metil)-amino] benzoato de metilo
5		Ejemplo 7A; 4-[(bromoacetil)-amino] benzoato de metilo

Por analogía con el procedimiento para el Ejemplo 2, se preparan los siguientes compuestos:

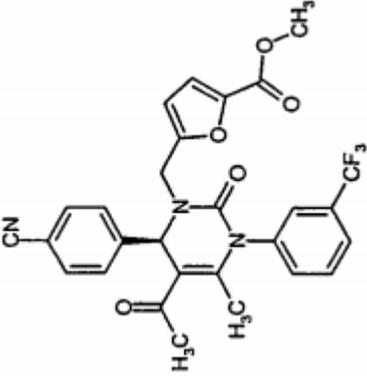
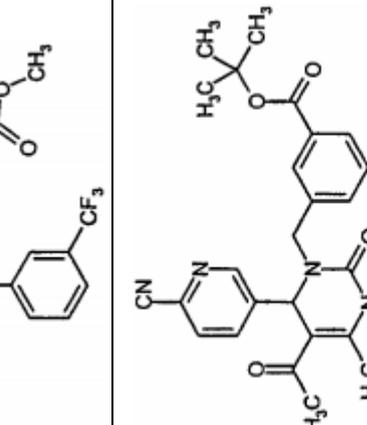
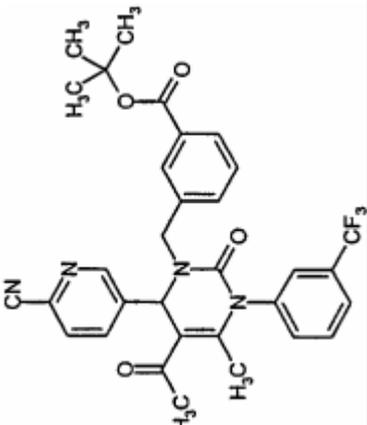
T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
3,13 (7)	590
2,94 (6)	590
2,27 (6)	539

Nº de Ejemplo	Estructura	Materiales de Partida	Rendimiento [%]
6		Ejemplo 7A; 4-(bromometil)-benzoato de terc-butilo	47
7		Ejemplo 8A; 4-(bromometil)-benzoato de terc-butilo	68
8		Ejemplo 7A; 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo	25

(continuación)	
T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
2,43 (7)	539
2,45 (6)	538

Nº de Ejemplo	Estructura	Materiales de Partida	Rendimiento [%]
9		Ejemplo 8A: 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo	30
10		Ejemplo 7A: 5-(clorometil)-2-furoato de metilo	48

(continuación)	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
	2,65 (3)	538
	2,81 (6)	591
	3,35 (5)	660

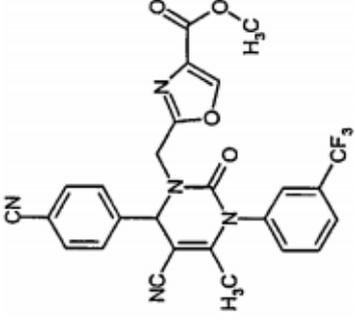
Nº de Ejemplo	Estructura	Materiales de Partida	Rendimiento [%]
11		Ejemplo 8A; 5 - (clorometil)- 2- furoato de metilo	61
12		Ejemplo 12A; 3- (bromometil)-benzoato de terc-butilo	19
13		Ejemplo 7A; 2- [4- (bromometil)- fenil] -4- metil-pentanoato de terc-butilo	25

(continuación) T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
2,56 (5)	512
2,97 (3)	526
2,61 (5)	521

Nº de Ejemplo	Estructura	Materiales de Partida	Rendimiento [%]
14		Ejemplo 7A; 2-bromo-4-cloro-butanoato de etilo	33
15		Ejemplo 7A; propionato de terc-butilo	30
16		Ejemplo 14A; 5-(clorometil)-2-furato de metilo	44

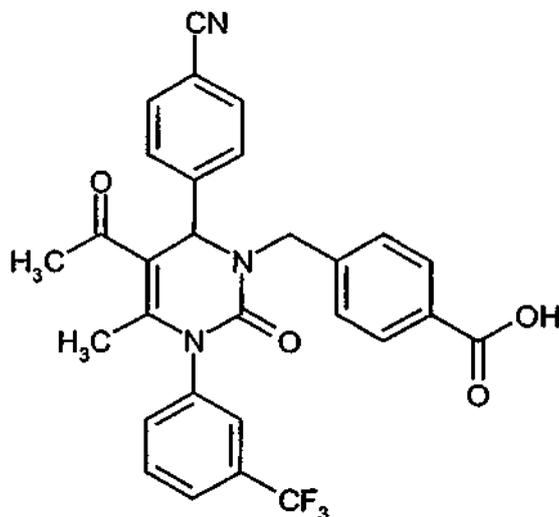
(continuación)

T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
2,31 (6)	522

Nº de Ejemplo	Estructura	Materiales de Partida	Rendimiento [%]
17	 <chem>Cc1nc(C#N)c(C#N)c1N(C#N)c2ccc(C(F)(F)F)cc2CNc3oc(C(=O)OC)c3</chem>	Ejemplo 14A; 2 - (clorometil)-1,3- oxazol-4- carboxilato de metilo	26

Ejemplo 18

Ácido 4-([5-Acetil-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-pirimidin-1(2*H*)-il]metil) benzoico



5

65 mg (0,11 mmol) del Ejemplo 6 se disuelven en 5 ml de diclorometano y 0,5 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agita a temperatura ambiente durante una hora, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre sílice con mezclas de diclorometano/metanol mixtures como eluyente.

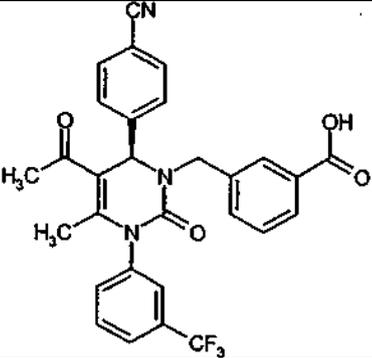
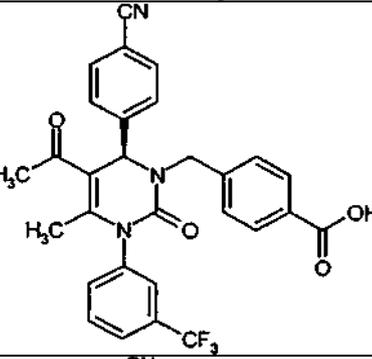
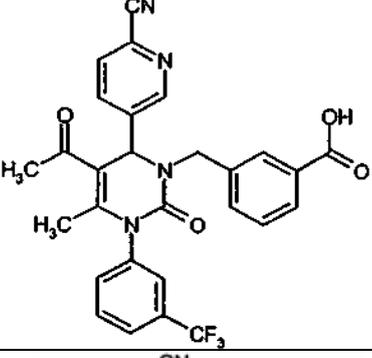
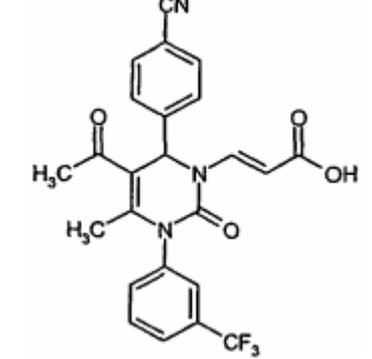
Rendimiento: 56 mg (94 % del t.)

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

Por analogía con el procedimiento para el Ejemplo 18, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo N°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
19		Ejemplo 13	30	2,66 (6)	604
20		Ejemplo 3	7	2,69 (6)	616

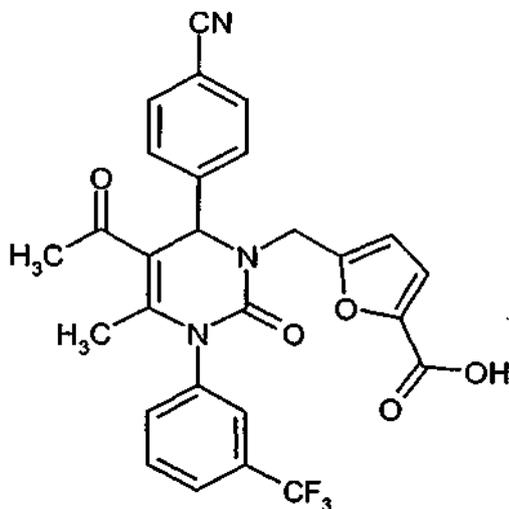
(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
21		Ejemplo 2	49	2,45 (5)	534
22		Ejemplo 7	33	2,45 (5)	534
23		Ejemplo 12	37	2,36 (5)	535
24		Ejemplo 15	89	2,14 (6)	470

Ejemplo 25

Ácido 5-[[5-acetil-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-pirimidin-1(2*H*)-il]metil]-2-furanoico

5



60 mg (0,11 mmol) del Ejemplo 10 se disuelven en 5 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 4 mg (0,17 mmol) de hidróxido de litio, disueltos en 2,5 ml de agua. Después de cinco horas de agitación, a temperatura ambiente, se añaden otros 4 mg (0,17 mmol) de hidróxido de litio en 2,5 ml de agua y se continúa con la agitación durante dos horas. El pH se ajusta a < 7 con ácido clorhídrico, el disolvente se retira *al vacío* y el residuo se purifica por HPLC preparativa.

Rendimiento: 45 mg (77 % del t.)

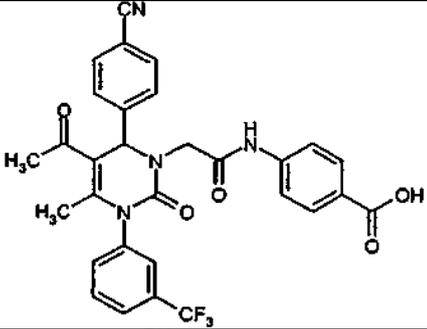
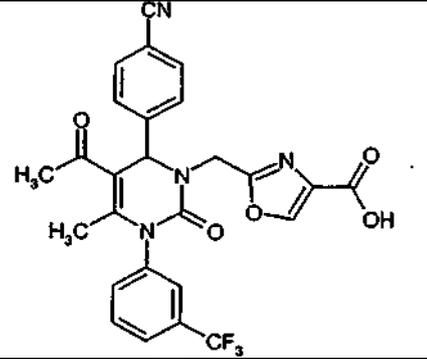
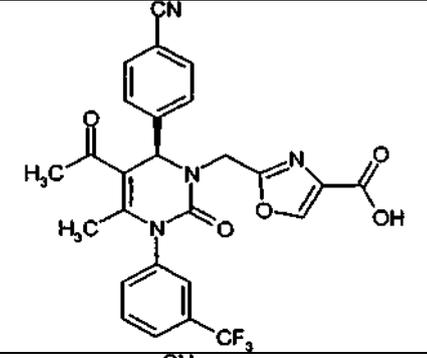
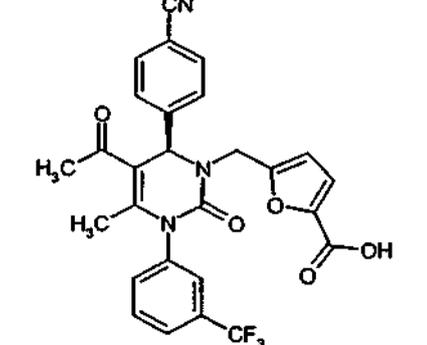
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,9 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 4,4 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,7 (s, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 3H), 13,0 (s a, 1H) ppm.

15

Por analogía con el procedimiento para el Ejemplo 25, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo N°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
26		Ejemplo 1	9	2,30 (6)	534
27		Ejemplo 4	41	2,27 (5)	591

(continuación)

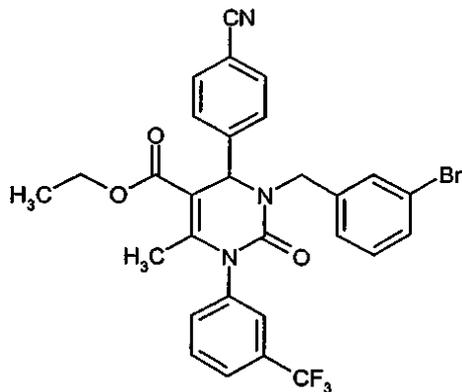
Ejemplo N°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
28		Ejemplo 5	53	2,38 (3)	577
29		Ejemplo 8	75	2,24 (3)	525
30		Ejemplo 9	78	2,25 (5)	525
31		Ejemplo 11	91	2,37 (3)	524

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Materiales de partida	Rendimiento [%]	Tr [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
32		Ejemplo 14	29	2,10 (6)	484
33		Ejemplo 17	68	2,08 (6)	508
34		Ejemplo 16	75	2,41 (5)	507

Ejemplo 35

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



- 10 Hidruro sódico (55,9 mg 1,397 mmol; dispersión al 60 % en aceite mineral) se lava con pentano (2 x 10 ml) y se suspende en tetrahidrofurano (10 ml). Una solución de 4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-

tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 4A) (500 mg, 1,164 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añade con agitación. Después de 5 minutos a temperatura ambiente, se añade una solución de 1-bromo-3-(bromometil)benceno (320 mg, 1,23 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La solución 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 seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo amarillo (aproximadamente 1,05 g) se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 60 (50 g) con ciclohexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente. El producto se aísla en forma de una espuma amorfa.

Rendimiento: 568 mg (81,5 % del t.)

LC-MS (procedimiento 6): $T_r = 3,02$ min

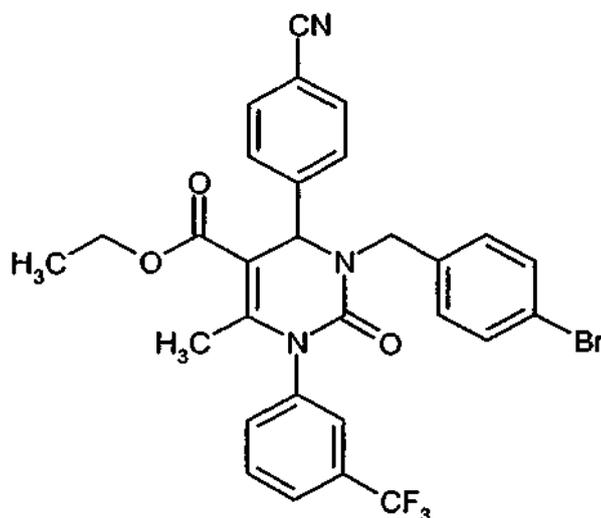
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,62$ min, $\lambda_{\text{máx}} = 198$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 598$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,74-7,56$ (m, 4H), 7,55-7,34 (m, 6H), 7,23-7,13 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,07 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,16 (c, 2H), 3,91 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 2,07 (s, 3H), 1,22 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 36

3-(4-Bromobencil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 35.

Rendimiento: 565 mg (81,2 % del t.)

LC-MS (procedimiento 6): $T_r = 3,04$ min

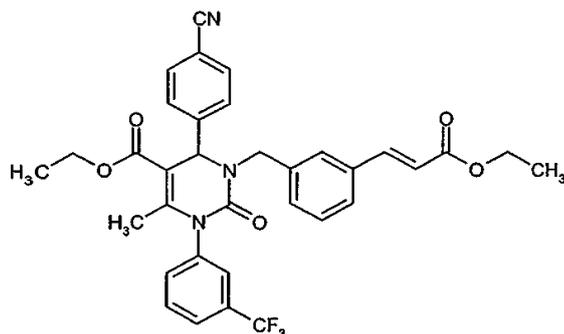
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,56$ min, $\lambda_{\text{máx}} = 198$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 598$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,74-7,56$ (m, 4 H), 7,55-7,36 (m, 6H), 7,19-7,11 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 5,11 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 4,15 (m, 2H), 3,82 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 2,06 (s, 3H), 1,21 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 37

4-(4-Cianofenil)-3-{3-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



35

A una solución agitada de 3-(3-bromobencil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 35) (500 mg, 0,84 mmol) en dimetilformamida (7,0 ml) se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (III) (117,3 mg, 0,17 mmol), acrilato de etilo (457,2 μ l, 4,18 mmol) y trietilamina (232,9 μ l, 1,67 mmol). La reacción se agita durante una noche (16 h) a 120 °C, a continuación se enfría a temperatura ambiente, se diluye con dimetilformamida (8 ml) y se purifica directamente por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1 % a 10:90 \rightarrow 90:10). El compuesto del título, que todavía es ligeramente impuro, se aísla (356 mg) y a continuación se cromatografía de nuevo sobre gel de sílice 60 con ciclohexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente.

Rendimiento: 210 mg (40,7 % del t.)

LC-MS (procedimiento 6): $T_r = 3,00$ min

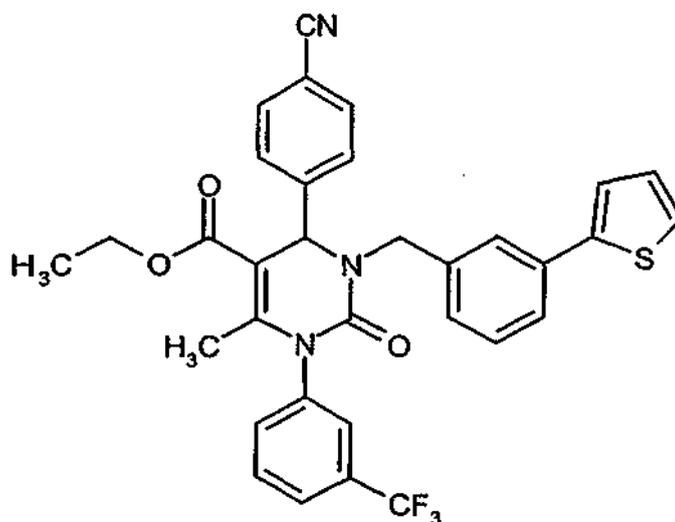
HPLC (procedimiento 2): $T_r = 5,57$ min, $\lambda_{m\acute{a}x} = 198$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 618$ (M+H)⁺

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,75$ - $7,56$ (m, 5H), $7,55$ - $7,20$ (m, 8H), $6,42$ (d, 1H, J = 16,0 Hz), $5,45$ (s, 1H), $5,14$ (d, 1H, J = 15,3 Hz), $4,28$ (c, 2H), $4,15$ (m, 2H), $3,93$ (d, 1H, J = 15,2 Hz), $2,08$ (s, 3H), $1,35$ (t, 3H), $1,20$ (t, 3H) ppm.

Ejemplo 38

4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-3-[3-(2-tienil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



Una solución de 3-(3-bromobencil)-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 35) (40 mg, 0,07 mmol), ácido 2-tiofen-borónico (10,69 mg, 0,08 mmol), carbonato sódico acuoso 2 M (100 μ l, 0,2 mmol) y cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) (4,7 mg, 0,01 mmol) en dimetilformamida (2,0 ml) se agita a 90 °C durante una noche (16 h). Se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) adicional (4,7 mg, 0,01 mmol), y la reacción se agita a 90 °C durante otras 24 h, tiempo después del cual se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4,7 mg, 0,01 mmol) adicional y la reacción se agitó durante más de 3 h a 90 °C. La mezcla de reacción se diluye con dimetilformamida (5 ml) y se purificó directamente por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1 % a 10:90 \rightarrow 90:10). Las fracciones del producto se concentran y se extraen a través una fina capa de gel de sílice 60 con diclorometano como eluyente. La concentración *al vacío* proporciona el compuesto del título.

Rendimiento: 30,2 mg (61,4 % del t.)

LC-MS (procedimiento 6): $T_r = 3,10$ min

HPLC (procedimiento 2): $T_r = 5,71$ min, $\lambda_{m\acute{a}x} = 198$ nm

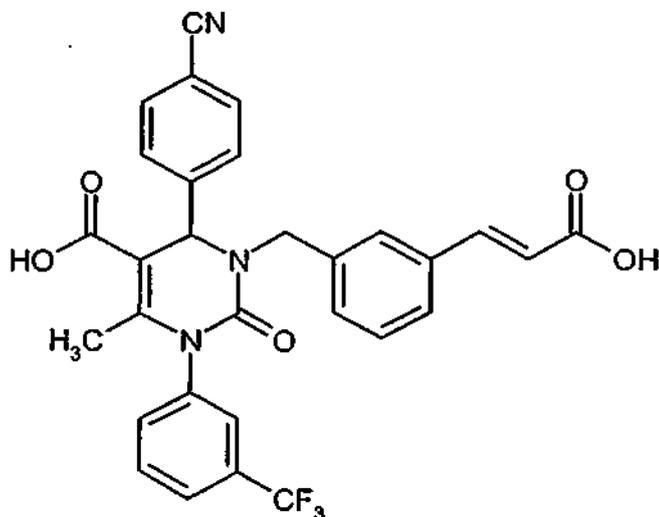
MS (ESI pos): $m/z = 602$ (M+H)⁺

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,80$ - $7,05$ (m, 15H), $5,49$ (s, 1H), $5,19$ (d, 1H, J = 15,4 Hz), $4,24$ - $4,04$ (m, 2H), $3,95$ (d, 1H, J = 15,2 Hz), $2,07$ (s, 3H), $1,39$ - $1,12$ (m, 3H) ppm.

Ejemplo 39

Ácido 3-{3-[(*E*)-2-carboxivinil]bencil}-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico

5



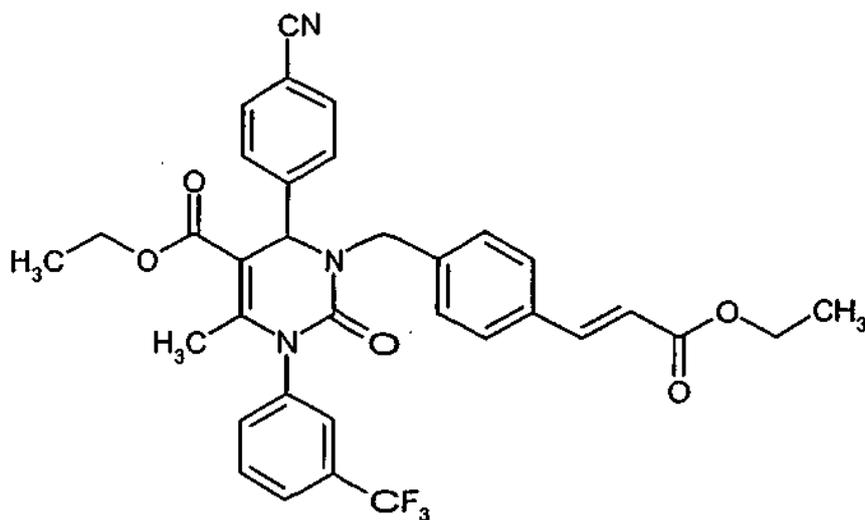
A una solución agitada 4-(4-cianofenil)-3-{3-[(*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 37) (50 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añade una solución de hidróxido sódico (32,4 mg, 0,8 mmol) en agua (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añade etanol (2 ml). Después de 16 horas de agitación, el pH de la solución se ajusta a 2 con ácido clorhídrico 1 N, y el producto se extrae con acetato de etilo (3 x 100 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 purificapor HPLC preparativa (columna RP 18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac.al 0,1 % a 10:90 → 90:10). El compuesto del título se obtienen en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 23,6 mg (47,7 % del t.)
 LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,37$ min
 HPLC (procedimiento 2): $T_r = 4,57$ min, $\lambda_{\text{máx}} = 226$ nm
 MS (ESI pos): $m/z = 562$ (M+H)⁺
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,0$ (s a, 2H), 7,89-7,25 (m, 13H), 6,48 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,45 (s, 1H), 4,93 (d, J = 15,7 Hz), 4,07 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 2,02 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 40

25

4-(4-Cianofenil)-3-{4-[(*E*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 36 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 37.

Rendimiento: 366 mg (66 % del t.)

5 LC-MS (procedimiento 6): $T_r = 3,01$ min

HPLC (procedimiento 2): $T_r = 5,48$ min, $\lambda_{m\acute{a}x} = 284$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 618$ (M+H)⁺

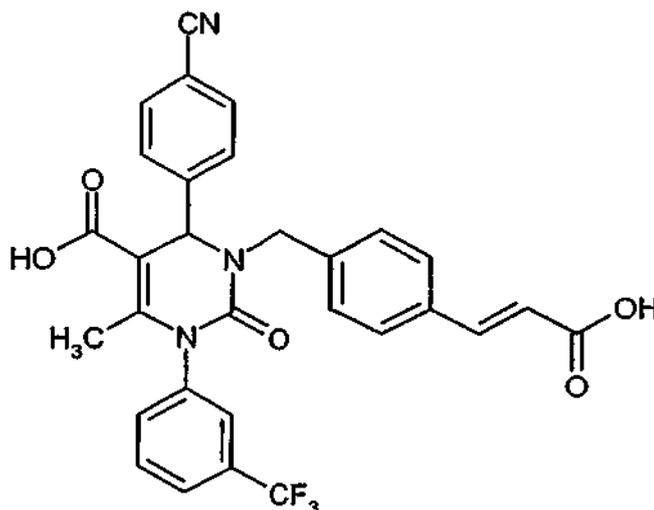
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,76-7,17$ (m, 13H), 6,44 (d, 1H, J = 16 Hz), 5,44 (s, 1H), 5,19 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 4,28 (c, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,86 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 2,07 (s, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,19 (t, 3H) ppm.

10

Ejemplo 41

15 **Ácido 3-{4-[(E)-2-carboxivinil]bencil}-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico**

15



Una solución agitada de 4-(4-cianofenil)-3-{4-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 40) (100 mg, 0,16 mmol) en etanol (2 ml) se trata con una solución de hidróxido sódicoac. al 10 % (1 ml). Después de 16 horas, el pH de la solución de reacción se ajusta a 2 con ácido clorhídrico 1 N, y el producto en bruto 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 residuo se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1 % a 10:90 → 90:10).

20

25 Rendimiento: 16,2 mg (14,5 % del t.) LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,37$ min

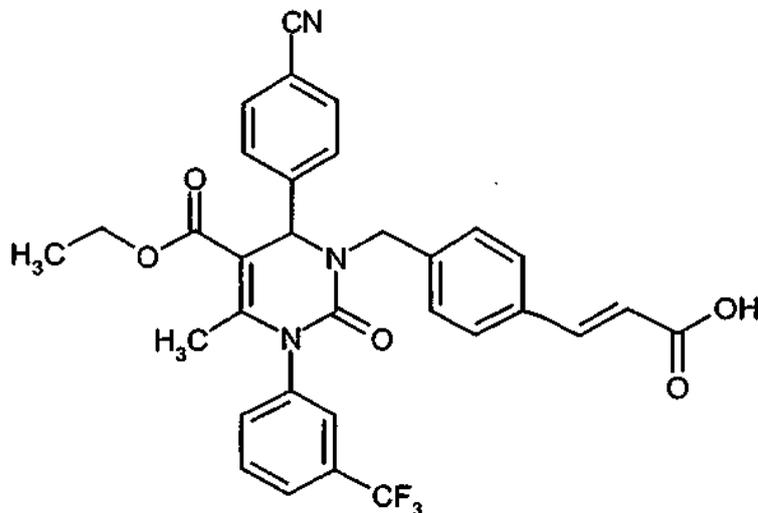
HPLC (procedimiento 2) $T_r = 4,56$ min, $\lambda_{m\acute{a}x} = 282$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 578$ (M+NH₄)⁺

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,5$ (s a, 2H), 8,00-7,23 (m, 13H), 6,52 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 5,43 (s, 1H), 4,96 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 15,3 Hz), 2,02 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 42

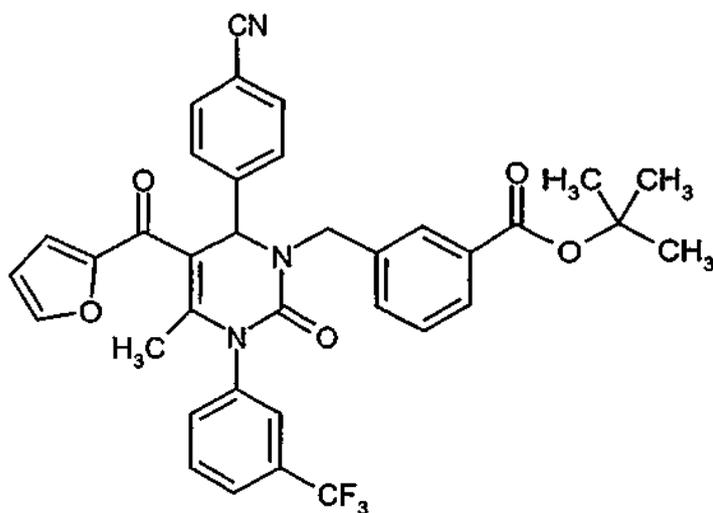
Ácido (2E)-3-(4-[[6-(4-cianofenil)-5-(etoxicarbonil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]fenil)acrilico



5 Una solución agitada de 4-(4-cianofenil)-3-{4-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 40) (100 mg, 0,16 mmol) en etanol (2 ml) se trata con una solución de hidróxido sódico ac. al 10 % (3 ml). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el pH de la solución se ajusta a 2 con 1 N ácido clorhídrico, y el producto en bruto se extrae con acetato de etilo (3 x 10 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo ácido fórmico ac. al 0,1 % a 10:90 → 90:10). Rendimiento: 9,9 mg (10 % del t.) LC-MS (procedimiento 5) $T_r = 2,76$ min MS (ESI pos): $m/z = 589$ (M+H)⁺
 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,0$ (s a, 1H), 7,90-7,50 (m, 12H), 7,32 (d, 2H), 6,50 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 5,44 (s, 1H), 4,91 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 4,08-3,96 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,07 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 43

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



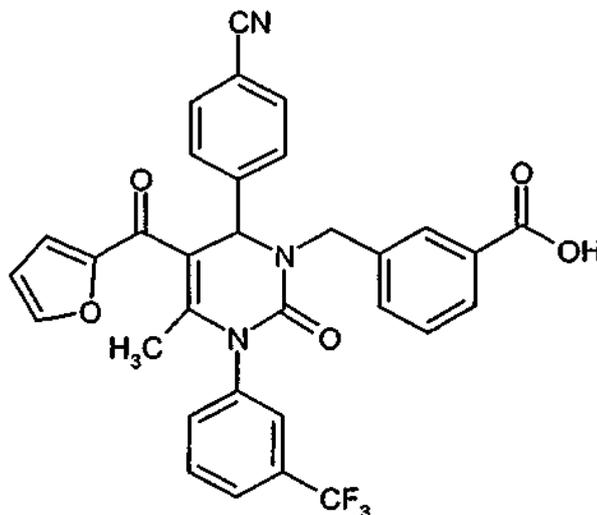
25 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 20A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 35 con la excepción de que el compuesto del título se purifica por HPLC preparativa en condiciones neutras (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 90:10).
 Rendimiento: 68 mg (62 % del t.)
 LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 3,13$ min

MS (ESI neg): $m/z = 640$ (M-H)⁻

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,99-7,65$ (m, 9H), $7,62-7,38$ (m, 4H), $7,29-7,23$ (m, 1H), $6,67-6,61$ (m, 1H), $5,58$ (s, 1H), $4,90$ (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), $4,30$ (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), $1,54$ (s, 12H) ppm.

5 Ejemplo 44

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



10

3-[[6-(4-Cianofenil)-5-(2-furoil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]benzoato de *tert*-butilo (Ejemplo 43) (50 mg, 0,078 mmol) se disuelve en ácido trifluoroacético (2 ml) Después de 15 minutos de agitación, la solución se concentra *al vacío* y el residuo se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 90:10).

15

Rendimiento: 27,8 mg (61 % del t.)

LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,57$ min

MS (ESI pos): $m/z = 586$ (M+H)⁺

20

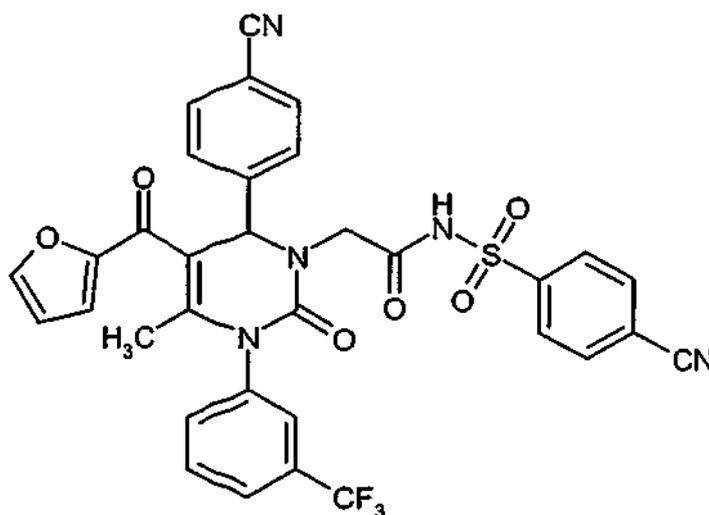
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,91$ (s a, 1H), $7,94-7,64$ (m, 9H), $7,62-7,39$ (m, 4H), $7,30-7,21$ (m, 1H), $6,68-6,60$ (m, 1H), $5,56$ (s, 1H), $4,95$ (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), $4,21$ (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), $1,54$ (s, 3H) ppm.

25

Ejemplo 45

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

25



Una mezcla de ácido [6-(4-cianofenil)-5-(2-furoil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (Ejemplo 29A) (75 mg, 0,14 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (33 mg, 0,16 mmol), 4-cianobenceno-1-

30

sulfonamida (33 mg, 0,16 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (4 ml) se agita durante 48 horas. El producto en bruto se extrae con diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 2 N y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua a 10:90 → 90:10).

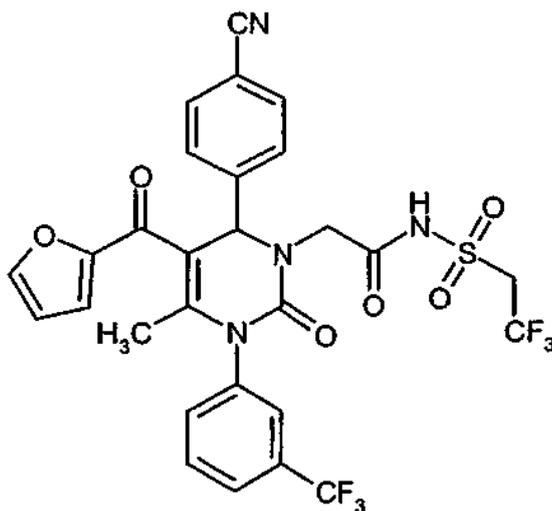
5 Rendimiento: 35 mg (34 % del t.)

LC-MS (procedimiento 5): $T_r = 2,68$ min MS (ESI pos): $m/z = 674$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,15-7,98$ (m, 5H), 7,94 (m, 1H), 7,85-7,46 (m, 8H), 7,35 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 1,51 (s, 3H) ppm.

10 **Ejemplo 46**

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



15

Una solución de ácido [6-(4-cianofenil)-5-(2-furoil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (Ejemplo 29A) (75 mg, 0,15 mmol), 2,2,2-trifluoroetano-sulfonamida (23 mg, 0,16 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (33 mg, 0,16 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (4 ml) se agita a temperatura ambiente durante 4 días. El producto se extrae con diclorometano (100 ml), se lava con ácido clorhídrico 2 N y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac. al 0,1 % a 30:70 → 90:10). El compuesto del título se aísla en forma de un sólido incoloro.

20

Rendimiento: 32 mg (31 % del t.)

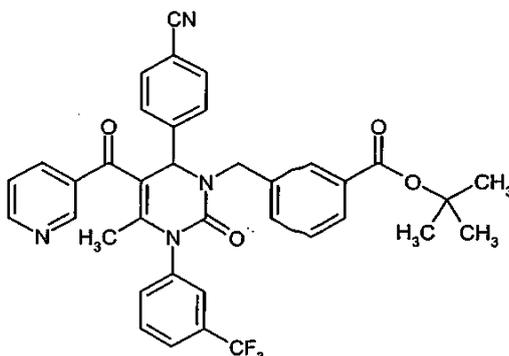
25 LC-MS (procedimiento 5): $T_r = 2,90$ min

MS (ESI pos): $m/z = 655$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,95$ (m, 1H), 7,90-7,51 (m, 9H), 7,41 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,70-4,47 (m, 2H), 4,29 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 1,58 (s, 3H) ppm.

30 **Ejemplo 47**

3-[[6-(4-Cianofenil)-4-metil-2-oxo-5-(piridin-3-ilcarbonyl)-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]benzoato de terc-butilo



35

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 21A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1, con la excepción de que el compuesto del título se purifica por HPLC preparativa en condiciones neutras (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 90:10).

Rendimiento: 49 mg (34 % del t.)

5 LC-MS(procedimiento 5): $T_r = 3,00$ min

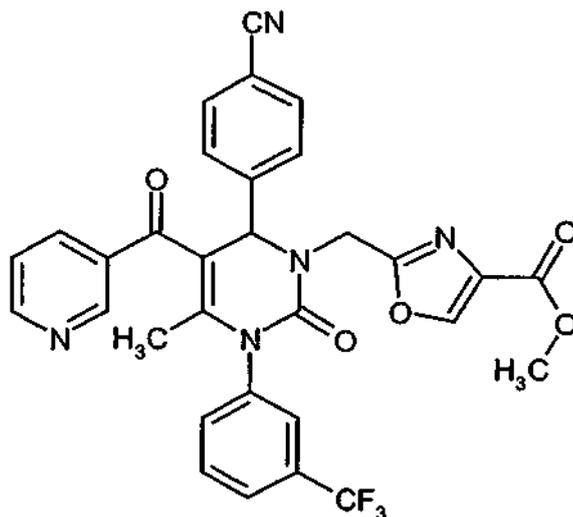
MS (ESI pos): $m/z = 653$ (M+H)⁺

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 5,06$ min, $\lambda_{\text{máx}} = 198$ nm

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,78$ (d, 1H), 8,74-8,67 (m, 1H), 8,00-7,91 (in, 2H), 7,85-7,65 (m, 7H), 7,62-7,51 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,43 (s, 3H) ppm.

10 **Ejemplo 48**

2-[[6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-5-(piridin-3-ilcarbonil)-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimi-din-1(2H)-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo



15

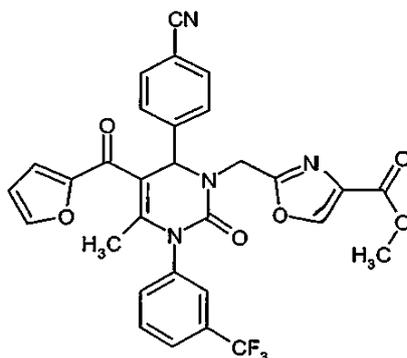
A una suspensión agitada de 4-{6-metil-2-oxo-5-(piridin-3-ilcarbonil)-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo (Ejemplo 21A) (100 mg, 0,22 mmol) y carbonato potásico (60 mg, 0,43 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añade 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (57 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agita de acuerdo durante 72 horas a temperatura ambiente. El producto en bruto 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 preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 30:70 → 90:10). Rendimiento: 30 mg (23 % del t.) LC-MS (procedimiento 6): $T_r = 2,19$ min MS (ESI pos): $m/z = 602$ (M+H)⁺ HPLC (procedimiento 2): $T_r = 4,37$ min, $\lambda_{\text{máx}} = 200$ nm

20

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,82$ (d, 1H), 8,75-8,69 (m, 2H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86-7,77 (d, 3H), 7,76-7,67 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,52-7,45 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,43 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 49

30 **2-[[6-(4-cianofenil)-5-(2-furoil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il] metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo**



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 20A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 48, con la excepción de que el tiempo de la reacción es 48 horas. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido de color parduzco.

Rendimiento: 43 mg (32 % del t.)

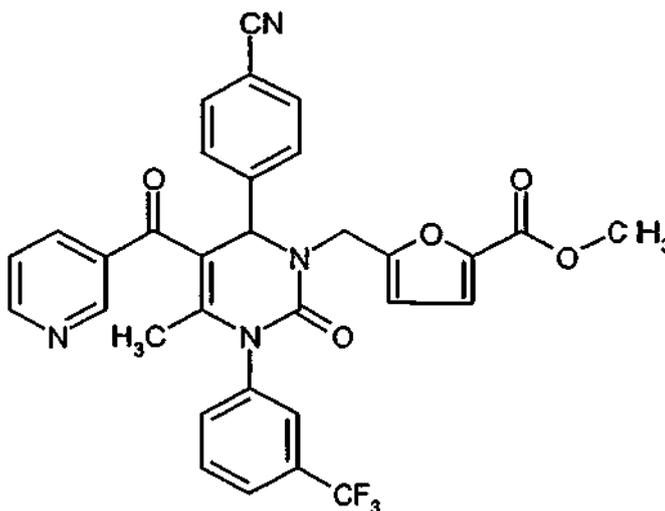
5 LC-MS (procedimiento 6): $T_r = 2,34$ min

MS (ESI pos): $m/z = 591$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,72 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,54 (s, 3H) ppm.

10 **Ejemplo 50**

5-[[6-(4-Cianofenil)-4-metil-2-oxo-5-(piridin-3-ilcarbonil)-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimi-din-1(2H)-il]metil]-2-furoato de metilo
[0183]



15

A una suspensión agitada de (4-{6-metil-2-oxo-5-(piridin-3-ilcarbonil)-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}benzonitrilo (Ejemplo 21A) (100 mg, 0,22 mmol) y carbonato potásico (60 mg, 0,43 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añade 5-(clorometil)-2-furoato de metilo (57 mg, 0,32 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se diluye con metanol (5 ml) y se purifica directamente por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 90:10).

Rendimiento: 20 mg (12 % del t.)

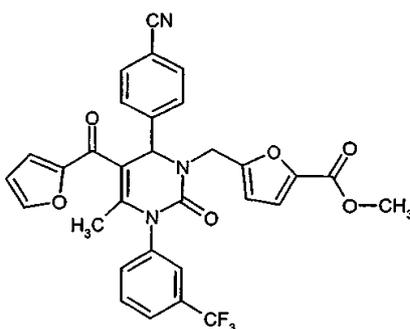
HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,56$ min, $\lambda_{\text{máx}} = 194$ nm

MS (ESI pos): $m/z = 601$ (M+H)⁺

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,78$ (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,41 (s, 3H) ppm.

30 **Ejemplo 51**

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



35

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 20A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 50, con la excepción de que el tiempo de reacción es de 48 horas.

Rendimiento: 40 mg (27 % del t.)

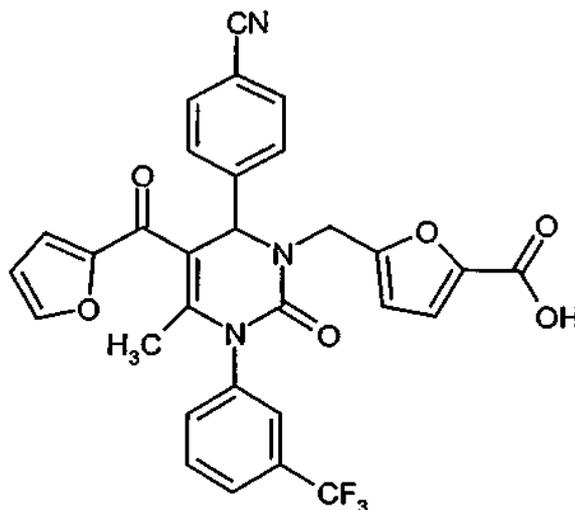
LC-MS (procedimiento 6): $T_r = 2,50$ min

MS (ESI pos): $m/z = 590$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,03-7,64$ (m, 7H), 7,47 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,52 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 52

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



A una solución agitada de 5-[[6-(4-cianofenil)-5-(2-furoil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]metil]-2-furoato de metilo (Ejemplo 51) (30 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añade una solución de hidróxido de litio (2,4 mg, 0,10 mmol) en agua (1,5 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche (16 h), a continuación se acidifica con 1 N ácido clorhídrico. Se obtiene un precipitado. Se añade metanol (7 ml), y el producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico ac.al 0,1 % a 130:70 → 90:10).

Rendimiento: 19 mg (63 % del t.)

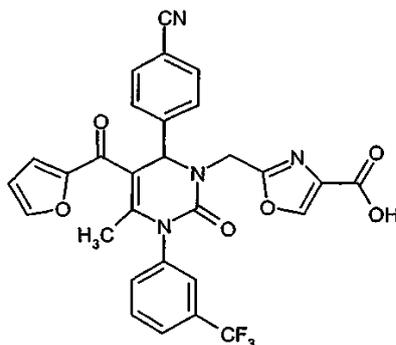
LC-MS (procedimiento 5): $T_r = 2,27$ min

MS (ESI pos): $m/z = 576$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13,0$ (s a, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 3H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,86 (d, 1H), 1,52 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 53

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



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 49 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 52. El compuesto del título se aísla en forma de un sólido amorfo de color parduzco.

Rendimiento: 24 mg (80 % del t.)

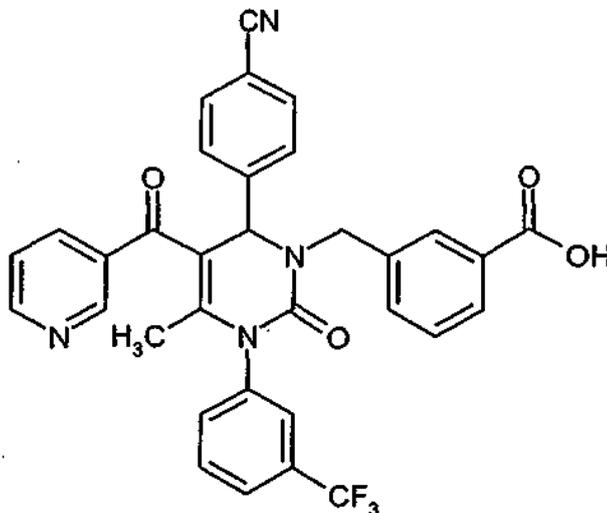
LC-MS (procedimiento 5): $T_r = 2,34$ min

MS (ESI pos): $m/z = 577 (M+H)^+$

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13,0$ (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,90-7,66 (m, 6H), 7,54 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 1,54 (s, 3H) ppm.

5 **Ejemplo 54**

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



10

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 47 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 44, con la excepción de que el tiempo de la reacción es de 30 minutos.

Rendimiento: 30 mg (78 % del t.)

15 HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,36$ min, $\lambda_{\text{máx}} = 196$ nm

LC-MS (procedimiento 3): $T_r = 2,46$ min

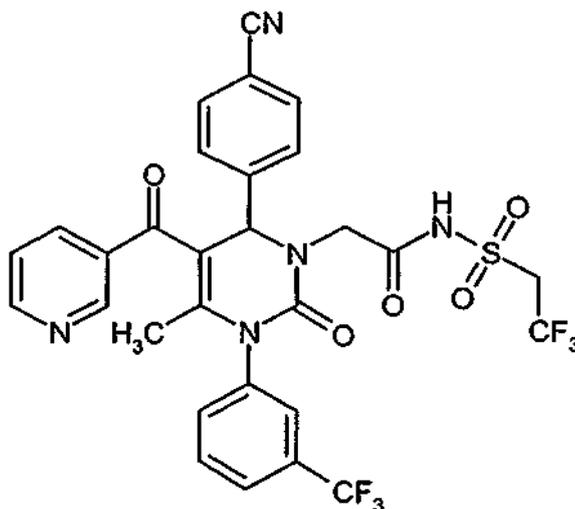
MS (ESI pos): $m/z = 597 (M+H)^+$

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13,0$ (s a, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,88-7,77 (m, 5H), 7,76-7,64 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,49-7,39 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 1,42 (s, 3H) ppm.

20

Ejemplo 55

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



25

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 31A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 46, con la excepción de que el compuesto del título se purifica por HPLC preparativa en condiciones neutras (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 30:70 \rightarrow 90:10).

30 Rendimiento: 37 mg (55 % del t.)

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,38$ min, $\lambda_{\max} = 234$ nm

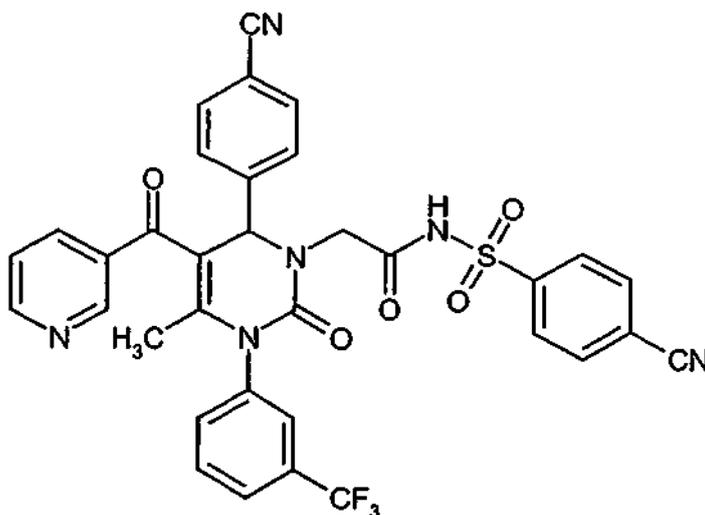
LC-MS (procedimiento 5): $T_r = 2,68$ min

MS (ESI pos): $m/z = 666$ (M+H)⁺

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,86$ (d, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,92-7,61 (m, 8H), 7,54-7,46 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 1,45 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 56

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



10

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 31A 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 (columna RP18; eluyente: acetonitrilo/agua 30:70 → 90:10).

15 Rendimiento: 18 mg (47 % del t.)

LC-MS (procedimiento 5): $T_r = 2,58$ min

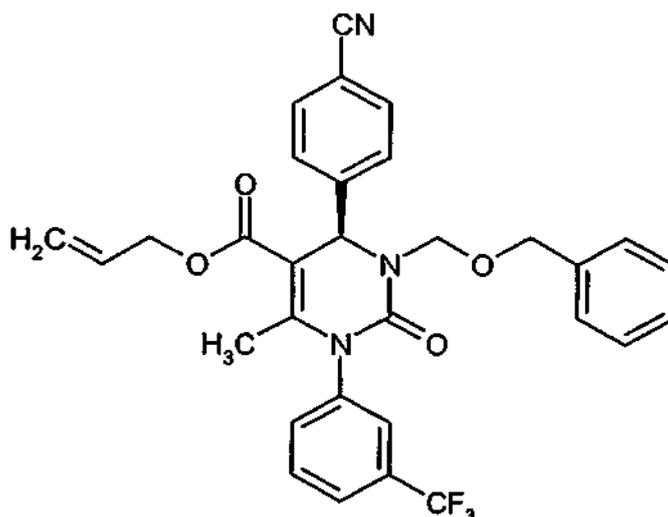
MS (ESI pos): $m/z = 685$ (M+H)⁺

HPLC (procedimiento 1): $T_r = 4,39$ min, $\lambda_{\max} = 234$ nm

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,81$ (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,11-7,97 (m, 5H), 7,87-7,75 (m, 3H), 7,74-7,53 (m, 5H), 7,52-7,42 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,55 (d, 2H), 4,17 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 1,41 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 57

25 **(4R)-3-[(Benciloxi)metil]-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo**



50 mg (0,11 mmol) del Ejemplo 6A se disuelven en 2 ml de tetrahidrofurano seco, se añaden 9,5 mg (0,24 mmol) de

hidruro sódico, y la mezcla se agita a temperatura ambiente y se agita durante 15 min. Se añaden 23,1mg (0,15 mmol) de éter clorometil bencílico, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente a reflujo durante una noche. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y solución acuosa de cloruro amónico la fase orgánica se lava

5 secuencialmente con agua y solución saturada de cloruro sódico, el extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora *al vacío*. El producto en bruto se enriquece por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 3:1) y se usa como tal para reacciones adicionales.

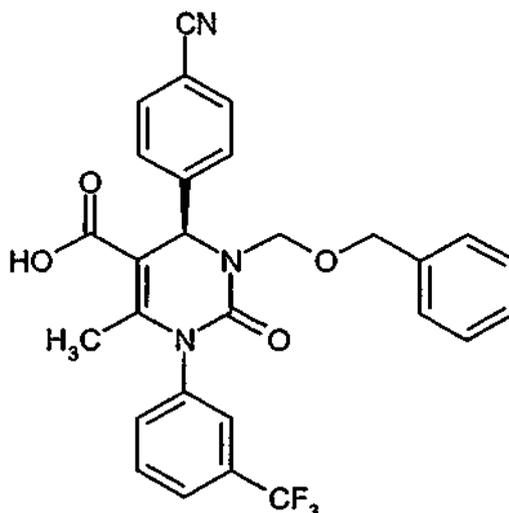
Rendimiento: 37 mg (54 % del t.)

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,98 (s, 3H), 4,40-4,50 (m, 2H), 4,60 (d, 2H), 4,68 (d, 1H), 5,12-5,23 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 5,90 (ddt, 1H), 7,10-7,90 (m, 13H) ppm.

10

Ejemplo 58

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



15

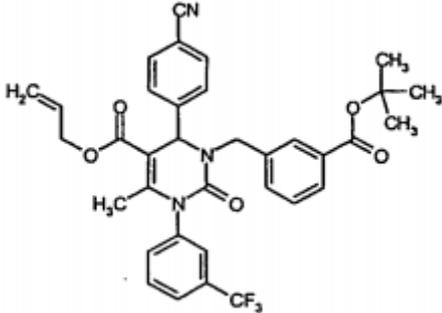
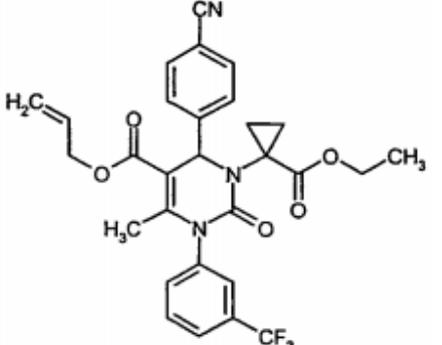
485 mg (0,86 mmol) del Ejemplo 57 y 112 mg (1,30 mmol) de morfolina se disuelven en argón en 5 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se añaden 50 mg (0,04 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), y la mezcla se hace reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evapora *al vacío* el resto se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución acuosa de cloruro de amonio. 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.

20 Rendimiento: 97 mg (21 % del t.)

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,98 (s, 3H), 4,40 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,17 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,78-7,89 (m, 3H), 12,62 (s a, 1H) ppm.

Por analogía con el procedimiento para el Ejemplo 23A, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo N°	Estructura	Material de partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
59		Ejemplo 5A; 4-bromometil benzoato de terc-butilo	69	5,90 (1)	632

60		Ejemplo 5A; 3-clorometilbenzoato de terc-butilo	59	5,73 (2)	632
61		Ejemplo 5A; 2-bromo-4-clorobutirato de etilo	36	5,19 (2)	554

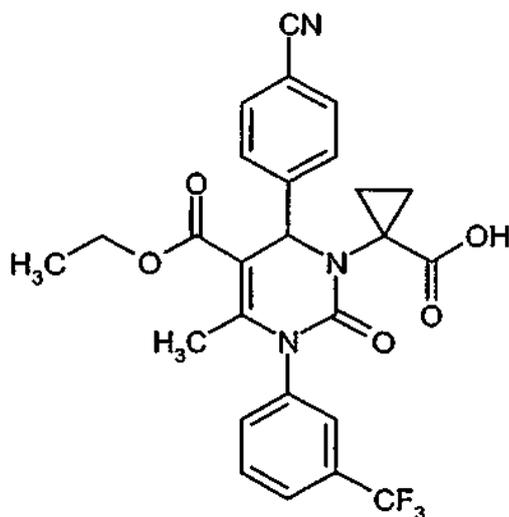
Por analogía con el procedimiento para el Ejemplo 26A, se preparan los siguientes compuestos:

(Continúa en página siguiente)

Ejemplo N°	Estructura	Material de partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
62		Ejemplo 60	84	5,02 (2)	576
63		Ejemplo 59	84	5,04 (2)	576

Ejemplo 64

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



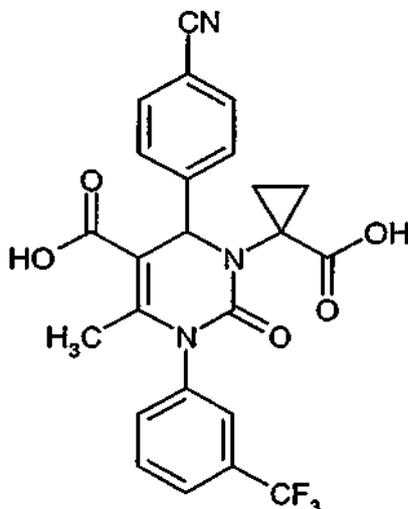
10 100 mg (0,18 mmol) del Ejemplo 61 se suspenden en 1 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 1 ml de metanol y 0,36 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 N. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se reparte entre ácido clorhídrico 2 N y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto consiste en una mezcla de material parcialmente hidrolizado y transesterificado. El producto en bruto se vuelve a disolver en 2 ml de etanol, se añaden 102 mg (0,32 mmol) de etanolato sódico y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se trata como anteriormente. El producto en bruto se purifica por RP-HPLC con un gradiente de agua/acetonitrilo.

15 Rendimiento: 10 mg (12 % del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,00-1,55 (m, 7H), 2,02 (s, 3H), 3,98-4,10 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 7,56-7,87 (m, 8H), 12,1 (s a, 1H) ppm.

Ejemplo 65

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



5

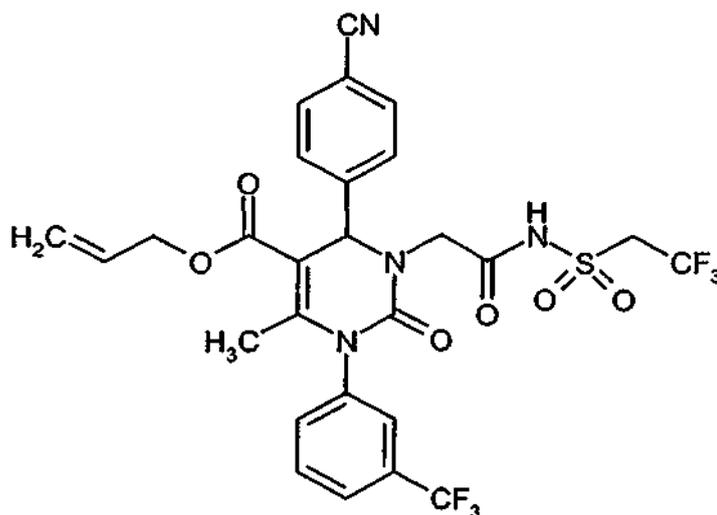
Este compuesto se aísla en un rendimiento de un 22 % como producto secundario de la preparación del Ejemplo 64. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,00-1,20 (m, 1H), 1,32-1,56 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 5,47 (s, 1H), 7,55-7,90 (m, 8H), 12,30 (s a, 2H) ppm.

10

Ejemplo 66

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

15



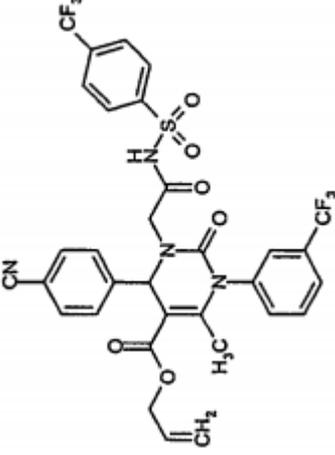
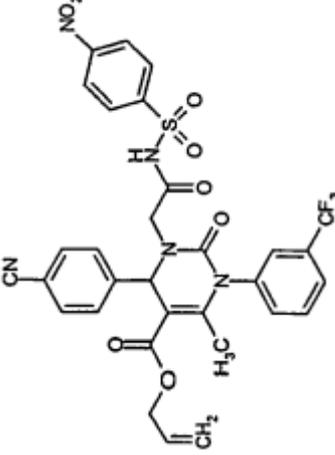
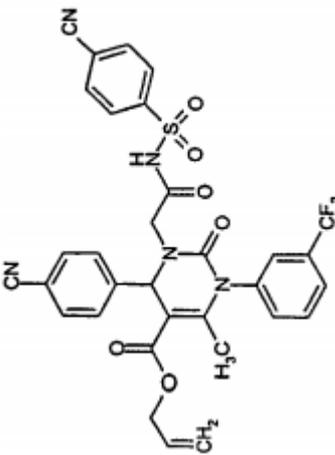
75 mg (0,15 mmol) del Ejemplo 26A, 26,9 mg (0,17 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanosulfonamida, 34,1 mg (0,17 mmol) de 1,3- diclohexilcarbodiimida y 20,2 mg (0,17 mmol) de 4-*N,N* dimetilaminopiridina se disuelven en 4 ml de diclorometano y se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se lava con ácido clorhídrico 2 N, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Rendimiento: 90 mg (93 % del t.)

20

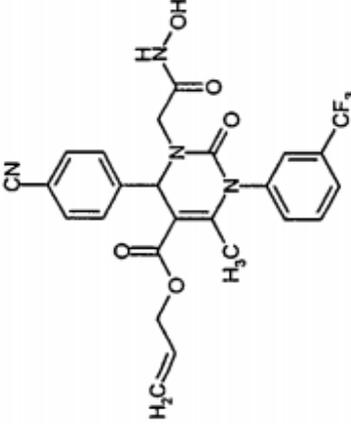
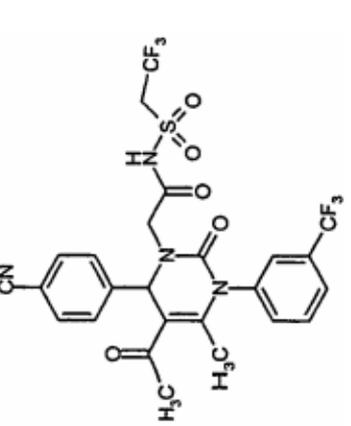
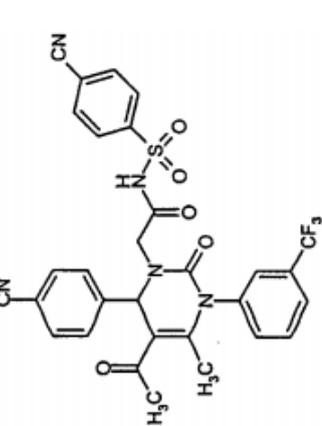
25

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,0 (s, 3H), 3,80 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,46-4,67 (m, 4H), 5,08-5,20 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 5,75-6,90 (m, 1H), 7,60-7,93 (m, 8H) ppm.

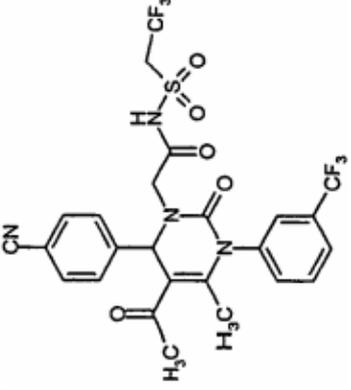
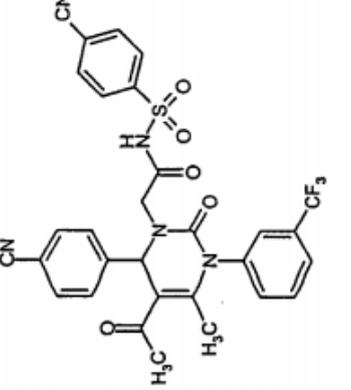
Por analogía con el procedimiento para el Ejemplo 66, se preparan los siguientes compuestos:

Nº de Ejemplo	Estructura	Materiales de Partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
67		Ejemplo 26A; 4-trifluorometilbenceno-sulfonamida	32	5,30 (2)	707
68		Ejemplo 26A; 4-nitrobenceno-sulfonamida	91	5,15 (2)	684
69		Ejemplo 26A; 4-ciano-bencenosulfonamida	32	5,04 (2)	664

(continuación)

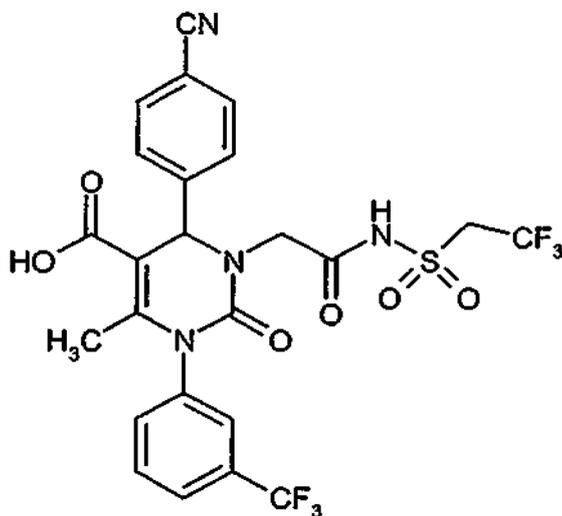
Nº de Ejemplo	Estructura	Materiales de Partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
70		Ejemplo 26A; clorhidrato de N-hidroxilamina	54	4,78 (2)	515
71		Ejemplo 25A; 2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida	51	4,68 (1)	603
72		Ejemplo 25A; 4-ciano-bencenosulfonamida	70	4,67 (1)	622

(continuación)

Nº de Ejemplo	Estructura	Materiales de Partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
73		Ejemplo 27A; 2,2,2-trifluoro-etanosulfonamida	57	4,72 (1)	603
74		Ejemplo 27A; 4-ciano-bencenosulfonamida	82	4,72 (1)	622

Ejemplo 75

Ácido 4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-3-(2-oxo-2-[[2,2,2-trifluoroetil]sulfonil]amino)etil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



5

140 mg (0,22 mmol) del Ejemplo 66 y 28,4 mg (0,33 mmol) de morfolina se disuelven en argón en 2 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se añaden 12,5 mg (0,01 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), y la mezcla se hace reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evapora *al vacío*, el resto se disuelve en acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. El producto en bruto se purifica RP-HPLC por preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo.

10

Rendimiento: 73 mg (55 % del t.)

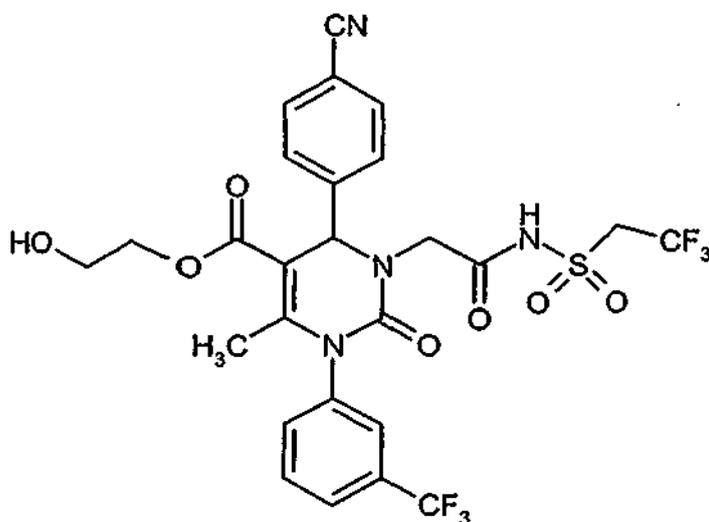
15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,04 (s, 3H), 3,75 (d a, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,52-4,70 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 12,12 (s a, 1H) ppm.

Ejemplo 76

20

4-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-3-(2-oxo-2-[[2,2,2-trifluoroetil]sulfonil]-amino)metil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de 2-hidroxi-etilo



25

50 mg (0,08 mmol) del Ejemplo 75, 11,4 mg (0,09 mmol) de 2-bromoetanol y 16,0 mg (0,12 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina se disuelven en 2 ml de dimetilformamida y se agita a 70 °C durante una noche. Se añaden 11,4 mg (0,09 mmol) de 2-bromoetanol y 16,0 mg (0,12 mmol) de *NN*-diisopropiletilamina y la agitación continua a 70 °C durante una noche. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N, la fase orgánica 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: diclorometano/metanol a 100:3).

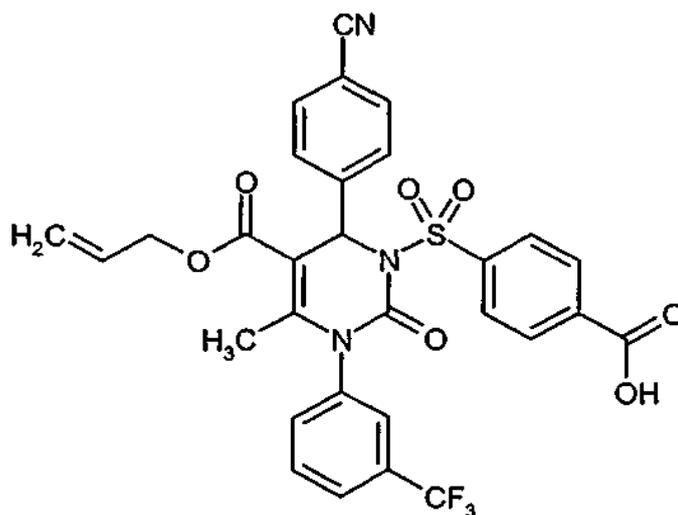
Rendimiento: 5,5 mg (9 % del t.)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,04 (s, 3H), 3,15-3,40 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,01 (dt, 2H), 4,15-4,35 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 7,58-7,68 (m, 3H), 7,72 (t, 2H), 7,77-7,90 (m, 3H) ppm.

5

Ejemplo 77

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



10

100 mg (0,23 mmol) del Ejemplo 5A se disuelven en 4 ml de dioxano y se enfría a 0 °C. Se añaden 19,9 mg (0,50 mmol) de hidruro sódico, y la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se hace reaccionar durante 30 min. 60,0 mg (0,27 mmol) de ácido 4-(clorosulfonil)benzoico se añaden como una solución en dioxano, y se continúa con la agitación durante 1 hora. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y solución acuosa de amonio, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto se purifica por RP-HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo.

15

Rendimiento: 28 mg (19 % del t.)

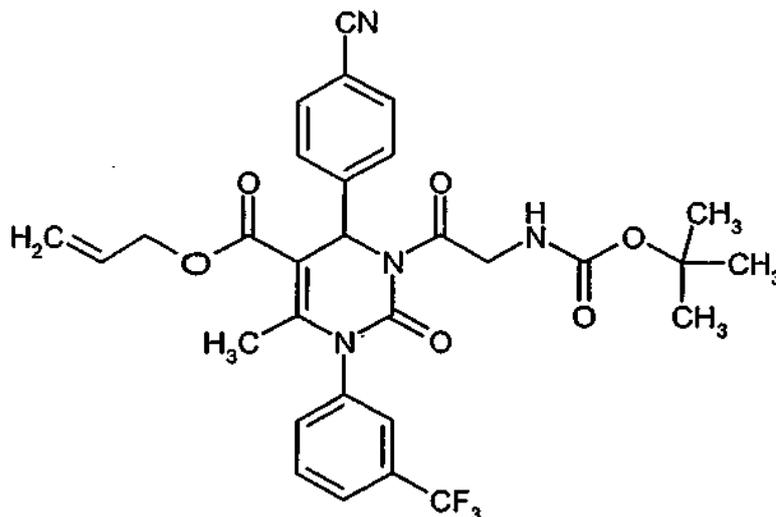
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,02 (s, 3H), 4,70 (d, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,95 (ddt, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,47-7,61 (m, 3H), 7,63-7,91 (m, 7H), 7,95 ppm.

20

Ejemplo 78

3-[N-(terc-Butoxicarbonil)glicil]-4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de alilo

25



Reactivo A: 71,4 mg (0,41 mmol) de *N*-*tert*-butoxicarbonilglicina y 41,2 mg (0,41 mmol) de *N*-metilmorfolina se disuelven en 1 ml de 1,2-dimetoxietano seco. Se añaden 55,9 mg (0,41 mmol) de cloroformiato de isobutilo, la mezcla de reacción se agita durante 5 min, a continuación se filtra y el residuo se lava una vez con 1,2-dimetoxietano. Los filtrados combinados se usan como Reactivo A en la siguiente reacción.

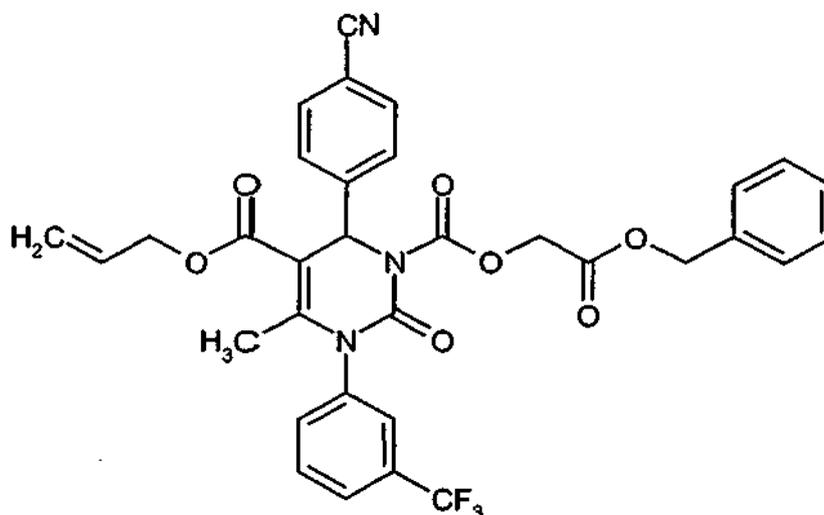
5 150 mg (0,34 mmol) del Ejemplo 5A se disuelven en 2 ml de tetrahidrofurano seco y se enfría a 0 °C. Se añaden 14,2 mg (0,36 mmol) de hidruro sódico, la mezcla se calienta a temperatura ambiente, y la agitación continua durante 30 min. Se añade el Reactivo A (*véase anteriormente*), y la reacción continúa a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y agua, el extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna secuencial sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo a 3:1) y RP-HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo.

10 Rendimiento: 120 mg (19 % del t.)

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,40 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 4,20 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,70 (d, 2H), 5,18-5,28 (m, 2H), 5,92 (ddt, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,65-7,80 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 79

20 **1-[2-(Benciloxi)-2-oxoetil]6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimi-dine-1,5(2H)-dicarboxilato de 5-aliilo**



25 **Reactivo B:** 150 mg (0,90 mmol) 2-hidroxiacetato de bencilo y 142 mg (1,81 mmol) de piridina se disuelven en 1 ml de diclorometano a 0 °C. Se añaden 191 mg (0,95 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo, la solución de reacción se calienta a temperatura ambiente, y la agitación continúa durante 1 hora. La mezcla de reacción se reparte entre diclorometano y ácido clorhídrico 2 N, la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y solución ac. saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad *al vacío*. El residuo se usa como Reactivo B en la siguiente reacción.

30 200 mg (0,45 mmol) del Ejemplo 5A se disuelven en 2 ml de tetrahidrofurano seco. Se añaden 19 mg (0,48 mmol) de hidruro sódico a 0 °C, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, y la agitación continúa durante 30 min. El Reactivo B (*véase anteriormente*) se añade como una solución en 1 ml de tetrahidrofurano, y la reacción continúa a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N, la fase orgánica se lava con agua, se seca de sobre sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad *al vacío*. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna secuencial sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo a 3:1) RP-HPLC y preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo.

35 Rendimiento: 139 mg (48 % del t.)

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,10 (s, 3H), 4,65-4,78 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,16-5,28 (m, 4H), 5,93 (ddt, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,31-7,42 (m, 6H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,70 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (d, 2H) ppm.

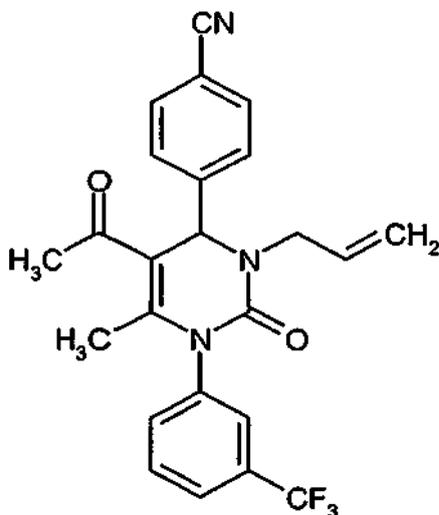
40 Por analogía con el procedimiento para el Ejemplo 79, se prepara el siguiente compuesto:

Nº de Ejemplo	Estructura	Material de partida	Rendimiento [%]	T _r [min] (procedimiento)	Masa [M+H] ⁺
80		Ejemplo 7A	56	5,22(2)	592

Ejemplo 81

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

5



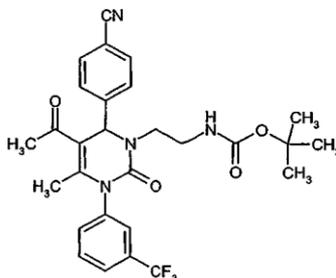
100 mg (0,25 mmol) del Ejemplo 7A se disuelven en 2 ml de dimetilformamida, y se añaden 45 mg (0,38 mmol) y 115 mg (0,50 mmol) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación el producto se purifica por RP-HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo.

Rendimiento: 67 mg (61 % del t.)

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

Ejemplo 82

{2-[5-Acetil-6-(4-cianofenil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-di-hidropirimidin-1(2H)-il]etil}carbamato de *terc*-butilo



1,82 g (4,57 mmol) del Ejemplo 7A se disuelven en 40 ml de tetrahidrofurano y se añaden 274 mg (6,85 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

durante 30 minutos, a continuación se añaden 1,64 g (6,85 mmol) del Ejemplo 32A. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añade agua, la mezcla se evapora a sequedad *al vacío* y el producto se purifica por cromatografía en columna (sílice, eluyente: diclorometano/metanol a 100:1 → 50:1).

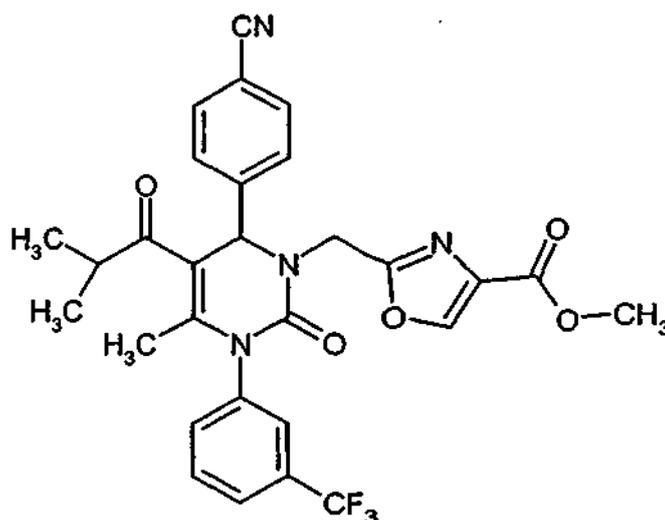
Rendimiento: 137 mg (6 % del t.)

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,4 (s, 9H), 1,9 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 5,6 (s, 1H), 6,9 (t a, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 83

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

10



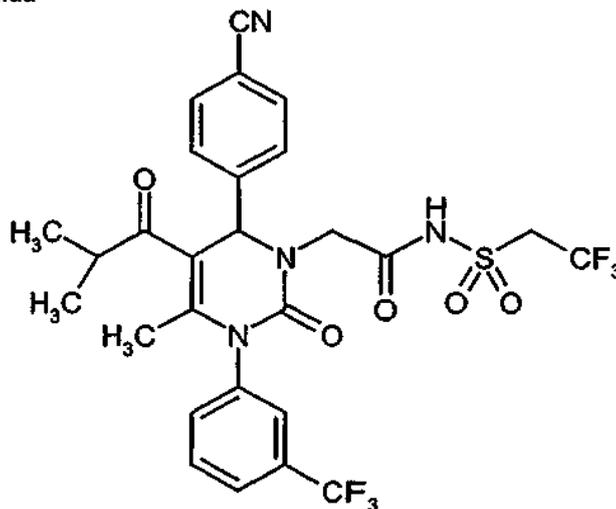
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 33A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 48.

- 15 Rendimiento: 34 mg (28 % del t.)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,72 (s, 1H), 7,95-7,54 (m, 8H), 5,78 (s, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 0,98-0,78 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 84

- 20 2-[[6-(4-Cianofenil)-5-isobutiril-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-pirimidin-1(2H)-il]-N-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]acetamida



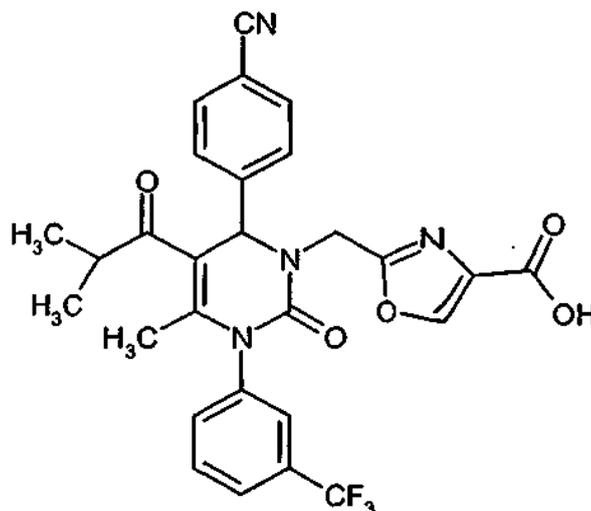
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 35A de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 46.

- 25 Rendimiento: 43 mg (36 % del t.)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,95-7,54 (m, 9H), 5,68 (s, 1H), 4,69-4,48 (m, 2H), 4,34-3,77 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 0,94 (d, 3H), 0,84 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 85

- 5 **Acido 2-[[6-(4-cianofenil)-5-isobutiril-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidro-pirimidin-1(2H)-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico**



- 10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 83 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 52.

Rendimiento: 23 mg (86 % del t.)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,8 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,91-7,52 (m, 8H), 5,76 (s, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 0,92-0,78 (m, 6H) ppm.

15

C. Ejemplos operativos relacionados con las composiciones farmacéuticas

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

Comprimido

- 20 **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.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

- 25 La mezcla del compuesto activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) del PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio durante 5 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

- 30 **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.

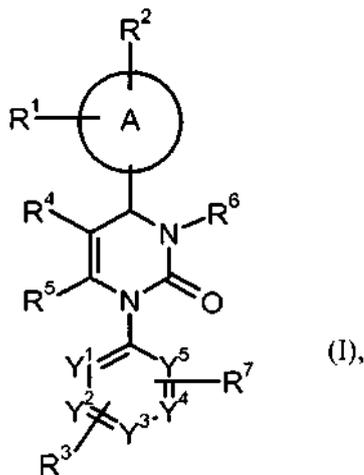
Una única dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la presente invención se proporciona por cada 10 ml de suspensión oral.

- 35 **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.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



en la que

5 A representa un fenilo o un anillo piridilo,
 R¹ y R³ cada uno representa hidrógeno,
 R² representa flúor, cloro, bromo, nitro o ciano,
 R⁴ representa ciano, hidroxicarbonilo, furilcarbonilo, piridilcarbonilo, alquil C₁-C₄ carbonilo o alcoxi C₁-C₄
 10 carbonilo, en el que alquil C₁-C₄ carbonilo y alcoxi C₁-C₄ carbonilo pueden estar sustituidos con un radical
 seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ carbonilo, hidroxicarbonilo,
 mono- y dialquil C₁-C₄ amino,
 R⁵ representa metilo,
 R⁶ representa

- un grupo de fórmula -T-U en la que

T representa un grupo -CH₂-

y

U representa

20 • fenilo, furilo u oxazolilo cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos radicales
 seleccionados independientemente entre el 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- o un grupo -
 CH=CH- y W representa un grupo alcóxicarbonilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,
 25 • un grupo de fórmula -C(=O)-NH-SO₂-R^b en la que R^b representa alquilo C₁-C₄ que puede estar
 sustituido con trifluorometilo o R^b 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^d en la que R^d representa fenilo que puede estar sustituido con
 alcóxicarbonilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,

o

30 R⁶ representa

- cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar sustituido con hasta dos radicales seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁-C₄
 carbonilo e hidroxicarbonilo,

o

35 - un grupo -CH=CH- que está sustituido con alcoxi C₁-C₄ carbonilo o hidroxicarbonilo,

R⁷ representa trifluorometilo o nitro,

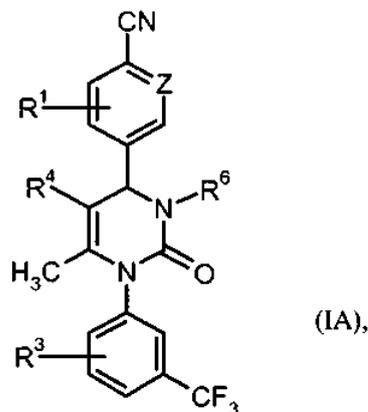
e

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.

3. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que R⁴ es alcoxi C₁-C₄ carbonilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, o en la que R⁴ es alquil C₁-C₄ carbonilo, hiroxicarbonilo o ciano.

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

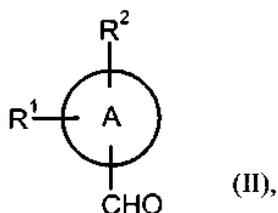


en la que

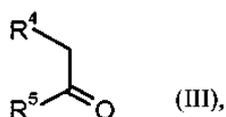
Z representa CH o N, y

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

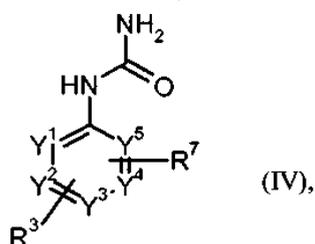
5. Procedimiento para sintetizar los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, por condensación de compuestos de fórmula general (II)



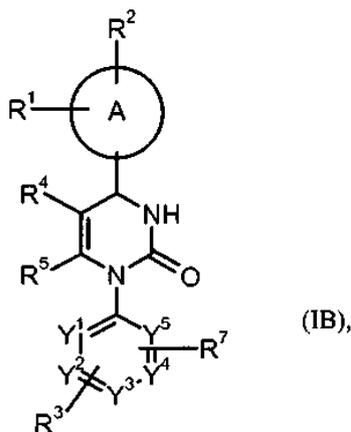
15 en la que A, R¹ y R² tienen el significado que se ha indicado en la reivindicación 1, con compuestos de fórmula general (III)



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



en la que R³, R⁷ y de Y¹ a Y⁵ tienen el significado que se ha indicado en la reivindicación 1, para dar 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 en la reivindicación 1, seguido por hacer reaccionar los compuestos de fórmula general (IB) con compuestos de fórmula general (V)



en la que

R⁶ tiene el significado que se ha indicado en la reivindicación 1, y
X representa un grupo saliente,

10 en presencia de una base.

6. La composición que contiene al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y un diluyente farmacológicamente aceptable.

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

15 8. El procedimiento de preparación de las composiciones de acuerdo con la reivindicación 6 y 7 **caracterizado por que** los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 junto con una o más sustancias vehículo o excipientes 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 9. Uso de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de medicamentos.

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

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